

Rapport sur l'état des connaissances en matière de produits reprotoxiques

Analyse documentaire

Observatoire européen des risques

Résumé

Auteurs:

Le présent rapport a été rédigé par les chercheurs suivants:

M. Klaus Kuhl, Kooperationsstelle Hamburg IFE, Allemagne

Le rapport principal a été rédigé par des chercheurs de trois instituts:

- M^{me} Ellen Schmitz-Felten et M. Klaus Kuhl (responsable de mission), Kooperationsstelle Hamburg IFE, Allemagne;
- M^{me} Karin Sørig Hougaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Danemark;
- M^{me} Katarzyna Miranowicz-Dzierżawska, Centralny Instytut Ochrony Pracy: Państwowy Instytut Badawczy, Pologne

Ce rapport a été vérifié par:

- M. György Ungváry, Office national du travail, Hongrie;
- M. Ferenc Kudász, Office national du travail, Hongrie;

Gestion du projet: M^{me} Elke Schneider - Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA)

Le présent rapport a été commandé par l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA). Son contenu, y compris tout avis et/ou conclusion exprimé, est celui de ses seuls auteurs et ne reflète pas nécessairement l'avis de l'EU-OSHA.

**Europe Direct est un service destiné à vous
aider à trouver des réponses aux questions
que vous vous posez sur l'Union européenne.**

Un numéro unique gratuit (*):

00 800 6 7 8 9 10 11

(* Certains opérateurs de téléphonie mobile ne permettent pas l'accès aux numéros 00 800 ou peuvent facturer ces appels.

Des informations supplémentaires sur l'Union européenne sont disponibles sur Internet (<http://europa.eu>). Une fiche bibliographique figure sur la couverture de cette publication

Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne, 2016

© Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail, 2016

Veuillez noter qu'il s'agit d'une traduction d'un document original en anglais

Reproduction autorisée, moyennant mention de la source.

Table des matières

Liste des tableaux.....	5
1 Introduction.....	6
2 Vue d'ensemble.....	6
2.1 Portée du rapport.....	6
2.2 Définitions.....	7
3 Situation juridique.....	10
3.1 Aspects fondamentaux.....	10
3.2 La législation spécifique est lacunaire.....	11
3.3 Travailleurs vulnérables.....	11
3.4 Directive relative aux travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes au travail.....	11
4 Produits chimiques reprotoxiques.....	12
4.1 Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques (REACH).....	12
4.2 Des limites d'exposition professionnelle pour les substances reprotoxiques?.....	14
4.3 Métaux.....	16
4.4 Solvants organiques.....	17
4.5 Résines époxydes.....	19
4.6 Pesticides.....	20
4.7 Polychlorobiphényles, dibenzo-p-dioxines polychlorées et dibenzofurannes polychlorés.....	20
4.8 Produits pharmaceutiques.....	21
4.9 Particules.....	23
4.10 Composés perturbateurs endocriniens.....	26
4.11 Discussion.....	30
5 Risques reprotoxiques: facteurs non chimiques.....	35
5.1 Agents biologiques.....	35
5.2 Facteurs physiques.....	37
5.3 Facteurs psychosociaux.....	42
6 Exposition combinée.....	44
6.1 Mélanges de solvants.....	44
6.2 Stress et substances chimiques.....	44
6.3 Substances chimiques et position assise prolongée.....	44
6.4 Gestion et prévention.....	45
7 Prévention.....	45
7.1 Exemples des États membres.....	45
8 Conclusions et recommandations.....	47
8.1 Cadre juridique.....	48
8.2 Connaissances limitées concernant l'exposition et ses effets.....	51
8.3 Maladies professionnelles.....	52

8.4 Effets à long terme.....	52
8.5 Facteurs reprotoxiques non chimiques.....	55
8.6 Prévention.....	56
8.7 Observations finales.....	59
9 Références.....	61
10 Lectures complémentaires.....	67
11 Annexes.....	68
11.1 Glossaire.....	68
11.2 Liste des abréviations.....	69
11.3 Informations complémentaires fournies en annexe du rapport.....	70

Liste des tableaux

Tableau1: Processus et effets/critères d'évaluation.....	8
Tableau 2: Agents biologiques représentant un danger pour la reproduction chez les travailleurs.....	36
Tableau3: Limites d'exposition aux champs électromagnétiques.....	38
Tableau4: Synthèse des conclusions concernant les tests et l'évaluation des effets néfastes pour la reproduction et le développement.....	53
Tableau5: Recommandations en matière de prévention.....	57

1 Introduction

Le présent document est la synthèse d'un rapport complet commandé par l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA) relatif aux effets sur la reproduction et le développement et à l'exposition sur le lieu de travail afin d'établir une base de données factuelles en vue d'activités futures dans ce domaine. Ce rapport inclut des recommandations en matière de politique, de recherche, de suivi et de pratiques à appliquer. La mise au jour de lacunes au niveau des connaissances devrait permettre de focaliser les recherches futures et de mettre au point des méthodes de prévention améliorées tout en rendant les résultats plus accessibles pour les petites et moyennes entreprises (PME). Au niveau des entreprises en particulier, on constate un manque de conscience, de connaissance et de compréhension du risque reprotoxique.

Ce rapport s'adresse principalement aux chercheurs et aux décideurs politiques actifs dans le domaine de la sécurité et de la santé au travail (SST). Les chapitres consacrés aux mesures préventives intéresseront en particulier les responsables SST des entreprises.

Les résultats préliminaires ont fait l'objet de discussions lors d'un atelier par l'EU-OSHA à Paris en collaboration avec l'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Cet atelier visait à encourager le débat sur les risques professionnels pour la reproductivité et à soutenir un dialogue constructif entre les parties prenantes concernant les approches en matière de prévention. Environ 60 participants originaires de différents États membres de l'UE y ont participé. Les présentations et discussions sont disponibles sur le site Internet de l'EU-OSHA et ont été intégrées au rapport principal (EU-OSHA, 2014).

Le potentiel reproductif des travailleurs peut être affecté par des substances chimiques, des pesticides et des produits pharmaceutiques dangereux ainsi que par des facteurs biologiques, physiques et psychosociaux. Ces facteurs de risque peuvent empêcher les travailleurs d'avoir des enfants, ou avoir un impact sur leurs enfants, faisant ainsi planer une menace sur l'avenir de notre société. Le problème des risques professionnels pour la reproductivité mérite donc plus d'attention qu'il n'en reçoit actuellement.

Les données relatives à l'exposition des travailleurs aux risques sont de mauvaise qualité et incomplètes. En France, les données de l'enquête SUMER de 2003 indiquent que 180 000 des 29,5 millions de travailleurs du pays ont été exposés à trois produits reprotoxiques inclus dans l'étude: le plomb (et ses dérivés), le diméthylformamide et le cadmium (et ses dérivés) (Guignon et Sandret, 2005). Selon une étude réalisée par des syndicats en 2005 à Madrid dans quatre secteurs (produits chimiques, minerais non métalliques, métallurgie et production de denrées alimentaires et de boissons), les travailleurs étaient exposés dans les cas les plus graves à 31 produits toxiques pour le développement de l'embryon, à 23 produits reprotoxiques et à 40 perturbateurs endocriniens potentiels (Rubio *et al.*, 2005; Vogel, 2009).

Une partie significative de la population active est donc exposée à des produits reprotoxiques et, en particulier, à des produits soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens. Les effets sur la reproduction méritent une attention particulière de la part de toutes les parties prenantes afin de préserver le bien-être de toutes les personnes exerçant un travail, non seulement pour la génération actuelle, mais aussi pour les générations futures.

2 Vue d'ensemble

2.1 Portée du rapport

De nombreux dangers professionnels ont une incidence sur la reproduction. C'est le cas notamment de substances chimiques organiques et inorganiques (par exemple solvants, pesticides, métaux lourds, produits pharmaceutiques) et de facteurs biologiques, physiques, ergonomiques et psychosociaux. Le rapport principal examine ces facteurs et leurs effets d'un point de vue de SST, principalement sur la base d'articles de synthèse.

Le rapport n'examine pas uniquement les substances chimiques, même si celles-ci sont souvent les premiers facteurs qui viennent à l'esprit dans le contexte des dangers professionnels pour la

reproductivité. L'exposition sur le lieu de travail à des facteurs biologiques, physiques, ergonomiques et psychosociaux est également prise en compte. Certains risques émergents, tels que ceux causés par les nanomatériaux artificiels et les composés perturbateurs endocriniens (CPE), sont également pris en considération, tout comme les effets combinés. Le rapport principal contient un tableau récapitulatif reprenant des exemples des différents groupes de substances, facteurs, conditions, effets associés et critères d'évaluation.

Le présent rapport n'inclut toutefois pas le recensement de tous les facteurs de risque possibles associés à la santé génésique et développementale dans l'environnement de travail. Il décrit par contre des exemples de types caractéristiques de produits chimiques et d'autres facteurs pertinents ainsi que des aspects typiques requérant une attention de la part des acteurs impliqués dans l'amélioration de l'environnement de travail.

Dans de nombreux pays, l'absentéisme des travailleuses enceintes pour cause de maladie est en augmentation depuis 20 ans. Les complications en cours de grossesse et les problèmes de développement sont en augmentation. Un nombre croissant de couples ne parviennent pas à concevoir d'enfants et suivent des traitements contre la stérilité. Au Danemark par exemple, on estime que 10-15 % des couples qui souhaitent avoir un enfant ne parviennent pas à concevoir en un an. Même si la tendance à attendre plus longtemps pour fonder une famille est un facteur intervenant dans ce phénomène, il s'explique aussi en partie par les dangers professionnels.

La législation en matière de SST accorde une attention particulière à la grossesse et à ses effets sur l'enfant encore à naître. La prévention sur le lieu de travail cible principalement les femmes, et en particulier les femmes enceintes, mais la fécondité masculine fait elle aussi l'objet d'inquiétudes croissantes et de nouvelles recherches. Depuis 1993, on constate une progression de certaines malformations des organes génitaux masculins et du cancer des testicules. Dans une étude réalisée auprès de jeunes hommes finlandais, par exemple, Jørgensen et ses collègues ont décelé un nombre de spermatozoïdes en baisse et déjà réduit chez les jeunes Finlandais. En outre, les jeunes Finlandais nés aux alentours de 1980 présentaient une incidence du cancer des testicules 8 à 10 fois supérieure à celle observée chez les hommes nés aux environs de 1950 (Jørgensen *et al.*, 2011). L'une des explications les plus probables est que des substances analogues aux hormones, dont certaines sont présentes dans l'environnement de travail, ont une incidence sur la santé génésique avant et après la naissance (Storgaard et Bonde, 2003).

Il existe encore d'autres facteurs découverts plus récemment et touchant les femmes, comme les modifications de l'entrée dans la transition ménopausique identifiées par Lawson *et al.* comme un problème émergent (Lawson *et al.*, 2006).

Outre les mutations génétiques classiques entraînant des malformations, certains mécanismes d'hérédité décrits récemment ne nécessitent pas une modification de l'ADN mais peuvent modifier l'expression de l'ADN et provoquer des modifications héréditaires susceptibles d'être transmises aux générations suivantes. Le domaine de l'«épigénétique» désigne ces modifications héréditaires dans l'expression d'un gène. C'est ainsi que l'hérédité épigénétique transgénérationnelle est devenue un nouveau domaine de recherche en matière de toxicité professionnelle pour la reproductivité. À l'heure actuelle, les recherches portent principalement sur les CPE en tant qu'agents environnementaux provoquant des modifications héritées de manière transgénérationnelle (Rissman et Adli, 2014).

Le rapport inclut par conséquent un chapitre consacré aux perturbateurs endocriniens.

2.2 Définitions

La reproduction est un processus qui se déroule en plusieurs phases: production de cellules germinales (gamétogénèse), fécondation, implantation de l'ovule fécondé (zygote), développement de l'embryon et du fœtus, naissance et développement postnatal jusqu'à la puberté. Ce processus peut être perturbé par différents facteurs endogènes (internes) et exogènes (externes). Un certain nombre d'agents et de facteurs peuvent avoir une incidence sur les processus normaux de reproduction et de développement de nombreuses façons, notamment:

- des dégâts directs aux cellules reproductrices mâles et femelles, entraînant une stérilité ou une baisse de fertilité;

- la provocation de troubles du métabolisme dans le corps de la mère, entraînant des modifications de l'homéostasie interne et des difficultés de maturation de l'embryon;
- des périodes anormales d'embryogénèse¹ et d'organogénèse²;
- un effet toxique direct sur le fœtus³;
- des facteurs ayant un impact sur la parturition (travail et accouchement);
- des facteurs ayant une incidence sur les premières phases du développement postnatal du nourrisson;
- des facteurs ayant une incidence sur le développement postnatal ultérieur de l'enfant;
- des facteurs transgénérationnels.

Les termes techniques sont expliqués dans le glossaire à l'annexe 9.1 du rapport principal.

Ces facteurs peuvent léser ou tuer les cellules reproductrices, provoquer le décès intra-utérin de l'embryon ou du fœtus, des anomalies de développement comme une ossification anormale (formation des tissus osseux), entraver le développement physique ou le fonctionnement des systèmes et organes ou encore provoquer des carences enzymatiques (Tableau1).

Tableau1: Processus et effets/critères d'évaluation

Processus affectés	Effets/critères d'évaluation	Exemples
Production de cellules germinales (gamétogénèse) Libido	Dégâts directs aux cellules reproductrices mâles et femelles, entraînant une stérilité ou une baisse de fertilité Sénescence reproductive prématurée (vieillesse biologique)	<ul style="list-style-type: none"> • Dysfonctionnement de la menstruation: règles irrégulières ou interruption du cycle menstruel • Retard de conception • Dysfonctionnement érectile et difficultés d'éjaculation • Baisse de qualité du sperme de la motilité et du nombre de spermatozoïdes
Fécondation, implantation de l'ovule fécondé Développement embryonnaire et fœtal	Provocation de troubles du métabolisme dans le corps de la mère, entraînant des modifications de l'homéostasie interne et des difficultés de maturation de l'embryon Effet toxique direct sur le fœtus Périodes anormales d'embryogénèse et d'organogénèse	<ul style="list-style-type: none"> • Avortements spontanés • Fausses couches chez les partenaires d'hommes exposés ou malformations de naissance liées à cette exposition • Masculinisation des fœtus féminins et féminisation des fœtus masculins • Cryptorchidie congénitale (absence de l'un ou des deux testicules dans le scrotum à la naissance) • Faible poids de naissance

¹ L'embryogénèse humaine est un processus complexe qui se déroule au cours des huit premières semaines suivant la fécondation. Les semaines 1 à 8 sont considérées comme la période embryonnaire du développement.

² On entend par «organogénèse» la formation d'organes et d'ensembles d'organes. À la fin de la période embryonnaire, tous les systèmes d'organes sont reconnaissables.

³ Les semaines 9 à 37 de la grossesse sont considérées comme la période fœtale du développement. L'enfant en cours de développement est appelé fœtus.

Processus affectés	Effets/critères d'évaluation	Exemples
Accouchement et allaitement	Initiation de contractions utérines avant terme provoquées par des taux de cortisol élevés dus à des agents stressants physiques ou psychologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Accouchement prématuré • Exposition par le lait maternel
	Effets toxiques de certaines substances, notamment de substances extraites des tissus adipeux	
Développement postnatal Développement jusqu'à la puberté	Incidence sur le développement postnatal ultérieur de l'enfant	<ul style="list-style-type: none"> • Risque accru de cancers pendant l'enfance • Propension accrue aux allergies • Malformations cardiaques, maladies cardiovasculaires • Cancer des testicules
Effets transgénérationnels	Effets héréditaires d'origine génétique	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète, obésité • Effets neurodéveloppementaux

Source: tableau compilé par les auteurs du rapport et le gestionnaire de projet.

Les définitions les plus détaillées de ces effets sont définies pour les agents chimiques (voir aussi le chapitre 4.2).

Pour définir les limites d'exposition professionnelle (LEP), le comité concerné au niveau européen, le Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle (CSLEP), utilise les définitions suivantes:

- La fertilité englobe les processus qui sous-tendent la capacité des hommes et des femmes à provoquer une grossesse. Pour évaluer les effets sur la fertilité, le CSLEP inclut
«les effets néfastes sur la libido, le comportement sexuel, la spermatogénèse/l'ovogénèse, toute interférence avec l'activité hormonale ou les paramètres physiologiques ayant une incidence sur la capacité de fécondation ainsi que les effets néfastes pour la fécondation elle-même et sur le développement de l'ovule fécondé jusqu'à et y compris l'implantation».
(CSLEP 2013, p.24)
- La toxicité pour le développement couvre, au sens le plus large, tout effet perturbant la grossesse et le développement normal, aussi bien avant qu'après la naissance. Elle comprend les effets embryotoxiques/fœtotoxiques (tels que la réduction du poids corporel, le retard de croissance et de développement, la toxicité pour les organes, la mort, l'avortement), les anomalies structurelles (effets tératogènes), les anomalies fonctionnelles, les anomalies péri- ou postnatales ainsi que l'altération du développement mental ou physique après la naissance, jusqu'à et y compris le développement pubertaire normal.
(CSLEP 2013, p. 24).

Le système général harmonisé de classification et d'étiquetage appliqué par le règlement européen récent relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges (règlement CLP) utilise des définitions similaires à celles adoptées par le CSLEP (Agence européenne des produits chimiques, 2013). Ce règlement aborde notamment la sénescence reproductive prématurée, qui n'est pas mentionnée spécifiquement dans les définitions du CSLEP mais

qui est probablement englobée dans l'expression «toute interférence avec l'activité hormonale ou les paramètres physiologiques ayant une incidence sur la capacité de fécondation» (CSLEP 2013).

Les effets tératogènes (qui provoquent des malformations à la naissance chez l'homme) constituent un danger pour la santé pour lequel la législation européenne de classification (règlement CLP de 2008) ne prévoit plus de classification distincte. Ces effets sont considérés comme des agents toxiques pour le développement, la toxicité pour le développement relevant de la classe de danger de toxicité pour la reproduction. Les tératogènes sont classés selon la toxicité pour la reproduction de manière générale et selon la toxicité pour le développement en particulier.

L'allaitement a son propre paragraphe. Les effets néfastes sur ou via l'allaitement sont inclus dans la toxicité pour la reproduction, mais ils sont traités séparément aux fins de la classification. Cela permet d'attirer l'attention des femmes allaitantes sur cet effet particulier.

Le déclenchement connu d'effets génétiques héréditaires chez la descendance est abordé dans la classe de danger de la mutagénicité des cellules germinales. Cette classe de danger englobe essentiellement les substances qui peuvent induire dans les ovules ou spermatozoïdes (cellules germinales) des hommes et des femmes des mutations transmissibles à leur descendance.

3 Situation juridique

3.1 Aspects fondamentaux

Le cadre réglementaire européen couvre en principe tous les types de risques professionnels pour la reproductivité (risques physiques, chimiques, biologiques ou organisationnels) par des dispositions génériques ou spécifiques (par exemple directives relatives aux femmes enceintes ou allaitantes ou aux jeunes travailleurs). Certaines directives sans lien direct avec la SST, comme la directive relative au temps de travail, peuvent elles aussi contribuer à prévenir les risques pour la reproduction.

Certaines politiques ou législations européennes qui ne concernent pas spécifiquement le travail peuvent avoir une incidence sur l'exposition des travailleurs aux produits toxiques. C'est le cas notamment de la législation relative aux produits chimiques (par exemple REACH) ou à la protection de l'environnement.

La directive-cadre européenne relative à la sécurité et à la santé au travail (directive 89/391/CEE) énonce l'obligation pour l'employeur de garantir la sécurité et la santé des travailleurs dans tous les aspects liés au travail, d'évaluer les risques et de prendre des mesures préventives (Conseil européen, 1989) selon une hiérarchie spécifique:

1. élimination (y compris substitution): l'élimination des dangers du lieu de travail ou la réduction substantielle de ces dangers;
2. mesures d'ingénierie: amélioration de la conception ou modification des usines, de l'équipement, des systèmes de ventilation et des procédés qui réduisent l'exposition;
3. mesures administratives: mesures qui modifient l'exécution du travail, y compris l'échéancier des travaux, les politiques et autres règlements, ainsi que les autres pratiques de travail telles que les normes et les procédures opérationnelles (qui portent sur la formation, la tenue des locaux, l'entretien du matériel et l'hygiène personnelle);
4. équipement de protection individuelle: équipement porté par les travailleurs afin de réduire l'exposition, comme les contacts avec des produits chimiques ou l'exposition au bruit.

Dans les situations dans lesquelles il n'existe aucun moyen évident de contrôler un danger, ou si la législation n'est pas spécifique, les entreprises doivent demander conseil à des professionnels de la santé au travail, par exemple des hygiénistes du travail ou des professionnels de la sécurité. Dans tous les cas, la directive-cadre et ses exigences essentielles restent d'application, à savoir l'évaluation des risques, les mesures de contrôle appliquées selon une hiérarchie spécifique, les services de prévention, l'information et la formation des travailleurs, la consultation des travailleurs ou de leurs représentants et la surveillance de la santé.

3.2 La législation spécifique est lacunaire

La directive-cadre est très stricte en ce qui concerne la sécurité et la santé des travailleurs, mais elle n'évoque pas spécifiquement les facteurs néfastes pour la reproduction et le développement. Le législateur européen a pourtant compris la nécessité de directives plus spécifiques venant compléter les dispositions génériques, y compris des directives couvrant :

- les agents chimiques et biologiques;
- les facteurs physiques;
- les aspects psychosociaux;
- les groupes vulnérables.

Le rapport principal présente la législation relative aux substances chimiques mettant l'accent sur la SST (notamment la définition des LEP), la législation pertinente en matière de SST, par exemple REACH (y compris une comparaison entre les LEP et les doses dérivées sans effet (DNEL)), et la classification harmonisée (CLP). Le rapport aborde aussi la législation relative aux solvants, aux biocides, aux pesticides ainsi que les règlements relatifs aux CPE.

Cependant, il n'existe guère de règlements spécifiques applicables aux risques pour la fonction reproductive, le système reproductif et les effets développementaux sur le lieu de travail. Nous résumons ci-dessous les actes législatifs incluant des dispositions spécifiques, et nous abordons les aspects qu'ils couvrent et les lacunes qu'ils présentent.

3.3 Travailleurs vulnérables

Une grande partie de la législation spécifique concerne les travailleurs vulnérables. Le rapport décrit les conventions de l'Organisation mondiale du travail (OIT) et les directives relatives aux jeunes travailleurs, aux travailleuses enceintes, aux travailleuses ayant accouché récemment et aux femmes allaitantes.

3.4 Directive relative aux travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes au travail

La directive européenne relative à la protection des travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes au travail (directive 92/85/CEE du Conseil) définit un large éventail de conditions susceptibles de présenter un risque pour les femmes enceintes et les femmes ayant accouché récemment. Elle définit des lignes directrices pour évaluer les risques liés non seulement aux agents chimiques, mais aussi aux agents biologiques et ergonomiques, physiques et psychosociaux. Elle contient des dispositions spécifiques régissant le travail de nuit, le congé de maternité, les examens prénataux, les droits du travail et la protection contre le licenciement discriminatoire.

Les travailleuses visées ne peuvent en aucun cas être tenues d'accomplir des activités dont l'évaluation a révélé le risque d'une exposition à des facteurs susceptibles de mettre en péril leur sécurité ou leur santé, ou la sécurité ou la santé de leur descendance. Ces agents, facteurs et conditions de travail sont définis à l'annexe II de la directive. Par exemple, les États membres doivent veiller à ce que les travailleuses enceintes ne soient pas tenues de travailler la nuit en cas de contre-indication médicale (attestée par la présentation d'un certificat médical).

Cette directive doit servir de base à l'évaluation des risques de toutes les activités susceptibles d'être accomplies par des travailleuses enceintes ou allaitantes et des mesures pertinentes doivent être adoptées pour éviter ces risques. Les travailleuses doivent être informées des résultats de l'évaluation des risques et des mesures à prendre (par exemple ajustement des conditions de travail, transfert à un autre poste ou congé).

La Communauté européenne a publié une ligne directrice pour étayer la mise en œuvre de la directive (Commission européenne, 2000). Certains ont suggéré que cette directive et les orientations correspondantes devraient être actualisées de manière à refléter l'évolution des expositions sur le lieu de travail et des pratiques de travail. À titre d'exemple, les risques liés aux activités de soudage incluent

uniquement les risques liés aux rayonnements électromagnétiques non ionisants, et non aux particules de soudage.

4 Produits chimiques reprotoxiques

Les risques pour la reproduction et le développement ne peuvent être reconnus en tant que tels que s'ils ont fait l'objet d'un examen adéquat. Pour les produits chimiques, il existe actuellement un décalage important entre le nombre de produits chimiques utilisés et le nombre de produits chimiques ayant fait l'objet d'une évaluation du point de vue de leur toxicité pour la reproduction (Lawson *et al.*, 2003). Cela pourrait aussi expliquer le fait que les listes actualisées de produits reprotoxiques, légalement contraignantes dans l'Union européenne n'incluent qu'environ 150 produits chimiques (dont des pesticides) classés comme produits reprotoxiques (catégorie 1A: substances connues pour avoir des effets sur la reproduction humaine, et catégorie 1B: produits présumés toxiques pour la reproduction humaine) sur les milliers de produits chimiques inclus dans les listes de substances classées⁴ (Milieu et RPA, 2013). Le rapport principal inclut une liste de substances reprotoxiques et de produits toxiques pour le développement. Cette liste couvre une grande variété de substances présentes dans de nombreux produits industriels, telles que les peintures, les adhésifs ou les détergents, mais aussi dans des produits utilisés dans certains secteurs de services comme les soins de santé ou la coiffure, où les risques associés à ces produits peuvent être méconnus.

Aux sous-chapitres suivants, nous expliquons comment les propriétés reprotoxiques des produits chimiques et leurs effets sur le développement sont évalués, et comment cette évaluation est intégrée à des législations spécifiques, comme les règlements relatifs aux produits chimiques. Pour illustrer ces propriétés, nous présentons des exemples de substances évaluées du point de vue de ces effets ainsi que les éléments de preuve disponibles. À la fin du présent chapitre, nous tirons des conclusions concernant l'état des connaissances et les lacunes identifiées.

Le rapport complet aborde un plus grand nombre de substances chimiques, mais la présente synthèse présente quelques exemples illustrant le large éventail de facteurs chimiques susceptibles de provoquer des troubles de la reproduction et des problèmes de développement.

4.1 Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques (REACH)

Le règlement REACH définit un cadre relatif aux informations sur les produits chimiques dangereux qui doivent être transmises en amont et en aval dans les chaînes d'approvisionnement. En vertu du règlement REACH, les producteurs et les intervenants qui commercialisent des produits chimiques au-delà d'un certain seuil sont tenus d'enregistrer les substances concernées. Cette législation adopte une approche par phases: plus la quantité d'un produit chimique commercialisée ou produite par un même déclarant est importante, plus l'enregistrement doit être effectué rapidement et plus les exigences sont strictes.

4.1.1 Exigences de tests pour les produits chimiques

Pour les produits chimiques commercialisés en quantités égales ou supérieures à 10 tonnes par an, des tests standard sur animaux concernant la reproduction et couvrant la fertilité masculine et féminine ainsi que le développement prénatal et postnatal des enfants sont exigés. Ces tests peuvent inclure des

⁴ L'annexe VI du règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP) inclut des listes de classification et d'étiquetage harmonisés pour les substances reprotoxiques, certaines autres substances ou certains groupes de substances qui sont légalement contraignantes au sein de l'UE. Le système harmonisé de classification et d'étiquetage des substances dangereuses est mis à jour chaque année par la Commission européenne par la voie d'une: «adaptation au progrès technique». Un tableau Excel contenant toutes les mises à jour du système harmonisé de classification et d'étiquetage des substances dangereuses est disponible sur le site web de l'Agence européenne des produits chimiques.

évaluations de l'immunotoxicité et de la neurotoxicité pour le développement. Il est toutefois possible d'adapter ces tests (ou d'obtenir une «dispense») en invoquant une justification par des éléments de preuve, en utilisant des tests effectués sur des produits similaires du point de vue chimique ou par des adaptations fondées sur l'exposition.

Les exigences de tests sont aussi réglementées en fonction du tonnage, c'est-à-dire du tonnage annuel de chaque produit chimique produit ou importé. La présomption est donc que le tonnage reflète l'exposition prévue. Ces règles de tonnage n'imposent pas de tests rigoureux en matière de toxicité pour la reproduction en-deçà de quantités relativement élevées. Les exigences de tests minimales à chaque niveau de tonnage peuvent toutefois être durcies au cas par cas si d'autres tests obligatoires donnent des raisons de s'inquiéter (Piersma, 2013). Le lecteur trouvera de plus amples informations à ce sujet dans une publication plus récente sur les tests de tératologie au titre de REACH (Barton, 2013) et dans les orientations de l'ECHA (ECHA, 2015). Le rapport principal présente en détail les exigences de tests, et notamment les exigences de tests de l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE) et leur application aux fourchettes de tonnage de REACH. Le rapport principal aborde également les conséquences de nouvelles découvertes telles que l'effet transgénérationnel et l'insuffisance des données d'exposition. Les exigences de tests n'incluent toutefois que très peu de critères d'évaluation des effets reprotoxiques des produits chimiques.

Substances extrêmement préoccupantes

En vertu de REACH, un État membre ou l'Agence européenne des produits chimiques peuvent aussi proposer de classer une substance comme étant une substance extrêmement préoccupante. À ce jour, les États membres ont proposé cette classification pour certaines substances en raison de leurs effets sur la reproduction. L'inclusion d'une substance dans la liste des substances extrêmement préoccupantes (*substances of very high concern*, SVHC) par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) est la première étape de la procédure de restriction applicable à une ou toutes les utilisations d'un produit chimique. Dans ces cas, les substances concernées ne peuvent plus être utilisées que si elles traversent avec succès la procédure d'autorisation, ce qui signifie qu'il est possible d'en contrôler adéquatement les risques (article 60, paragraphe 2). Une autorisation ne peut toutefois être accordée pour ces substances que s'il est démontré que leurs avantages socio-économiques compensent les risques et s'il n'existe aucune substance ou technologie de substitution acceptable (article 60, paragraphe 4) (Commission européenne, 2011). La première liste de substances extrêmement préoccupantes a été publiée le 28 octobre 2008, et cette liste a été mise à jour à de nombreuses reprises (la mise à jour du 20 juin 2016 inclut 169 SVHC). Les articles du règlement contiennent également une liste de SVHC. Dès qu'une substance est intégrée à la liste, l'ECHA demande la réalisation d'un rapport technique qui analyse les informations disponibles concernant la fabrication, les importations, les utilisations et les émanations de cette substance ainsi que les solutions alternatives. Sur la base de ce rapport, l'ECHA décide de définir ou non la substance concernée comme prioritaire, c'est-à-dire de recommander ou non à la Commission européenne d'ajouter la substance à l'annexe XIV du règlement REACH, soumettant ainsi son utilisation à autorisation.

Le manque de données et d'évaluations des effets sur la santé entraîne un manque de protection

L'enregistrement au titre de REACH devrait améliorer la connaissance des effets néfastes des produits chimiques et la qualité globale des données relatives aux substances dangereuses, mais l'approche par fourchettes de tonnage est considérée comme problématique dans la mesure où elle entraîne un manque de données pour les produits chimiques produits en petites quantités. Par ailleurs, en ce qui concerne les effets reprotoxiques des produits chimiques, les exigences de tests ne comprennent que quelques critères d'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement. Pour une grande partie des effets présumés sur la reproduction, il n'existe pas de méthodes d'évaluation (effets sur l'appareil reproducteur masculin, nombreux effets – en particulier à long terme – sur la descendance, effets sur la fonction immunitaire et le métabolisme, effets sur la ménopause, puberté précoce, effets transgénérationnels, etc.), ce qui signifie qu'ils ne seront pas couverts par l'obligation, pour les déclarants, d'établir des scénarios d'exposition ni de DNEL (dose dérivée sans effet selon REACH) étant donné qu'aucun système n'est en place pour examiner ces effets. Ces limitations ne sont pas toujours connues, même parmi les professionnels de la SST, ce qui entraîne un risque de sous-estimation généralisée des risques professionnels pour la reproduction.

Les fabricants et importateurs devraient donc respecter le principe de précaution⁵ dans les cas où des lacunes dans les données sont connues ou suspectées.

La liste des substances candidates à l'autorisation en vertu de REACH promeut les efforts visant à réduire les effets néfastes des produits reprotoxiques en limitant leur utilisation, mais le processus de développement de cette liste est lent. Huit ans plus tard, la liste contient environ 169 substances, dont toutes ne sont pas reprotoxiques.

4.2 Des limites d'exposition professionnelle pour les substances reprotoxiques?

Les limites d'exposition professionnelle (LEP) aux substances dangereuses constituent une source d'information importante pour l'évaluation et la gestion des risques. En ce qui concerne les produits reprotoxiques, cependant, il convient de prendre en considération et de gérer certaines limitations et lacunes.

Définitions et détermination des limites d'exposition professionnelle

Le Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle (CSLEP) de l'Union a décrit la méthodologie qu'il applique pour fixer les LEP. Il inclut dans sa réflexion les effets éventuels sur la descendance. L'objectif est de

«définir des limites d'exposition par voie aérienne de manière telle que cette exposition, même si elle est répétée régulièrement tout au long de la vie active, n'entraîne jamais d'effets néfastes sur la santé des personnes exposées ni de leurs descendants»

(CSLEP 2013, p. 8)

En principe, les valeurs limites devraient donc protéger les enfants encore à naître et les générations futures. Le CSLEP prend en considération les informations publiées concernant les effets néfastes sur la reproduction pour fixer les valeurs limites d'exposition professionnelle aux produits chimiques sur le lieu de travail. Pour de nombreuses substances toutefois, ces données sont insuffisantes ou absentes. Le CSLEP attire généralement l'attention sur ce manque de données dans ses documents.

La fixation de LEP basées sur la santé n'est possible que lorsque l'analyse de l'ensemble des données scientifiques disponibles aboutit à la conclusion qu'il est possible de déterminer une dose-seuil précise en-deçà de laquelle l'exposition à la substance en question ne devrait pas produire d'effets néfastes (Bertazzi, 2010).

Dans le cas de substances pour lesquelles il n'existe pas de seuil inoffensif (par exemple les substances cancérigènes), de nombreux pays ne définissent pas de LEP recommandées mais recommandent, s'il est impossible d'éliminer entièrement ces substances, de les garder à une concentration aussi faible que possible. Dans d'autres pays encore, comme l'Allemagne et les Pays-Bas, des limites d'exposition recommandées sont fixées sur la base du concept de «risque acceptable», généralement dans une fourchette allant de 10^{-2} à 10^{-5} selon que le risque concerne la fréquence des modifications de l'état de santé sur une année ou sur toute la vie (Czerczak, 2004). L'atelier organisé par l'UE-OSHA en 2014 à

⁵ Le principe de précaution est décrit à l'article 191 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne («TFUE»). Il désigne une approche de la gestion des risques selon laquelle, s'il existe une possibilité qu'une politique ou action donnée pourrait porter préjudice au public ou à l'environnement et s'il n'existe encore aucun consensus scientifique en la matière, la politique ou action concernée ne doit pas être menée. La situation doit être réévaluée lorsque des informations scientifiques plus complètes sont disponibles. Le cadre réglementaire de l'Union européenne en matière de produits chimiques (REACH) repose sur le principe de précaution, tout comme son règlement général sur la législation en matière de denrées alimentaires (règlement (CE) n° 178/2002). Une communication de la Commission relative au principe de précaution (COM(2000) 1 final du 2 février 2000) informe les parties intéressées de la façon dont la Commission entend appliquer ce principe.

Au sens large, le principe de précaution (ou l'approche de précaution) dans le cadre de la gestion des risques implique qu'en cas de risque d'effets néfastes pour la santé humaine ou l'environnement, des mesures de précaution doivent être prises, même si certains liens de cause à effet ne sont pas entièrement établis du point de vue scientifique. La charge de la preuve du caractère inoffensif incombe aux personnes dont l'action est susceptible de provoquer un risque.

Paris a fait ressortir une discussion permanente visant à déterminer s'il convient de considérer les substances reprotoxiques comme des substances devant être soumises à un seuil.

Selon une étude de l'EU-OSHA sur les LEP pour les substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR), il existe différentes approches du risque pour la reproduction, des LEP et des règlements relatifs aux travailleuses enceintes. À l'exception des LEP européennes communes, chaque État membre fixe ses propres LEP nationales (EU-OSHA, 2009a).

En raison de la complexité du processus de définition, il n'existe des LEP que pour un nombre limité de substances actuellement utilisées sur le lieu de travail. Une grande partie des données disponibles pour les humains ne permettent pas d'estimer les liens dose-réponse ou dose-effet dans le cas d'une exposition professionnelle aux produits chimiques.

4.2.1 Manque de données et facteurs d'incertitude

Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont définies sur la base de l'état actuel des connaissances. Cette approche est logique dans la mesure où les valeurs limites sont le résultat d'une évaluation par des experts sur la base de données scientifiques. Les données disponibles sont cependant souvent incomplètes et l'extrapolation des résultats d'expériences sur animaux dans le but de fixer des limites de concentration sans danger pour les humains suscite de nombreux doutes (Gromiec et Czerczak, 2002). Bon nombre des effets sur la santé décrits ci-dessus (effets sur la reproduction et le développement), les «critères d'évaluation», ne sont pas pris en considération dans les procédures standard appliquées pour fixer les valeurs applicables aux substances chimiques faute de méthodes de test/d'évaluation.

Si REACH, par exemple, ne demande pas d'études toxicologiques, les connaissances ne progresseront que si d'autres organes prennent des mesures (CSLEP, 2013). Les universités réalisent de grandes études épidémiologiques prospectives bien conçues pour examiner les effets d'une exposition à faible dose (études financées, par exemple, par les fonds nationaux pour la recherche), mais il faut généralement longtemps avant que les résultats de ces études ne soient pris en considération dans le cadre du réexamen de la réglementation (par exemple modification des valeurs limites d'exposition professionnelle). La mise à jour de la législation est un processus de longue haleine et entraîne un retard supplémentaire entre l'acquisition de nouvelles données et la protection des travailleurs. Ce retard est présent même lorsque les nouvelles découvertes indiquent des effets néfastes à des doses nettement inférieures aux doses estimées précédemment. C'est le cas par exemple de la marge très réduite entre les niveaux de production d'effets et les valeurs limites biologiques pour le plomb, qui ne sont que le double de la valeur numérique du seuil approximatif pour les effets sur la fertilité masculine, même si de nombreux travailleurs restent exposés au plomb et à ses composés. Une approche plus souple de la réévaluation des LEP est donc nécessaire afin de pouvoir réagir rapidement aux nouvelles données indiquant des effets néfastes à des niveaux d'exposition moindres que ceux observés précédemment.

Qui plus est, la limite d'exposition recommandée est typiquement basée sur un seul effet toxique mesurable considéré comme le plus sensible parmi les modifications observées et pertinent pour le fonctionnement normal du corps (Czerczak, 2004). Il n'est donc pas certain que les LEP soient réellement définies en fonction de critères d'évaluation liés à la reproduction.

C'est pourquoi le groupe de travail sur les produits chimiques du Comité consultatif pour la sécurité et la santé sur le lieu de travail se penche sur de nouveaux mécanismes permettant d'améliorer la définition des LEP pour les substances non soumises à un seuil. La constatation répétée dans des études bien conçues d'effets négatifs à des niveaux d'exposition proches des LEP définies ou inférieures à ces limites pourrait entraîner une réévaluation ou le lancement d'études conçues spécifiquement pour déclencher cet effet. Cet aspect est particulièrement important pour les effets toxiques pour la reproduction ou le développement, qui pourraient ne pas faire l'objet de tests par ailleurs.

Facteurs d'incertitude et grossesse, gamètes (spermatozoïdes et ovules)

Des facteurs d'incertitude moins élevés sont généralement acceptés lorsque des limites d'exposition liées à la santé sont définies pour l'environnement professionnel par opposition aux valeurs limites définies pour l'environnement et pour la population dans son ensemble. Cette distinction repose sur

l'hypothèse sous-jacente (parfois remise en cause) selon laquelle la population active professionnellement est plus homogène en termes d'âge et de santé que la population dans son ensemble. Il existe en outre une présomption peu réaliste selon laquelle l'exposition aux produits chimiques ferait l'objet d'un suivi et d'un contrôle sur le lieu de travail (Fairhurst, 1995). Pendant la grossesse cependant, une femme expose son fœtus à des dangers sur le lieu de travail. Il en résulte de plus grandes différences d'âge et peut-être d'état de santé, dans la mesure où les fœtus, dans certains cas, sont plus sensibles que les adultes à l'exposition aux produits chimiques. Par ailleurs, si les effets néfastes de l'exposition aux produits chimiques sont parfois réversibles chez l'adulte, une exposition similaire pendant le développement du fœtus peut avoir des conséquences irréversibles. En effet, le fœtus en développement traverse une phase intensive de division et de différenciation cellulaire, un contexte très différent de celui de tissus adultes plus statiques (Larsen, 2001). Dans une certaine mesure, cette distinction s'applique aussi aux gamètes (spermatozoïdes et ovules) qui sont les précurseurs de la conception. En outre, l'exposition sur le lieu de travail tend à être plus importante que dans la vie en général. Certains considèrent que les travailleurs sont parfois des «cobayes», des «canaris dans la mine», les premiers à présenter des effets sur la santé auxquels on pourrait s'attendre en cas d'exposition de la population en général (McDiarmid et Gehle, 2006).

On peut conclure que même si une substance reprotoxique fait l'objet d'une LEP, cela ne signifie pas nécessairement que cette limite assure une protection contre les effets sur la reproduction (EU-OSHA, 2009a). Il convient de sensibiliser davantage les travailleurs et le grand public à cette différence.

4.3 Métaux

Les métaux et métalloïdes comptent parmi les produits chimiques dont la toxicité pour la reproduction et le développement a été étudiée dans le cadre d'études épidémiologiques et d'expériences sur animaux, et plusieurs métaux sont classés comme toxiques pour le développement (au sens où ils présentent un risque pour le développement du fœtus). La description de la toxicité pour la reproduction de tous les métaux présents sur les lieux de travail sort du cadre du rapport. Par contre le plomb et ses composés sont présentés de manière plus approfondie afin d'illustrer certains aspects pertinents.

4.3.1 *Le plomb en tant qu'exemple de produit toxique pour la reproduction et le développement*

Le plomb est l'un des produits dangereux au travail les plus graves et les plus étudiés. Dans plusieurs pays européens, le plomb a été utilisé en quantités croissantes depuis la deuxième Guerre mondiale. La fabrication et le recyclage des batteries utilisent de loin la plus grande quantité de plomb à l'heure actuelle, mais les travailleurs du secteur de la construction et de la démolition, ou encore de la fusion et de la manutention de ferrailles y sont aussi exposés. Le plomb se présente sous différentes formes, notamment organiques, et l'exposition se fait essentiellement par l'inhalation de poussières contenant du plomb. Une fois absorbé, le plomb s'accumule dans le corps avec une demi-vie allant de quelques jours à plusieurs années selon les tissus. Dans la population générale, les concentrations en plomb dans le sang sont d'environ 2-10 µg/dL, mais des concentrations en plomb dans le sang de plus de 60 µg/dL ne sont pas rares, en particulier chez les travailleurs masculins exposés. Le plomb passe facilement de la mère au fœtus.

Chez les hommes, le plomb modifie les caractéristiques du sperme et réduit la fertilité même avec des concentrations moyennes dans le sang. Le CSLEP estime que le seuil de concentration dans le sang pour les effets sur la fertilité masculine se situe aux alentours de 40 µg/dL. Les résultats de certaines études épidémiologiques récentes indiquent toutefois que le plomb a une incidence sur la fertilité masculine à des concentrations nettement moins élevées, mais il semble qu'aucune étude épidémiologique visant à clarifier ce constat n'ait été lancée dans l'Union européenne.

L'effet de l'exposition au plomb sur la fertilité féminine n'a été que très peu étudié. Les dépôts de plomb chez les femmes peuvent être mobilisés en cours de grossesse et exposer l'enfant pendant le développement du fœtus et pendant l'allaitement. L'exposition pendant l'allaitement est particulièrement préoccupante dans la mesure où le système nerveux est particulièrement sensible à la toxicité du plomb après la naissance.

Le risque le plus important pour le système nerveux du fœtus se pose probablement lorsque l'exposition professionnelle provoque une augmentation de la concentration en plomb dans le sang chez la mère. En 2002, le CSLEP a conclu qu'il était impossible de fixer un seuil incontestable pour les effets sur le développement du système nerveux du fœtus.

La Commission européenne a fixé une limite contraignante d'exposition professionnelle de 0,15 mg de plomb/m³ calculée sur une semaine de travail de 40 heures et une valeur limite biologique contraignante de 70 µg de plomb/dL. Ces chiffres ne laissent aucune marge d'incertitude entre le niveau sans effet et la valeur limite (dans le sang) liée à l'exposition professionnelle, et de nombreux pays européens appliquent des valeurs limites biologiques inférieures. La commission MAK allemande, par exemple, opère une distinction entre les travailleurs de manière générale (concentrations maximales dans le sang de 40 µg/dL) et les femmes en âge d'enfanter (moins de 45 ans) en particulier (concentrations maximales dans le sang de 10 µg/dL) afin de réduire le plus possible le risque potentiel pour le fœtus.

Ainsi qu'il a été observé lors de l'atelier de Paris de l'EU-OSHA évoqué ci-avant, la LEP pour le plomb est actuellement en cours de réexamen et, malgré les progrès technologiques, de nombreux travailleurs restent exposés au plomb et à ses composés (EU-OSHA, 2014).

4.4 Solvants organiques

Les solvants organiques incluent un certain nombre de composés organiques de structures chimiques différentes appartenant à des groupes de produits chimiques différents. Les hydrocarbures aromatiques, par exemple, regroupent des produits chimiques tels que le benzène, le toluène et les xylènes. Le premier intervient dans la composition des carburants, tandis que l'on retrouve les deux autres dans les peintures. Le trichloroéthylène, le tétrachlorure de carbone et le dichlorométhane sont des hydrocarbures chlorés de moins en moins utilisés en raison de leur toxicité. Les hydrocarbures, les glycoléthers et l'acétone restent largement utilisés dans l'industrie. Les caractéristiques physiques de ces composés, comme leur solubilité dans l'eau et dans les lipides et leurs températures d'évaporation généralement basses, font qu'ils sont probablement absorbés dans le corps par inhalation et/ou via la peau.

Nous présentons ci-dessous quelques effets de ces substances décrits dans la littérature.

En raison de l'utilisation largement répandue des solvants, le nombre de travailleurs potentiellement exposés est relativement important. Les solvants sont principalement utilisés dans des mélanges, c'est pourquoi les études dans ce domaine, surtout lorsqu'elles adoptent une approche épidémiologique par métier, portent souvent sur des mélanges de solvants. Cette approche fait qu'il est plus difficile de déterminer les effets de substances spécifiques, mais elle donne une image plus fidèle de l'exposition réelle sur le lieu de travail.

Il n'existe pas toujours de données complètes permettant d'évaluer le lien entre l'exposition à des solvants spécifiques et des anomalies de reproduction, mais il existe un consensus selon lequel les composés appartenant à ce groupe de produits chimiques provoquent des troubles de la reproduction chez l'être humain. Des mesures de protection visant à réduire l'exposition professionnelle sont donc nécessaires, et **on estime que les femmes enceintes ont besoin d'une protection particulière contre les effets de l'exposition à ces substances.**

Le rapport présente un tableau avec des recommandations concernant la classification des solvants organiques du point de vue de leurs effets sur la fertilité et leur toxicité pour le développement et l'allaitement tels qu'ils ont été définis par le Conseil de la santé des Pays-Bas (Conseil de la santé des Pays-Bas, sans date).

Les solvants organiques pourraient avoir des effets significatifs sur la fertilité masculine.

Le 2-éthoxyéthanol **perturbe la fertilité masculine** en réduisant le nombre de spermatozoïdes contenus dans le sperme. Plusieurs études indiquent que le 2-méthoxyéthanol, le méthanol, le styrène et le xylène peuvent causer différentes anomalies de reproduction chez les animaux de laboratoire. L'éthylèneglycolméthyléther est un agent fortement gonadotoxique provoquant une réduction du nombre de spermatozoïdes et une atrophie testiculaire.

Ces études relèvent également une corrélation significative entre l'exposition professionnelle aux solvants organiques mixtes et le temps nécessaire pour la conception (temps d'attente avant grossesse)

Effets sur les fonctions reproductives féminines

La littérature indique que les **troubles du cycle menstruel** sont plus fréquents chez les femmes exposées au toluène, au xylène, au styrène et au formaldéhyde. Il convient toutefois d'interpréter ces résultats avec une certaine prudence dans la mesure où les effets de l'analyse de l'exposition n'ont pas toujours pris en considération les facteurs de confusion potentiels (par exemple le stress, l'âge, la situation socioéconomique, l'état de santé général, l'alimentation, les addictions, etc.) ni les niveaux de concentration de ces substances sur le lieu de travail.

Chez les femmes exposées au benzène et à ses homologues, ou encore au styrène et au trichloroéthylène, on a constaté une incidence accrue de flux menstruels irréguliers, plus longs, souvent importants et douloureux. Des irrégularités de la menstruation ont également été observées chez les femmes actives dans les secteurs de la transformation du caoutchouc et du raffinage. L'abus chronique d'éthanol est également considéré comme toxique pour la reproduction.

Effets sur le fœtus

Les recherches indiquent également que les éthylèneglycoléthers (2-méthoxyéthanol et 2-éthoxyéthanol) produisent des **effets tératogènes sur les animaux**. La butane-2-one, le trichloroéthylène, le xylène et le toluène retardent la croissance intra-utérine.

Plusieurs études indiquent que le risque d'avortement spontané est plus élevé chez les femmes exposées à des solvants organiques. Ces études n'ont toutefois pas analysé, par exemple, le type de solvant ni le secteur dans lequel ces femmes étaient employées. Malgré le manque d'informations détaillées concernant l'exposition des travailleurs, les études concluent qu'il existe **un lien de cause à effet entre l'exposition à des solvants organiques et le risque accru d'avortement spontané chez les femmes**. Il existe également un **lien potentiel entre l'exposition des hommes et l'incidence de fausses couches chez leurs partenaires**.

Certaines études indiquent également que les malformations congénitales sont plus fréquentes chez les enfants de femmes exposées à des solvants organiques pendant leur grossesse (et en particulier pendant le premier trimestre) que chez les nouveau-nés de femmes qui n'ont pas été exposées à ces conditions. On a également constaté une **incidence plus élevée de malformations congénitales** chez les enfants dont le père était exposé, de par son activité professionnelle, à des solvants organiques utilisés pour diluer de la peinture.

Une autre étude a démontré une corrélation significative entre l'avortement spontané et l'exposition professionnelle aux mélanges de solvants organiques et cette corrélation augmente avec l'augmentation de l'exposition aux solvants organiques.

En raison de l'utilisation largement répandue des solvants, le nombre de travailleurs potentiellement exposés est relativement important. Les caractéristiques physiques de ces composés, comme leur solubilité dans l'eau et dans les lipides et leurs températures d'évaporation généralement basses, font qu'ils sont facilement absorbés dans le corps par inhalation et/ou via la peau.

4.4.1 Glycoléthers

Les glycoléthers sont un groupe de solvants basés sur les alkyléthers d'éthylèneglycol communément utilisés dans les peintures, les encres, les vernis et les détergents. Ces solvants présentent typiquement un point d'ébullition relativement élevé ainsi que les caractéristiques dissolvantes favorables des éthers et alcools à faible masse moléculaire. Ils s'évaporent donc lentement mais peuvent pénétrer la peau assez facilement.

Certains glycoléthers et leurs acétates ont provoqué des effets néfastes sur la reproduction et le développement d'espèces animales exposées selon différentes voies d'administration. Les composés aux chaînes les plus courtes sont les plus toxiques. Chez les travailleurs du secteur industriel, l'exposition aux éthylèneglycoléthers a été associée à un risque accru de **fausses couches, de**

malformations congénitales, de fertilité réduite et d'allongement du cycle menstruel (Chaplin et Sloane, 1997).

Plusieurs études portant sur différents glycoléthers semblent indiquer les effets suivants:

- une baisse de fertilité et un risque accru d'avortement spontané chez les travailleuses; en outre, des cas de malformations génitales chez les garçons ont été associés à l'exposition professionnelle de la mère à de l'acétate de 2-méthoxyéthyle pendant la grossesse;
- une baisse de qualité du sperme chez les peintres sur chantiers navals, les fondeurs, les travailleurs de l'industrie chimique et du secteur des semi-conducteurs; des études ultérieures consacrées à des glycoléthers moins toxiques ont révélé une concentration moins élevée en spermatozoïdes motiles.

Les travailleuses peuvent être exposées à ces produits chimiques dans le secteur des semi-conducteurs mais aussi dans les secteurs utilisant des peintures, des encres, des vernis et des détergents.

4.4.2 N-méthyl-2-pyrrolidone

Cette substance est un solvant puissant à large solubilité pour les résines et présentant une stabilité chimique et thermique élevée. Elle est entièrement soluble dans l'eau à toutes les températures ainsi que dans la plupart des solvants organiques. Elle est actuellement utilisée comme produit de substitution pour de nombreux solvants chlorés.

Des tests sur femelles d'animaux enceintes ont révélé que la N-méthyl-2-pyrrolidone **nuît au fœtus en développement**, et on sait également qu'elle a un effet **toxique sur le système reproducteur des animaux de laboratoire mâles et femelles** (Hazard Evaluation System and Information System, 2006)

Ce produit chimique est utilisé dans un large éventail d'applications industrielles et notamment dans les produits chimiques de traitement, les plastiques d'ingénierie, les revêtements, les produits chimiques agricoles, l'électronique, les produits décapants et détergents, les adhésifs et les dispersions pigmentaires.

4.5 Résines époxydes

Les résines époxydes sont une classe de prépolymères réactifs susceptibles d'être réticulés (polymérisation) avec eux-mêmes ou avec un large éventail de coréactifs (durcisseurs). Les classes les plus répandues et les plus importantes sont formées en faisant réagir de l'épichlorhydrine avec du bisphénol A (BPA) pour former des glycidyléthers de BPA.

Les résines époxydes ont de nombreuses utilisations différentes. Par exemple, les résines durcies par exposition aux ultraviolets sont fréquemment utilisées dans les fibres optiques, l'optoélectronique et en dentisterie. Les applications industrielles utilisent des résines époxydes comme colle et pour la fabrication de stratifiés, de pièces de fonderie, de fixations et de moules. Dans le secteur de l'électronique, les résines époxydes peuvent servir à la fabrication d'isolateurs, de transformateurs, de générateurs et de dispositifs de commutation.

Les études réalisées suggèrent les effets suivants:

- **malformations testiculaires;**
- **dysfonctionnement érectile et difficultés d'éjaculation;**
- **règles irrégulières ou interruption du cycle menstruel.**

Certains effets propres aux femmes peuvent également être attribués au BPA (voir le sous-chapitre 4.10).

Les travailleurs sont exposés pendant la préparation de la production et le traitement des résines.

4.6 Pesticides

Les pesticides englobent les herbicides, les insecticides, les fongicides et les fumigants. Les groupes chimiques les plus répandus sont les organophosphates, les carbamates et les phénoxyherbicides.

Certains pesticides (par exemple le carbaryl, le bénomyl, l'éthylénethio-urée, le manèbe, le zinèbe et le thirame) présentent une toxicité pour la reproduction et/ou le développement démontrée sur des animaux de laboratoire. **De nombreux pesticides sont soupçonnés d'être des CPE**, c'est-à-dire des produits chimiques susceptibles de provoquer une augmentation des malformations congénitales, des anomalies sexuelles et des échecs de reproduction (voir le sous-chapitre pour plus d'informations sur les CPE4.10). Il a été constaté qu'un mélange de pesticides organophosphorés nuisait à la fertilité masculine et au développement de la descendance. Cette étude a révélé que la chromatine du sperme humain est sensible aux pesticides organophosphorés et que l'exposition à ces pesticides peut avoir des effets néfastes pour la reproduction (Sánchez-Peña *et al.*, 2004).

Lawson *et al.* citent une étude (Cardinale et Pope, 2003) démontrant les effets cumulatifs néfastes pour la reproduction des fongicides anti-androgéniques (Lawson *et al.*, 2006).

Bien que la plupart des études ne parviennent pas à attribuer des facteurs de risque à des pesticides particuliers, les effets suivants ont été suggérés:

- **perturbation des fonctions reproductives masculines;**
- effets néfastes sur la reproduction chez les femmes, comme des **avortements spontanés, des malformations congénitales, des accouchements prématurés ainsi que des cas d'infertilité et des retards dans la conception;**
- **risque accru de fausse couche ou de malformations congénitales chez les partenaires des hommes exposés;**
- **fertilité réduite** en raison d'une baisse de la qualité du sperme et de taux de testostérone éventuellement inférieurs chez les hommes exposés;
- **troubles de la croissance et du développement du fœtus, fausses couches;**
- l'exposition professionnelle des mères aux pesticides semble **augmenter le risque de leucémie chez l'enfant**. L'exposition aux pesticides a aussi été **associée à d'autres types de cancers** (par exemple lymphomes, cancers du cerveau et du système nerveux, tumeur de Wilms et sarcome de Ewing), mais ce risque accru pourrait aussi être lié à une exposition pendant l'enfance. Les études n'ont pas donné de résultats constants en ce qui concerne l'exposition paternelle.

Ces problèmes peuvent toucher les secteurs et travailleurs suivants: agriculture, industrie chimique, produits de lutte contre les nuisibles, travailleurs en serre, production de pesticides et fleuristes. De manière générale, les hommes et les femmes qui travaillent dans des exploitations agricoles ou vivent à proximité pourraient aussi être concernés.

4.7 Polychlorobiphényles, dibenzo-p-dioxines polychlorées et dibenzofurannes polychlorés

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des composés utilisés dans de nombreuses applications et dans de nombreux secteurs en raison de leurs propriétés physicochimiques favorables; ils sont également formés par la décomposition thermique des déchets industriels dans les incinérateurs. Des systèmes fermés sont utilisés dans les processus d'échange de chaleur, comme composants de lubrifiants, de fluides hydrauliques et pour la production de condensateurs et de transformateurs dans le secteur électrique. Il peut y avoir exposition dans des systèmes ouverts lorsque ces composés sont utilisés dans la fabrication de plastifiants, d'encre d'imprimerie, d'autres encres, d'adhésifs, de teintures et de pesticides.

Les organochlorés sont des polluants largement répandus. L'exposition accidentelle d'êtres humains et des études expérimentales soulèvent des inquiétudes concernant les effets néfastes de ces composés sur la reproduction. Un certain nombre d'études sur des populations exposées indiquent que **des concentrations élevées d'organochlorés persistants peuvent porter atteinte à la qualité du sperme et provoquer le cancer des testicules chez l'homme, provoquer des anomalies du cycle**

menstruel et des avortements spontanés chez la femme et prolonger les délais de conception (temps d'attente pour obtenir une grossesse), provoquer un poids réduit à la naissance, un ratio de masculinité faussé⁶ et une modification de l'âge du développement sexuel. Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires pour faire toute la lumière sur les effets néfastes éventuels des organochlorés sur la santé génésique humaine.

Les **effets sur le développement** de l'exposition à long terme ont été évalués en Slovaquie orientale, dans une région dans laquelle les PCB d'une usine chimique ont contaminé le district avoisinant: une **relation dose-réponse entre l'exposition aux PCB et les malformations de l'émail des dents définitives chez les enfants** a été démontrée (Jan *et al.*, 2007).

4.8 Produits pharmaceutiques

Certains médicaments produisent des effets néfastes connus sur le développement foetal. Il n'existe cependant que peu de données sur les effets de l'exposition professionnelle. Les ouvriers des usines pharmaceutiques peuvent être exposés aux médicaments et les infirmières, par exemple, peuvent être exposées à la pentamidine ou à la ribavirine (médicaments antimicrobiens) lorsqu'elles en administrent à des patients sous la forme d'un aérosol.

Le diéthylstilbestrol, un œstrogène synthétique utilisé autrefois comme médicament pour réduire le risque de complications à la grossesse, représente un danger connu pour la reproduction humaine. Certaines hormones sexuelles ont provoqué une masculinisation des fœtus féminins et une féminisation des fœtus masculins dans des expériences sur des animaux. L'azathioprine, la cyclosporine A et certains agents antiviraux tels que l'acyclovir, le ganciclovir et la zidovudine ont également produit des effets néfastes pour la reproduction (non spécifiés) lors d'expériences sur animaux. Nous présentons ci-dessous une sélection de données concernant des produits pharmaceutiques fréquemment utilisés et ayant fait l'objet de mesures sur le lieu de travail.

4.8.1 Gaz anesthésiques

Les agents anesthésiques sont des médicaments utilisés pour bloquer ou supprimer la sensation de douleur chez les patients subissant une opération chirurgicale.

Dans l'environnement de travail, les anesthésiques préoccupants sont principalement ceux qui sont administrés par inhalation. Les gaz anesthésiques actuels sont notamment l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane ainsi que l'oxyde d'azote. Ces gaz sont administrés au patient (humain ou animal) par inhalation et peuvent être libérés dans l'atmosphère du lieu de travail. Cela présente un risque d'exposition du personnel, en particulier dans les pièces non ventilées ou ne possédant pas d'équipement d'extraction du gaz anesthésique ('piégeage'), lors d'anesthésies par masque ou au moment de débrancher les circuits de gaz des patients.

Cette exposition se produit principalement dans le secteur de la santé et dans les cabinets dentaires et vétérinaires. Les travailleurs sont exposés à des concentrations gazeuses nettement plus basses que les patients mais cette exposition peut durer tout au long de leur vie professionnelle.

Les gaz anesthésiques sont des produits pharmaceutiques mais l'exposition dans l'environnement de travail est réglementée par la législation en matière de SST. Les règlements et exigences d'information spécifiques (par exemple les exigences prévues par les scénarios d'exposition et les fiches techniques de sécurité) pour les substances chimiques ne s'appliquent pas aux produits pharmaceutiques, de sorte que les travailleurs ne sont pas nécessairement en mesure d'identifier facilement les risques. En outre, la plupart des États membres de l'UE ne possèdent pas de LEP pour les agents anesthésiques administrés par voie aérienne.

Plusieurs études épidémiologiques ont examiné les effets néfastes potentiels des agents anesthésiques sur la reproduction. Certaines de ces études ont décelé un lien entre l'exposition professionnelle et un

⁶ Le nombre de naissances d'enfants mâles par rapport au nombre de naissances de filles.

risque accru d'avortement spontané, de malformations et de temps d'attente plus importants pour obtenir une grossesse, par exemple. Il est cependant difficile de déterminer quels agents particuliers ont un effet toxique pour le développement dans la mesure où les travailleurs sont typiquement exposés à plusieurs gaz anesthésiques. Afin d'évaluer les effets de gaz anesthésiques spécifiques sur la reproduction et le développement, il est nécessaire d'évaluer les informations tirées d'études sur les animaux. De nombreuses études sur animaux examinent toutefois une exposition prolongée à des doses très élevées, et leurs résultats sont donc sans doute plus pertinents pour les patients que pour les travailleurs exposés.

Les sous-chapitres suivants présentent l'isoflurane, le sévoflurane, le desflurane et l'oxyde d'azote comme exemples pour illustrer certains des problèmes liés aux anesthésiques par inhalation dans l'environnement de travail.

Toxicité de l'isoflurane, du sévoflurane et du desflurane pour la reproduction

L'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane sont des éthers halogénés étroitement apparentés. L'isoflurane est le plus puissant des trois et celui qui a été le plus étudié. Il entraîne une anesthésie à des doses supérieures à 12 000 parties par million (ppm). Il n'existe que peu de données toxicologiques concernant le sévoflurane et le desflurane.

Une fois inhalés, les fluranes se propagent rapidement dans le corps et traversent le placenta, passant presque sans aucune résistance du corps de la mère à celui du fœtus. Ils ne sont que faiblement métabolisés et ne s'accumulent pas dans les tissus. De manière générale, on ignore les mécanismes par lesquels ils présentent une toxicité pour la reproduction et le développement.

L'exposition professionnelle a diminué de manière générale ces dernières décennies. Dans les hôpitaux dotés d'équipements modernes pour l'administration et le piégeage des anesthésiques, l'exposition reste généralement inférieure à 1-2 ppm. Certaines études indiquent cependant que l'exposition peut être nettement supérieure dans les cliniques vétérinaires.

On sait que l'isoflurane nuit à la fertilité masculine chez les lapins mais pas chez les souris. La qualité des deux études disponibles ne permet toutefois pas d'évaluer les dangers de cet effet. Aucune étude portant sur les effets de ces trois fluranes sur la fertilité féminine n'a été identifiée.

Sur les animaux de laboratoire, une exposition à des doses inférieures à 4 000 ppm pendant la grossesse n'a pas révélé d'effets manifestes sur la grossesse ni sur le développement du fœtus. Les résultats d'études réalisées sur des rongeurs et sur des primates non humains indiquent toutefois que le système nerveux du fœtus est sensible à l'isoflurane. À l'heure actuelle, les études ont porté uniquement sur des doses provoquant l'anesthésie et n'ont donc pas permis de définir une limite inférieure pour cet effet néfaste.

Aucune étude portant sur l'allaitement n'a été identifiée. Étant donné que les fluranes ne sont que faiblement métabolisés et ne s'accumulent pas, l'exposition professionnelle de la mère ne devrait normalement pas entraîner une exposition par le lait maternel.

Toxicité de l'oxyde d'azote pour la reproduction

L'oxyde d'azote, ou gaz hilarant, est utilisé comme anesthésique par inhalation depuis plus de 150 ans. Il n'est pas très puissant et peut représenter jusqu'à 70 % de l'air respiré par les patients. L'exposition professionnelle dépasse régulièrement 50 ppm en moyenne pondérée dans le temps sur 8 heures, avec des pics pouvant dépasser 2 000 ppm. L'oxyde d'azote se propage vite dans le corps et traverse la barrière placentaire rapidement.

Plusieurs études réalisées sur des animaux ont révélé des effets néfastes tels que des lésions aux tissus testiculaires et une toxicité pour le développement d'origine masculine (c'est-à-dire des effets sur le développement de la descendance dus à l'exposition du père avant la conception). Ces problèmes n'ont cependant jamais été clarifiés de manière satisfaisante.

Chez les rongeurs femelles, on sait que l'oxyde d'azote perturbe le contrôle hormonal de la reproduction. Aux doses anesthésiques, il inhibe l'ovulation. Aucune étude n'a été réalisée en vue de déterminer si cet effet se produit également à des niveaux d'exposition moindres.

Certaines études sur des animaux de laboratoire ont révélé des effets sur la grossesse à des niveaux d'exposition à de l'oxyde d'azote égaux ou supérieurs à 1 000 ppm pendant 8 heures par jour ou plus.

L'exposition en cours de grossesse pose un problème de neurotoxicité pour le développement. Aucune étude visant à déterminer un niveau sans effet pour ce critère d'évaluation n'a été réalisée.

Le manque de données ne permet pas d'évaluer les effets pendant l'allaitement. L'oxyde d'azote est éliminé rapidement par le corps et ne s'y accumule pas. Une exposition par l'allaitement est donc peu probable.

Conclusions

En conclusion, la toxicité des anesthésiques par inhalation pour la reproduction et le développement est généralement mal connue. Aux alentours de l'an 2000, le Comité néerlandais des composés toxiques pour la reproduction (DECOS) a étudié la toxicité pour la reproduction et le développement de l'isoflurane, de l'oxyde d'azote, de l'enflurane et de l'halothane. Le DECOS a recommandé de classer l'oxyde d'azote comme substance préoccupante pour ses effets sur la fertilité et le développement du fœtus, et l'halothane comme substance préoccupante pour sa toxicité pour le développement au titre de la directive européenne 93/21/CEE. Pour les autres composés et types d'effets, le manque de données adéquates n'a pas permis d'évaluer la classification.

Certaines observations donnent à penser que l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane ainsi que l'oxyde d'azote pourraient avoir une incidence sur la fonction reproductrice masculine et féminine. L'exposition en cours de grossesse pose également un problème de neurotoxicité pour le développement. Il est donc recommandé d'évaluer ces effets dans le cadre d'études bien conçues afin de déterminer les seuils d'exposition produisant des effets.

4.8.2 Agents antinéoplasiques

Les substances antinéoplasiques, aussi appelées «cytostatiques», sont utilisées en chimiothérapie.

La toxicité des substances antinéoplasiques pour la reproduction a été démontrée par les données cliniques de patients traités (ces substances inhibent la prolifération cellulaire). De nombreuses études épidémiologiques ont étudié leurs effets sur les infirmières ou parmi les femmes travaillant dans des sociétés produisant des médicaments antinéoplasiques, avec les résultats suivants:

- chez les infirmières ou les femmes travaillant pour des sociétés produisant ces substances, les effets incluent des avortements spontanés et des cas d'infertilité;
- la manipulation d'agents antinéoplasiques dans les hôpitaux a été associée à des dysfonctionnements de la menstruation, une baisse de la fertilité, des fausses couches, des accouchements prématurés, un faible poids à la naissance et des malformations congénitales chez les enfants;
- des problèmes de fertilité masculine pourraient être attribués aux médicaments antinéoplasiques.

Ces effets touchent notamment les personnes travaillant dans les dispensaires hospitaliers, d'autres travailleurs hospitaliers et les personnes travaillant dans des cabinets médicaux ou des cliniques de jour. Les travailleurs peuvent être exposés lors de l'administration de médicaments cytostatiques, lors du déballage et du stockage d'ampoules de médicaments, lors de la préparation de perfusions de cytostatiques pour des patients particuliers, pendant le transport en interne de perfusions prêtes à l'emploi mal conditionnées et de déchets de produits cytostatiques (par exemple entre le dispensaire et le service concerné), pendant l'utilisation de médicaments cytostatiques dans les services, lors de la manipulation de patients subissant une thérapie cytostatique (transpiration, vomi, sécrétions) ou dans le cadre du nettoyage.

4.9 Particules

Les particules préoccupantes dans le contexte professionnel sont notamment les particules d'échappement du diesel (PED), les nanoparticules artificielles et les particules libérées lors de travaux de soudage. Le présent rapport aborde également les particules de ce type. On trouve également des particules, par exemple, dans la fumée de tabac et dans les gaz d'échappement de moteurs à essence.

Les particules très fines ont un comportement similaire à celui des substances chimiques dans un gaz ou une vapeur et l'inhalation est la principale voie d'exposition.

Les caractéristiques les plus pertinentes des particules sont leur taille et, en particulier, leur diamètre. Les particules émises par les véhicules sont généralement des particules «fines» (< 2,5 µm) et «ultrafines» (< 0,1 µm). Les particules fines et ultrafines/nanométriques inhalées se déposent au fond des poumons et ne sont éliminées que très lentement. Les particules présentes dans les poumons peuvent provoquer une inflammation.

Elles peuvent influencer la reproduction et le développement de différentes façons. Lorsqu'elles sont inhalées, elles peuvent provoquer une inflammation et un stress oxydatif des voies respiratoires. Les médiateurs inflammatoires qui en découlent peuvent nuire à la reproduction et au développement foetal. La toxicité peut aussi être due à des composés toxiques qui adhèrent à ces particules. Enfin, lorsque des particules sont libérées dans la circulation sanguine, il n'est pas possible d'exclure des effets directs sur les organes reproducteurs, le placenta ou le développement du fœtus.

4.9.1 Nanoparticules artificielles

On entend par «nanoparticules» les particules dont la taille se situe entre 1 et 100 nanomètres. L'ingénierie des nanoparticules peut générer des propriétés nouvelles du fait de la possibilité de concevoir et de contrôler leur structure atomique, leur forme et leurs revêtements de surfaces. Leur toxicité peut donc être différente de celle de matériaux en vrac. Cependant, la réglementation des nanoparticules artificielles s'aligne actuellement sur celle des autres produits chimiques présents dans l'environnement de travail (c'est-à-dire que les nanoparticules sont réglementées de la même façon que les matériaux en vrac). Il n'existe donc pas de limites d'exposition professionnelle spécifiques pour les nanoparticules, même si le nombre de particules augmente considérablement à mesure que leur taille diminue.

Seul le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) américain a montré l'exemple en recommandant deux limites d'exposition distinctes. Le NIOSH recommande une limite d'exposition de 2,4 mg/m³ pour les particules fines de TiO₂ et une limite d'exposition de 0,3 mg/m³ pour les particules ultrafines de TiO₂ à des conditions moyennes pondérées dans le temps pour une durée maximale de 10 heures par jour et une semaine de travail de 40 heures (NIOSH, 2011).

Certains nanomatériaux sont utilisés depuis plusieurs années (par exemple le pigment noir du noir de carbone), mais de nouveaux nanomatériaux sont constamment produits. Avant le lancement de leur production à grande échelle, ces matériaux sont produits et manipulés principalement en laboratoire. Sur le lieu de travail, les travailleurs peuvent être exposés pendant la fabrication, l'utilisation (y compris la recherche), le transport, le stockage et le traitement des déchets. L'exposition à des nanoparticules artificielles est possible notamment dans des secteurs tels que la construction, l'automobile, l'industrie textile ou encore la production de peintures et laques.

La plupart des recherches portant sur la toxicité des nanomatériaux pour la reproduction et le développement permettent uniquement de formuler des hypothèses. Malgré la diversité des approches observées dans les études existantes, que l'absorption se fasse par inhalation ou par intraveineuse, ces particules semblent se propager aux organes importants pour la fertilité masculine et féminine. La quantité absorbée varie par contre selon la voie d'exposition.

Quelques études ont été réalisées sur des souris pour étudier les effets sur la fertilité masculine. Ces études révèlent que l'exposition par les voies respiratoires et par injection sous-cutanée influe sur le nombre de spermatozoïdes et sur les hormones reproductives masculines.

Une seule étude publiée a examiné la fertilité et l'appareil reproducteur féminins *in vivo* chez les souris. La voie d'exposition aux nanoparticules artificielles n'était pas réellement pertinente pour un contexte professionnel et la dose était très élevée. L'exposition touchait la fertilité féminine ainsi que l'équilibre des hormones sexuelles.

En ce qui concerne les effets sur la grossesse et en cours de grossesse, les recherches ont étudié principalement les nanoparticules de noir de carbone et de dioxyde de titane. L'exposition via les voies respiratoires de la mère pendant la gestation ne semble pas avoir d'incidence, par exemple, sur le poids

à la naissance, la taille des portées ou la durée de gestation. Un lien a par contre été constaté entre l'exposition et une inflammation pulmonaire chez la mère. Plusieurs autres effets ont par contre été constatés chez la descendance, notamment une baisse de la fertilité et une modification des taux d'hormones chez les mâles, une modification de la fonction immunitaire tendant vers un phénotype plus allergique et des effets neurodéveloppementaux. L'exposition a également été associée à des modifications significatives de l'expression des gènes. Au moment de la rédaction du présent document, aucune information n'était disponible quant à la possibilité ou non d'une transmission des nanoparticules par l'allaitement.

4.9.2 Particules de soudage

Le soudage joint plusieurs métaux, généralement en faisant fondre un matériau d'apport qui lie les surfaces entre elles lorsqu'il refroidit. Ce processus produit des émanations composées en majeure partie de particules ultrafines. Il existe différentes méthodes de soudage, et de nouveaux processus sont lancés régulièrement. La composition des particules varie selon le type de soudage, mais il s'agit souvent d'oxydes métalliques. Le soudage est un procédé industriel très répandu, et on estime que 2 % des travailleurs européens pratiquent l'une ou l'autre forme de soudage.

Contrairement aux nanoparticules artificielles, les émanations et particules de soudage ont été étudiées du point de vue de leur toxicité pour la reproduction et le développement dans des études strictement épidémiologiques.

Les effets sur la fertilité masculine ont été étudiés principalement au Danemark. Certaines études utilisant des méthodes et des critères d'évaluation différents ont révélé des conséquences néfastes du soudage sur le potentiel reproducteur masculin. On notera cependant que d'autres études ne confirment pas ces effets. Aucune étude n'a été identifiée concernant les effets sur la fertilité féminine.

En ce qui concerne les effets sur les résultats de la grossesse, certaines données peu concluantes semblent étayer l'hypothèse selon laquelle une exposition du père avant la conception pourrait avoir une incidence sur le résultat de la grossesse. Les résultats d'une étude portant sur l'exposition maternelle pendant la gestation indiquent que le travail de soudage pourrait nuire à la croissance intra-utérine de l'enfant. Aucune étude n'est disponible concernant l'allaitement,

4.9.3 Particules d'échappement du diesel

Les particules d'échappement du diesel (PED) et les gaz d'échappement du diesel proviennent de la combustion de carburant diesel par des moteurs au diesel routiers et autres. Dans les environnements professionnels, les taux d'exposition peuvent être nettement supérieurs à ceux observés dans l'air ambiant extérieur. Les niveaux d'exposition professionnelle sont particulièrement élevés sur les lieux de travail confinés (souterrains) en cas d'utilisation d'équipement lourd. On observe des niveaux intermédiaires pour le travail en surface dans des espaces (semi-)confinés, et les niveaux les plus faibles sont observés dans les espaces confinés séparés des machines sources ou les lieux de travail extérieurs. Peu de pays possèdent des limites d'exposition professionnelle spécifiques pour les PED.

Les PED contiennent souvent plusieurs hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). On pense que ces substances possèdent des propriétés analogues aux hormones, une hypothèse confirmée par plusieurs études portant sur les effets des PED sur des animaux. Les avis divergent fortement quant à la question de savoir si les effets sur la reproduction sont provoqués par les particules elles-mêmes, par les composés annexes, par les gaz d'échappement ou par une inflammation pulmonaire (de la mère). Les effets des émanations de moteurs diesel antérieurs à 2006 peuvent différer nettement des effets provoqués par les moteurs ultérieurs à 2006 du fait de l'amélioration des moteurs et de la composition des carburants.

Des études épidémiologiques indiquent que le fait de travailler au milieu d'une circulation routière dense peut avoir un impact sur les paramètres reproductifs masculins. Cette hypothèse est confirmée par la constatation d'une baisse de la qualité du sperme et de modifications hormonales chez des rongeurs mâles exposés à des gaz d'échappement de diesel dilués. Ces études portent toutefois sur des niveaux d'exposition mesurés en milligrammes de PED/m³, alors que les niveaux d'exposition dans l'air ambiant

se mesurent en microgrammes de PED/m³. En outre, l'exposition à une atmosphère polluée a également été associée à des effets sur la reproduction masculine liés à la stabilité du contenu génétique des spermatozoïdes: fragmentation de l'ADN (chez les humains) et mutations héréditaires de la lignée germinale (animaux). On notera cependant que les études épidémiologiques observent des effets à des niveaux d'exposition dans l'air ambiant qui sont rarement aussi élevés que les niveaux d'exposition constatés dans un environnement de travail, de sorte qu'il est possible que ces effets aient été sous-estimés. On a également constaté un nombre accru de mutations de la lignée germinale chez les souris après inhalation par la mère de PED remises en suspension pendant la grossesse, ce qui signifie que les PED pourraient provoquer des mutations de la lignée germinale.

La fertilité féminine n'a pas été étudiée du point de vue de la pollution par particules en suspension dans l'air chez les humains. Les seules informations disponibles proviennent d'une étude réalisée sur des souris. L'hébergement de souris femelles sexuellement matures dans un environnement fortement pollué par la circulation a perturbé le cycle de reproduction fœtal et les souris se reproduisant dans des conditions de forte pollution ont aussi pris nettement plus de temps à tomber enceintes.

L'exposition à une pollution atmosphérique pendant la grossesse a été associée à un faible poids à la naissance, des naissances prématurées et des poids peu élevés par rapport au stade gestationnel dans une méta-analyse de plus de 40 études épidémiologiques.

L'exposition maternelle semble aussi accroître la tendance à souffrir d'allergies à un âge ultérieur chez les animaux comme chez les humains. Les études réalisées sur des humains comme sur des animaux semblent indiquer que les PED pourraient être toxiques pour le matériel génétique. Les conséquences pour la santé plus tard dans la vie sont largement inconnues. On sait toutefois que les PED provoquent des mutations de l'ADN des spermatozoïdes de souris, et que ces mutations sont héritées par les descendants mâles des générations suivantes (Ritz *et al.*, 2011). Il est possible que les HAP associés aux PED passent dans le lait maternel, mais il semble que les conséquences chez l'enfant de cette exposition pendant l'allaitement n'ait pas fait l'objet d'études.

4.10 Composés perturbateurs endocriniens

Depuis 1993, les chercheurs ont découvert une augmentation apparente de la prévalence de certaines malformations de l'appareil génital masculin et du cancer des testicules. Il est possible que la fertilité masculine ait chuté au cours des dernières décennies, mais il n'existe toujours pas de données fiables à ce sujet. L'une des hypothèses fréquemment avancées à ce sujet est que ces effets seraient dus à des substances analogues aux hormones (Storgaard et Bonde, 2003).

En juin 2012, des chercheurs ont découvert des augmentations/modifications clairement visibles dans les statistiques d'incidence des effets suivants dans les pays industrialisés (Actes de conférence de l'UE, 2012):

- qualité et quantité du sperme/des spermatozoïdes;
- cancers du sein, des testicules, de la prostate, de la thyroïde;
- féminisation, réduction de la distance ano-génitale (indicateur de féminisation);
- diabète, obésité;
- asthme;
- maladies cardiovasculaires
- trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité;
- autisme;
- impact sur le quotient intellectuel.

Birnbaum relève que ces effets peuvent parfois être constatés longtemps après l'exposition, notamment si l'exposition a eu lieu pendant la croissance et le développement (Birnbaum, 2012).

Ces résultats sont toutefois contestés par d'autres chercheurs. Les études réalisées jusqu'à présent sur des animaux montrent que les perturbateurs endocriniens ont des effets manifestement néfastes. Il n'existe toutefois que peu d'études réalisées sur des humains concernant, par exemple, le lien entre la cryptorchidie congénitale (absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum à la naissance) et la concentration de certains pesticides organochlorés dans le lait maternel (Damgaard *et al.*, 2006).

Des études épidémiologiques transversales ont révélé certains liens entre l'exposition à des substances analogues aux hormones et des effets constatés chez les enfants. On pense que les perturbateurs endocriniens ont une incidence sur le développement des garçons. Au Danemark par exemple, le nombre d'enfants présentant des malformations était de 20 % plus élevé en 2005 qu'à la fin des années 1990. Cette augmentation est particulièrement importante pour les malformations des organes urinaires des jeunes enfants (Conseil national de la santé, 2007). L'augmentation constatée pourrait s'expliquer en partie par l'attention accrue portée à ce problème. Toutefois, l'incidence de troubles de la reproduction masculine et les résultats d'études sur animaux indiquent qu'un large éventail de perturbateurs endocriniens jouent un rôle, même à des niveaux d'exposition extrêmement faibles (Sharpe et Irvine, 2004). La réduction de la distance ano-génitale chez les nourrissons masculins a aussi été associée à une exposition prénatale aux phtalates (Swan *et al.*, 2005).

Les produits toxiques susceptibles de perturber le système endocrinien incluent un grand nombre de xénobiotiques utilisés dans différents produits ainsi que des substances toxiques naturelles produites par certaines plantes et certains champignons (Evans, 2011). Les substances suivantes présentent un intérêt particulier du point de vue de la SST:

- les plastiques et additifs connexes tels que les BPA (Li *et al.*, 2010);
- les pesticides fabriqués dans des usines chimiques et utilisés par les agriculteurs, travailleurs agricoles, jardiniers et travailleurs en serre; Mnif *et al.* répertorient environ 105 substances parmi lesquelles 46 % sont des insecticides, 21 % sont des herbicides et 31 % sont des fongicides; certaines de ces substances ont été retirées de la circulation il y a de nombreuses années mais subsistent dans l'environnement, de sorte qu'une exposition des travailleurs est possible (Mnif *et al.*, 2011);
- les métaux lourds, un autre groupe de substances chimiques rencontrées fréquemment au travail dans les secteurs de la métallurgie et de la transformation des métaux (Lavicoli *et al.*, 2009).

En 2009, Brouwers *et al.* ont mis au point un tableau d'exposition professionnelle créé à l'origine par Tongeren *et al.* en 2002. Ce tableau permet d'estimer l'exposition à des perturbateurs endocriniens potentiels dans différentes catégories d'emplois afin d'aider la recherche épidémiologique à recenser les professions à risque (Brouwers *et al.*, 2009). La littérature scientifique a permis de recenser les produits chimiques perturbateurs du système endocrinien (à différents niveaux de preuve) et de les classer dans 10 groupes chimiques et des sous-groupes plus détaillés:

1. HAP;
2. composés organiques polychlorés;
3. pesticides;
4. phtalates;
5. solvants organiques;
6. BPA;
7. composés alkylphénoliques;
8. retardateurs de flammes bromés;
9. métaux;
10. divers (sous-groupes: benzophénones, parabènes, siloxanes).

Les phyto-œstrogènes n'ont pas été pris en considération étant donné que l'exposition professionnelle à ces produits devrait être négligeable par rapport à d'autres sources d'exposition.

Trois experts ont évalué la probabilité d'exposition à chaque groupe et sous-groupe chimique pour 353 intitulés de fonction. Ils ont classé cette exposition comme «peu probable», «possible» ou «probable» selon la probabilité que l'exposition professionnelle soit supérieure aux niveaux de base. L'exposition à n'importe quel groupe chimique a été notée comme «peu probable» pour 238 métiers (67 %), tandis que la probabilité d'exposition à un ou plusieurs perturbateurs endocriniens a été évaluée comme «possible» (17 %) ou «probable» (12 %) pour 102 métiers (29 %). Les métiers non exposés sont principalement les cadres, les scientifiques, le secteur technologique, l'enseignement, les affaires et les services publics, l'administration et le secrétariat ou les métiers de la vente ou du service à la clientèle.

Les travailleurs exposés étaient principalement des travailleurs qualifiés ou des travailleurs en usine et opérateurs de machines. Le tableau d'exposition par métier (TEM) associe souvent les HAP, les pesticides, les phtalates, les solvants organiques, les composés alkylphénoliques et les métaux à un métier spécifique. Il a été constaté que les autres groupes chimiques ne concernent que très peu de métiers. Les expositions les plus souvent documentées sont les gaz d'échappement (27 fois), les émanations de cuivre (10 fois) et les émanations de plomb (7 fois), le travail avec un appareil de soudage au plomb (5 fois), les détergents et dégraissants métalliques (7 fois), les pesticides à usage générique dans l'agriculture (13 fois), les adhésifs (9 fois) et les revêtements (5 fois). On notera que la validité de ce tableau n'a fait l'objet d'aucune étude. Une étude de ce type serait précieuse mais nécessiterait, selon Brouwers et ses collègues, la collecte et l'analyse d'échantillons sanguins de travailleurs potentiellement exposés et d'une population de référence.

Ces dernières années, outre les études de Brouwers *et al* évoquées ci-dessus, plusieurs études axées sur les environnements professionnels ont été réalisées. Montovani et Baldi (2010) énumèrent plusieurs études consacrées à l'exposition aux CPE, notamment:

- le travail dans l'agriculture intensive, en particulier le travail en serre;
- l'exposition à la dioxine dans la sidérurgie;
- la fabrication de CPE encore utilisés (pesticides, phtalates, BPA, parabènes, composés perfluorés, retardateurs de flammes bromés);
- la fabrication de plastiques (PVC) et de caoutchouc en lien avec l'exposition interne aux phtalates;
- la fabrication de plastiques de type polycarbonate et de résines époxydes en lien avec l'exposition interne au BPA;
- les métiers de bureau et les retardateurs de flammes bromés (poussière ménagère et de garniture de meubles).

Les auteurs sont particulièrement préoccupés par l'élimination des déchets électroniques dans les pays en développement, qui entraîne une exposition importante aux dioxines, aux métaux lourds et surtout aux retardateurs de flammes bromés – ces derniers étant également présents dans certaines installations aux États-Unis.

Hougaard *et al.* ont examiné le lien possible entre le travail dans l'industrie des plastiques et la stérilité. Les travailleurs de ce secteur peuvent être exposés à un grand nombre substances chimiques différentes comme les monomères (éthylène, styrène, BPA, etc.), des additifs (phtalates, etc.), des retardateurs de flammes, des agents de démoulage et des détergents (solvants organiques). Plusieurs de ces substances sont soupçonnées de perturber le système endocrinien. Le traitement peut parfois générer d'autres agents tels que du formaldéhyde et des hydrocarbures cycliques. Une étude a analysé les visites à l'hôpital pour problèmes de stérilité des femmes et hommes professionnellement actifs repris dans le Registre danois des hospitalisations pour cause professionnelle entre 1995 et 2005. Les auteurs de cette étude ont constaté une incidence accrue des traitements pour infertilité chez les femmes travaillant dans le secteur des plastiques (par rapport à l'ensemble de la population féminine danoise) mais pas chez les hommes. Les auteurs ont demandé instamment la réalisation d'études plus spécifiques sur les questions de santé génésique dans le secteur des plastiques (Hougaard *et al.*, 2009).

Le BPA est produit en grandes quantités dans le monde entier pour fabriquer des plastiques de type polycarbonate, les revêtements époxydes pour la plupart des boîtes contenant des denrées alimentaires et des boissons, des amalgames dentaires et des additifs utilisés dans d'autres articles de consommation. Li *et al.* signalent que les travailleurs fortement exposés dans des sociétés produisant du BPA et de la résine époxyde présentent des risques nettement plus élevés de dysfonctionnement sexuel (Li *et al.*, 2010). En France, il a été proposé de restreindre l'utilisation de BPA (par exemple pour leur utilisation dans la manipulation de papier d'impression thermique pour tickets de caisse, reçus de cartes de crédit, etc.), en particulier dans les environnements professionnels (ANSES, 2014). Les conclusions de l'évaluation indiquent un risque potentiel pour les enfants encore à naître de femmes enceintes exposées du fait d'une modification de la structure de la glande mammaire chez l'enfant encore à naître susceptible de faciliter l'apparition future de tumeurs.

Dans leur étude, Iavicoli *et al.* ont constaté des perturbations de la reproduction et du développement chez les travailleurs exposés au cadmium, au mercure, à l'arsenic, au manganèse, au zinc et au fer

(Iavicoli *et al.*, 2009). Une exposition de ce type est probable dans les secteurs de la métallurgie et du traitement des métaux ainsi que dans les secteurs dont les procédés font appel au soudage et au brasage. Taskinen *et al.* décrivent l'exposition des travailleurs aux métaux lourds et relèvent que les ions de cadmium et d'autres ions métalliques peuvent se comporter comme des métallo-œstrogènes et des perturbateurs endocriniens (Taskinen *et al.*, 2011).

En ce qui concerne les pesticides perturbateurs du système endocrinien, Mnif *et al.* constatent dans un article de synthèse que le fait d'habiter à proximité d'une exploitation agricole pourrait expliquer certaines anomalies du développement constatées dans le cadre d'études épidémiologiques consacrées au faible poids de naissance, aux décès des fœtus et aux cancers de l'enfance. Ils ont également constaté une prévalence accrue de certains effets dans des régions pratiquant l'agriculture intensive avec une consommation importante de pesticides ainsi que chez les fils de femmes travaillant comme jardinières (Mnif *et al.*, 2011).

En résumé, il existe de plus en plus d'éléments factuels indiquant que les perturbateurs endocriniens posent problème dans le contexte professionnel. Outre les secteurs susmentionnés, on peut supposer que les métiers liés à la collecte et au traitement de déchets ainsi que les secteurs de la maintenance et du nettoyage dans les pays européens pourraient être affectés puisque leurs travailleurs sont exposés à des métaux lourds, des solvants organiques, des peintures et des adhésifs.

4.10.1 Caractéristiques spécifiques des perturbateurs endocriniens

Bien que les résultats soient contestés, plusieurs études semblent indiquer que les CPE provoquent des réactions non monotones, c'est-à-dire qu'ils pourraient produire des effets toxiques plus importants à petites doses qu'à fortes doses. Vandenberg *et al.* ont analysé des centaines de publications scientifiques et conclu que les effets non monotones et les effets à faible dose sont couramment constatés dans les études consacrées aux hormones et aux CPE. Il n'est donc pas possible de prédire les effets à faible dose sur la base des effets observés à fortes doses. Ces auteurs affirment que les faibles doses ne doivent pas être ignorées dans la mesure où une exposition aux concentrations en substances chimiques observées dans l'environnement peut avoir des effets néfastes sur les animaux comme sur les humains (Vandenberg *et al.*, 2012).

4.10.2 Mélanges de composés perturbateurs endocriniens

Des études sur animaux relatives à une exposition concomitante à plusieurs CPE aux modes d'action similaires ont démontré des effets manifestes sur les marqueurs précoces de perturbations endocriniennes comme la distance ano-génitale, les récepteurs nucléaires et le poids des organes reproducteurs chez la descendance mâle (Hass *et al.*, 2012).

Des expériences en laboratoire utilisant des substances œstrogènes ou anti-androgènes ont révélé des effets de combinaison significatifs malgré la dose en principe inoffensive de chaque substance chimique prise individuellement (Silva *et al.*, 2002; Hass *et al.*, 2007; Metzdorff *et al.*, 2007). Étant donné que les travailleurs peuvent déjà subir une exposition par leur environnement ou leur alimentation, il ne reste plus beaucoup de marge pour une exposition à des mélanges de perturbateurs endocriniens sur le lieu de travail, même si le CSLEP a probablement déjà tenu compte des effets sur la reproduction lors de la définition des LEP pour chaque substance. Il est donc possible que les femmes en âge de procréer fortement exposées ne soient pas suffisamment protégées contre les effets perturbateurs endocriniens combinés de différentes substances chimiques sur la santé de leur enfant encore à naître (Hass, atelier EU-OSHA, 2014).

La Commission européenne a examiné la façon dont la législation européenne gère actuellement l'exposition à plusieurs perturbateurs endocriniens. Cette analyse révèle que la législation actuelle ne prévoit aucune évaluation complète et intégrée des effets cumulés prenant en considération différentes voies d'exposition et différents types de produits. Il est nécessaire d'adopter un cadre permettant d'évaluer à la fois le potentiel de perturbation du système endocrinien des différentes substances mais aussi, le cas échéant, l'effet cumulé de combinaisons connues de substances sur le système endocrinien (Commission européenne, 2011).

4.11 Discussion

Il existe un décalage considérable entre le nombre de produits chimiques présents sur le lieu de travail et le nombre de produits chimiques ayant fait l'objet d'une évaluation du point de vue de leur reprotoxicité. Ce décalage est la principale raison de l'insuffisance des connaissances des effets néfastes potentiels des produits chimiques sur la fertilité masculine et féminine et sur la grossesse. À l'heure actuelle, les tests de produits chimiques en vertu de REACH sont définis en fonction des volumes produits ou commercialisés. Du point de vue de la protection des travailleurs, il conviendrait d'évaluer également la reprotoxicité de produits chimiques présents en petites quantités et qui ne font actuellement pas l'objet d'une obligation d'enregistrement au titre de REACH.

4.11.1 Difficultés méthodologiques

Les connaissances relatives aux produits chimiques peuvent provenir d'études épidémiologiques, d'études sur animaux et d'alternatives aux études sur animaux (par exemple modèles *in vitro* et *in silico*). Ces trois types d'études présentent chacun leurs avantages et leurs inconvénients pour identifier les facteurs susceptibles de nuire à la reproduction et à la grossesse dans le contexte professionnel.

L'exposition ne peut être considérée comme nuisible pour la reproduction humaine avec certitude que si un lien de cause à effet a été observé dans le cadre d'une étude appropriée réalisée sur des sujets humains. Des études épidémiologiques ne sont toutefois pas réalisées de façon régulière, et la réglementation des substances chimiques (par exemple REACH) ne l'exige pas. Les effets les plus étudiés sont ceux qui sont relativement proches du déroulement de la grossesse.

Pour la plupart des substances chimiques, les connaissances en matière de reprotoxicité proviennent donc principalement d'études expérimentales réalisées sur des animaux. L'interprétation doit cependant tenir compte du fait que les tests ont été réalisés sur des espèces non humaines, sur un nombre nettement réduit de sujets et à des doses supérieures à celles généralement rencontrées dans un contexte professionnel.

Par ailleurs, les études traditionnelles sur animaux ne permettent pas d'étudier certains liens entre la dose d'exposition et l'effet étant donné que les animaux sont parfois moins sensibles que les humains. Ces différences pourraient par exemple expliquer les effets différents du plomb sur la fertilité masculine. Le lien observé entre la dose et l'effet chez les animaux ne peut donc servir de base adéquate pour définir des LEP fondées sur des critères de santé. Pour cela, des études épidémiologiques prospectives sont nécessaires. Cependant, l'utilisation de données exclusivement épidémiologiques fait qu'il peut être très difficile d'établir un lien de cause à effet incontestable. Pour les humains exposés à des CPE, par exemple, lorsque les xénobiotiques ont une faible activité hormonale, les effets sont difficiles à déceler ou ne deviennent manifestes qu'après une longue exposition ou à un âge ultérieur. Il peut aussi arriver que plusieurs facteurs différents contribuent à causer l'effet étudié.

Les conclusions les plus valides et pertinentes sont celles provenant d'études rétrospectives d'expositions documentées à des agents connus. Une combinaison d'études et de données d'exposition est donc nécessaire. Les études devraient examiner les concentrations et les mélanges de substances chimiques rencontrés sur le lieu de travail.

Les tests actuels de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont qu'une portée limitée

On observe également une méconnaissance des tests de toxicité des produits chimiques pour la reproduction et le développement et les procédures de test n'ont qu'une portée limitée. Bien que les lignes directrices réglementaires concernant la reprotoxicité englobent un large éventail de critères d'évaluation, les tests négligent généralement un certain nombre d'aspects potentiellement importants comme le fonctionnement des systèmes nerveux, cardiovasculaire, immunitaire et endocrinien ainsi que la fonction hépatique et rénale. Les effets qui n'apparaissent pas avant un âge avancé, les mutations de la lignée germinale et leur transmission aux générations futures, la toxicité pour le développement liée à l'exposition du père à des substances chimiques (toxicité pour le développement à médiation masculine), les modifications épigénétiques (voir le glossaire) et la perte de stabilité de l'ADN des spermatozoïdes ne sont pas couverts par les lignes directrices existantes. Par ailleurs, si les lignes

directrices en matière d'essais sur animaux prévoient d'enregistrer le poids et la taille des organes du corps, la fonction des systèmes d'organes n'est que rarement évaluée, voire jamais.

L'existence d'une ligne directrice de tests ne garantit pas non plus qu'elle sera appliquée. Bien que l'EPA (agence de la protection de l'environnement) américaine et l'OCDE aient mis au point des lignes directrices en matière de test de la neurotoxicité pour le développement, seuls 15 produits chimiques et solvants industriels avaient été testés du point de vue de leur neurotoxicité pour le développement en 2008.

Par ailleurs, certains types de toxicité peuvent être dus à plusieurs facteurs. La toxicité du plomb, par exemple, dépend non seulement du stade de développement auquel l'exposition a lieu (par exemple avant la fécondation ou en début/milieu/fin de grossesse) mais aussi de la durée de l'exposition et du contexte génétique et nutritionnel.

Certains liens dose-effets imprévisibles sont possibles (par exemple pour les CPE) et de nombreux mécanismes différents entrent en jeu. La toxicité des métaux, par exemple, est particulièrement complexe et multifactorielle. Plusieurs métaux jouent un rôle essentiel dans les fonctions cellulaires et physiologiques normales, par exemple, de sorte que des effets néfastes peuvent être dus aussi bien à une carence qu'à une exposition excessive. Un effet toxique peut aussi se produire lorsqu'un métal en «imite» un autre, phénomène décrit notamment pour le plomb et le calcium.

Les problèmes liés aux substances issues de procédés techniques, par exemple de la combustion du diesel ou du soudage, doivent également être gérés. REACH ne couvre pas ces substances, qui ne font donc pas l'objet de procédures de test.

Un autre problème méthodologique concerne les nanomatériaux: étant donné que ces particules exercent en principe leurs effets par des mécanismes impliquant un stress oxydatif, les méthodes traditionnelles d'évaluation des effets sur la reproduction, comme le comptage des spermatozoïdes, devraient être complétées par l'évaluation d'autres facteurs liés au fonctionnement des spermatozoïdes, par exemple la fragmentation de l'ADN (voir le sous-chapitre 3.12 pour plus d'informations sur les nanomatériaux).

Des données d'exposition actualisées sont nécessaires

Il arrive souvent que les données issues d'études épidémiologiques disponibles ne reflètent pas les scénarios d'exposition actuels. C'est le cas par exemple des anesthésiques, pour lesquels de nombreuses études ont été réalisées avant l'introduction des systèmes modernes de ventilation et piégeage ou n'en tiennent pas compte. Ces études ont donc été réalisées à des niveaux d'exposition nettement plus élevés que ceux rencontrés à l'heure actuelle et peuvent surestimer les risques.

Pour les particules d'échappement du diesel, les études passées et récentes examinent les effets sur la santé de technologies de moteurs au diesel plus anciennes, et donc d'émissions qui ne correspondent plus à la réalité actuelle. Les technologies et carburants diesel actuels sont très différents de la technologie d'avant 2006, et ces études plus anciennes peuvent par conséquent ne présenter qu'une pertinence limitée du point de vue des effets sur la santé.

4.11.2 LEP

Il ressort clairement du rapport que les données relatives à la toxicité pour la reproduction et le développement sont limitées pour de nombreuses expositions à des substances chimiques dans un contexte professionnel (par exemple nanoparticules, particules diesel, particules de soudage et CPE). Des facteurs d'incertitude relativement importants semblent indiqués dans les cas où les substances évaluées produisent des effets graves et irréversibles, par exemple des malformations (Fairhurst, 1995).

Malgré le manque de données disponibles sur la capacité de différentes substances à produire des effets néfastes pour la reproduction, il convient de tenir compte de la reprotoxicité potentielle de chaque substance du point de vue de ses effets sur la fertilité masculine et féminine et de leur toxicité pour le développement telle que définie au sous-chapitre 2.2 de la présente synthèse.

Par ailleurs, il est possible que certains États membres prévoient une protection supplémentaire. Au Danemark par exemple, en ce qui concerne les gaz anesthésiques et les solvants organiques, on

considère généralement que le risque pour le fœtus est négligeable si la concentration dans l'air est inférieure à un dixième de la valeur limite.

Une étude comparant les LEP et les DNEL a conclu que les DNEL pourraient être nettement inférieures ou nettement supérieures aux valeurs LEP. Ces divergences pourraient entraîner une confusion en termes de conformité à la législation, de gestion et de communication des risques, et il convient de les résoudre, en particulier en ce qui concerne les effets sur la reproduction et le développement.

Une meilleure coopération entre le CSLEP, l'ECHA et son comité d'évaluation des risques et un meilleur accès aux données d'enregistrement et à la «littérature grise» contribueraient à une meilleure base de connaissances pour la prise en considération des effets reproductifs lors de la définition des LEP et à éliminer ces divergences.

Les découvertes indiquant l'absence d'une courbe dose-réponse typique pour certaines substances, comme les perturbateurs endocriniens, ont des conséquences pour de nombreuses approches et de nombreux processus traditionnels et pour leurs concepts sous-jacents comme les relations dose-réponse linéaires pour la fixation des LEP, mais aussi pour l'approche de REACH (fondée sur une DNEL liée aux effets). De ce fait, et du fait que les effets dépendent de l'état du système endocrinien des personnes exposées, certaines parties intéressées considèrent les CPE comme des substances sans seuil. Il s'agit d'une question qu'il faudra trancher pour pouvoir prendre des décisions concernant la définition de LEP pour les CPE et pour décider si les exigences législatives les concernant doivent les considérer comme des cancérigènes ou des mutagènes.

4.11.3 Composés perturbateurs endocriniens

L'exposition aux CPE a été liée à des effets importants sur la santé, notamment des dégâts sur l'appareil reproducteur, des cancers et des troubles du métabolisme, l'obésité et le diabète. Il existe de plus en plus d'éléments factuels indiquant que les perturbateurs endocriniens posent problème dans le contexte professionnel. Les effets à faible dose, les effets non monotones et les effets transgénérationnels sont autant de points préoccupants nécessitant une étude plus approfondie.

Les secteurs dans lesquels les travailleurs se trouvent en contact avec des métaux lourds, des solvants organiques, des pesticides, des plastiques, des peintures, des résines et des adhésifs peuvent être concernés. Un tableau d'exposition par métier (TEM) a permis de recenser les points préoccupants nécessitant davantage d'attention. Ce tableau pourrait être amélioré, validé et appliqué dans d'autres secteurs et d'autres métiers et adapté aux spécificités nationales.

Les mesures réglementaires en matière de SST n'en sont encore qu'à leurs débuts. Étant donné les nombreux effets de la reprotoxicité, souvent irréversibles et décalés dans le temps, il y a lieu de définir d'urgence les substances et mélanges qui devraient être interdits, ceux dont l'utilisation devrait être restreinte et quels types de restriction appliquer.

Perturbateurs endocriniens – instruments juridiques

En ce qui concerne les CPE, le rapport principal décrit la stratégie de l'UE en matière de perturbation du système endocrinien ainsi que du suivi et de la mise en œuvre de cette stratégie. Les substances chimiques ont été examinées et évaluées du point de vue de leurs effets perturbateurs du système endocrinien, et une liste préliminaire de priorités a été établie à la fin de l'année 2006. Ces listes ont été suivies de plusieurs études et rapports.

L'article 57 de REACH prévoit que les substances possédant des propriétés perturbant le système endocrinien peuvent aussi être incluses dans la liste des substances soumises à autorisation (Annexe XIV) s'il est scientifiquement prouvé qu'elles peuvent avoir des effets graves sur la santé humaine ou l'environnement, qui suscitent un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) des catégories 1A ou 1B (ou par des substances suscitant un niveau de préoccupation équivalent).

La définition des perturbateurs endocriniens adoptée récemment par la Commission européenne (Commission européenne, 2016) a suscité des observations de la part d'un certain nombre d'institutions. L'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a déploré le fait que, en conséquence de la décision prise actuellement, cette définition inclut

uniquement les perturbateurs endocriniens «connus» et non les perturbateurs «présumés» (ANSES, 2016). La proposition de l'UE se fonde sur la définition de l'OMS/IPCS⁷ prenant en considération les effets sur les humains et les organismes non cibles dans l'environnement (OMS, 2002), ce qui est essentiel pour arriver à une évaluation globale des effets des CPE. Certaines organisations non gouvernementales (ONG) ont relevé que la définition acceptée de l'OMS se base sur des facteurs «provoquant des effets néfastes pour la santé» et nécessitant un niveau de preuve élevé. Ces organisations estiment que cette approche va limiter l'impact des restrictions légales et préféreraient une définition faisant référence à «la probabilité de provoquer des effets néfastes» pour la reproduction.

Avant la publication de la définition de la Commission européenne, certains experts avaient recommandé la création d'une classe réglementaire distincte pour les CPE et l'utilisation de méthodes de test non encore validées afin de générer davantage de données. Ces experts avaient aussi demandé l'élaboration de documents d'orientation supplémentaires pour l'interprétation des résultats des tests (Kortenkamp *et al.*, 2011).

Comme indiqué ci-dessus, les effets non monotones et potentiellement cumulatifs ou les effets multiplicateurs des perturbateurs endocriniens présentent une difficulté particulière pour le cadre législatif actuel. Il y a donc lieu d'envisager une approche fondée sur le principe de précaution. La politique de l'UE relative aux CPE devrait par ailleurs tenir compte des expositions sur le lieu de travail et des risques sur le lieu de travail, ainsi que des expositions combinées.

4.11.4 **Nanomatériaux et autres particules**

Les nanoparticules artificielles présentent une autre difficulté dans la mesure où l'utilisation croissante des nanotechnologies devrait augmenter considérablement l'exposition humaine, tant au travail que dans des produits de consommation. Aucun programme de recherche dans l'Union européenne n'examine les effets sur la grossesse et les fœtus, et la base de données actuelles sur la toxicité des nanoparticules pour le développement est de très mauvaise qualité et insuffisante pour permettre une évaluation, même préliminaire, des dangers pour la mère et le fœtus.

Les recherches publiées sur la toxicité des particules pour la reproduction et le développement présentent une grande disparité dans leur conception, notamment en ce qui concerne les particules et leurs caractéristiques, les systèmes de modélisation, les espèces animales étudiées, les dosages, les voies d'exposition et les critères d'évaluation. Cette diversité fait qu'il est difficile d'en déduire des règles générales en matière de toxicité pour la reproduction et le développement. On ignore également si une exposition chronique à de faibles doses entraîne une accumulation de particules portant atteinte aux processus de reproduction et de développement même après la fin de l'exposition. Certaines données disponibles semblent indiquer que les nanoparticules et particules ultrafines peuvent avoir un impact sur le fonctionnement de systèmes d'organes qui ne sont généralement pas évalués dans le cadre des études d'orientation sur la toxicité pour le développement.

Les caractéristiques déterminantes de la reprotoxicité des particules ne sont pas connues. La superficie est probablement un facteur déterminant de l'inflammation pulmonaire après une exposition des poumons aux nanoparticules, mais on pense que plusieurs autres paramètres contribuent également à leur toxicité (par exemple forme, chimie de surface, composition, solubilité, charge, libération de composants chimiques, etc.). Cette confusion est accentuée encore par la pléthore de méthodes de mesure utilisées pour définir ces paramètres, qui rend les études difficilement comparables. La mesure de ces paramètres est rendue difficile également par les compétences hautement spécialisées requises, par le fait que différents instruments sont nécessaires au contrôle de chaque paramètre ainsi que par la taille considérable des instruments.

⁷ Définition des perturbateurs endocriniens de 2002, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, un programme conjoint de différentes agences des Nations unies parmi lesquelles l'Organisation mondiale de la santé:

- Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous-)populations.
- Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui altère le fonctionnement du système endocrinien et provoque de ce fait des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de (sous-)populations.

À l'heure actuelle, aucun type de particule décrit dans le présent rapport n'entraîne une obligation de test toxicologique en vertu de REACH. De plus, les particules provoquant une exposition élevée, comme les gaz d'échappement de diesel et les émanations de soudage, sont «générées par un procédé» et ne relèvent donc pas du système formel de tests prévu pour les substances chimiques industrielles par REACH puisqu'il s'agit de substances «produites de manière non intentionnelle par des procédés industriels et de combustion». Il y a lieu de clarifier la situation de manière générale, et notamment de préciser que les travailleurs doivent bénéficier d'une protection adéquate au travail.

Certains ont proposé de traiter les nanomatériaux comme des substances distinctes en attente de clarification dans la mesure où l'échelle nanométrique fait que toutes ces particules ou certaines seulement présentent des caractéristiques toxicologiques uniques. En vertu de REACH, cependant, les nanoparticules sont actuellement réglementées de la même manière que les matériaux en vrac. Les lignes directrices de test à l'appui de REACH se basent sur des méthodes toxicologiques conventionnelles, et ces méthodes ne conviennent pas nécessairement pour évaluer les risques associés aux nanoparticules. Même si REACH adopte à l'avenir des règles spécifiques pour tester la toxicité des nanoparticules artificielles, leur toxicité pour le développement ne sera probablement pas soumise à des tests en raison des règles de tonnage.

Dans l'ensemble, il est urgent d'évaluer les effets de ces particules sur la reproduction et le développement afin de créer le fondement d'un règlement protégeant de manière adéquate non seulement les travailleurs exposés, mais aussi leur descendance. Afin d'assurer une protection maximale dans l'environnement de travail, les recherches devraient accorder la priorité à l'exposition par inhalation/par voie pulmonaire.

4.11.5 Produits pharmaceutiques

La toxicité des produits pharmaceutiques pour la reproduction et le développement est généralement mal connue, et il n'existe pas suffisamment de données pour évaluer les risques posés par les agents pharmaceutiques dans l'environnement de travail. Ces agents font l'objet de réglementations spécifiques en matière de tests de toxicologie. Selon la réglementation en vigueur au moment de leur commercialisation, de nombreux produits pharmaceutiques ont été testés du point de vue de leur toxicité pour la reproduction et le développement (c'est-à-dire que des données de tests sur animaux sont en principe disponibles). Ces données ne sont toutefois pas facilement accessibles pour les personnes chargées d'évaluer les risques. Il serait donc possible de compenser le manque de données concernant les produits pharmaceutiques en ouvrant l'accès aux données toxicologiques de ces produits et aux données de toxicité in vivo pour les procédures d'évaluation des risques de produits chimiques susceptibles de donner lieu à une exposition sur le lieu de travail (par exemple par le biais du système de pharmacovigilance) (Gould *et al.*, 2013).

Les expositions aux produits pharmaceutiques sur le lieu de travail sont réglementées dans le cadre général de la protection des travailleurs mais ne relèvent pas de REACH. Les produits pharmaceutiques ne font donc pas l'objet d'une obligation d'étiquetage comme les autres substances chimiques et ils ne doivent pas non plus être accompagnés obligatoirement d'une fiche de données de sécurité, même si les informations pharmaceutiques sont disponibles aux fins de l'usage thérapeutique. Les risques peuvent donc être difficiles à identifier pour ces expositions.

Étant donné le nombre croissant de personnes travaillant dans les métiers de la santé, il y a lieu de régler ces problèmes d'urgence afin de sensibiliser les travailleurs du secteur et d'organiser des mesures de protection de leur sécurité et de leur santé. Bon nombre de ces travailleurs peuvent aussi être exposés à d'autres conditions susceptibles d'accroître leur exposition, par exemple lorsqu'ils pratiquent le travail posté ou lorsqu'ils travaillent au domicile des patients.

4.11.6 Les expositions multiples sont la norme

Outre l'identification des dangers et l'interprétation des données, le fait que les procédés industriels utilisent plus souvent des mélanges de substances chimiques plutôt que des substances uniques constitue un autre problème majeur. Dans le cas de mélanges, il existe une possibilité d'interaction des substances chimiques les unes avec les autres et ces mélanges peuvent produire un effet différent des effets de chaque substance prise séparément. Ce problème est rarement examiné. D'autres facteurs d'exposition dans le contexte professionnel, comme le travail posté, le stress psychologique et le bruit, peuvent également interagir avec ces effets et avoir, par exemple, un effet sur l'absorption, la métabolisation et l'élimination de ces substances. Très peu de combinaisons ont été examinées, mais le rapport en présente quelques-unes, tout comme, brièvement, la présente synthèse.

5 Risques reprotoxiques: facteurs non chimiques

5.1 Agents biologiques

Le terme «agent biologique» désigne les micro-organismes susceptibles de provoquer des maladies ou de nuire de toute autre façon à la santé humaine. Les agents biologiques incluent les bactéries, les virus, les chlamydiae, les champignons et parasites (ou certaines parties de ces organismes ou les produits qu'ils génèrent) ainsi que leurs métabolites, les vers et les plantes parasites. Ils peuvent pénétrer dans l'organisme par inhalation, ingestion ou absorption par la peau, les yeux, les membranes muqueuses ou des lésions cutanées (morsures d'animaux, blessures d'aiguilles, etc.) (EU-OSHA, 2010).

Certains agents biologiques sont susceptibles d'avoir des effets néfastes pour la santé et sont classés en quatre groupes de risque en fonction de leur niveau de risque d'infection selon la directive 90/679/CE.

Les travailleurs peuvent se trouver exposés à des agents biologiques soit directement parce qu'ils travaillent avec ces agents (par exemple dans un laboratoire de recherche), soit indirectement (par exemple travailleurs de la santé, agriculteurs, travailleurs dans des centrales de tri de déchets) (EU-OSHA, 2010). Les agents infectieux peuvent nuire à la fertilité (chez les hommes et les femmes) ou avoir des effets néfastes pendant la grossesse. Les expositions associées à un risque accru de malformations congénitales sont notamment les expositions à des agents infectieux comme le cytomégalovirus, la rubéole et la toxoplasmose, qui peuvent aussi constituer des dangers sur le lieu de travail pour les travailleurs de la santé, les enseignants, les personnes chargées de l'accueil des enfants ou celles qui travaillent avec des animaux (Drozdowsky and Whittaker, 1999).

Les bactéries, les virus et les champignons font partie des agents biologiques ayant des effets néfastes pour la reproduction. Certains de ces agents sont sexuellement transmissibles et ne concernent pas le lieu de travail, mais d'autres peuvent être associés à des métiers particuliers. Le Tableau 2 présente les infections les plus pertinentes associées à différents métiers.

Tableau 2: Agents biologiques représentant un danger pour la reproduction chez les travailleurs

Agent	Effet observé	Travailleurs potentiellement exposés
Cytomégalovirus	Malformations congénitales, faible poids de naissance, troubles du développement	Travailleurs de la santé, travailleurs en contact avec des nourrissons et des enfants
Virus de l'hépatite B	Faible poids de naissance	Travailleurs de la santé, travailleurs sociaux, police et services d'urgence, personnes réalisant des tatouages et piercings
Virus de l'immunodéficience humaine	Faible poids de naissance, cancers dans l'enfance	Travailleurs de la santé, travailleurs sociaux, services d'urgence, personnes réalisant des tatouages et piercings
Parvovirus humain B19	Fausse couche	Travailleurs de la santé, travailleurs en contact avec des nourrissons et des enfants
Rubéole	Malformations congénitales, faible poids de naissance	Travailleurs de la santé, travailleurs en contact avec des nourrissons et des enfants
Toxoplasmose	Fausse couche, malformations congénitales, troubles du développement	Soigneurs d'animaux, vétérinaires, travailleurs en chatterie, nettoyeurs de rue et de parcs (personnel d'entretien des sols)
Virus varicelle-zona (varicelle)	Malformations congénitales, faible poids de naissance	Travailleurs de la santé, travailleurs en contact avec des nourrissons et des enfants
Brucella	Fausse couche	Travailleurs d'abattoirs, vétérinaires, chasseurs, laborantins, chauffeurs de poids-lourds long-courrier et travailleurs voyageant dans des régions touchées par des pandémies
Virus Epstein-Barr	Lien possible avec le cancer des testicules chez les descendants	Dentistes, travailleurs de la santé
Virus ourlien	Stérilité (hommes), fausse couche	Enseignants, personnel chargé de l'accueil des enfants, travailleurs de la santé, travailleurs sociaux
Coxiella burnetii (fièvre Q)	Naissance prématurée, mort du fœtus ou du nouveau-né	Agriculteurs, laborantins, travailleurs du secteur ovin ou laitier, vétérinaires
Virus coxsackie	Méningite, septicémie	Enseignants, personnel chargé de l'accueil des enfants, travailleurs de la santé
Streptocoque de groupe B	Méningite, septicémie	Travailleurs de la santé
Listériose	Fausse couche ou enfants mort-nés, faible poids de naissance	Laborantins, travailleurs de la santé

Source: Compilé par les auteurs (complété sur la base de NIOSH, 1999)

Les infections peuvent se transmettre de différentes façons. L'exposition peut avoir lieu par:

- ingestion en cas de consommation de denrées alimentaires et de boissons contaminées;
- contact avec des produits contaminés (par exemple mains, surfaces et fluides corporels);
- inhalation d'air contaminé par la respiration (gouttelettes);
- inoculation percutanée (aiguille et seringue, coupures ou abrasions par des objets contaminés, morsures d'animaux).

Certains métiers présentent un risque particulier d'infections liées au travail parce que les travailleurs y sont exposés à des personnes présentant une prévalence plus élevée de maladies infectieuses ou à des matières ou animaux infectieux. Parmi les métiers associés à un risque de maladies infectieuses, on peut citer notamment:

- les soins de santé avec contact direct avec les patients;
- les travailleurs sociaux, les maisons de repos, les écoles, l'accueil des enfants et les prisons;
- les services d'urgence (ambulances, pompiers, police, services de secours) et de premiers soins;
- le travail en laboratoire avec exposition à des produits infectieux ou production de matières biologiques;
- le travail avec des animaux ou des produits d'origine animale (risque d'infections zoonotiques);
- la collecte de déchets, les stations de traitement des eaux usées;
- les travaux de terrassement;
- les services assurés par les pouvoirs locaux (nettoyage des rues, entretien des parcs, élimination des déchets, entretien des installations sanitaires publiques);
- la coiffure et les soins esthétiques, les tatouages, le perçage d'oreilles et les piercings corporels
- le travail nécessitant des voyages, notamment dans des régions touchées par des maladies endémiques (le bassin méditerranéen, notamment, est actuellement considéré comme une zone à haut risque pour la brucellose dans les transports, le travail offshore, etc.) (CDC, 2012, US Office of Technological Assessment, 1985).

Le personnel de santé est particulièrement exposé aux agents infectieux susceptibles de produire des «effets tératogènes» chez leurs descendants, d'être transmis à leurs descendants et de les infecter ou de provoquer un avortement. Les agents biologiques particulièrement importants pour la reproduction sont la rubéole, le cytomégalovirus et l'hépatite B. Certains agents infectieux (par exemple oreillons, orchite) peuvent également infecter et entraver la fonction reproductrice masculine (Office of Technological Assessment, 1985).

5.2 Facteurs physiques

5.2.1 Rayonnement

Il existe une possibilité d'exposition plus importante aux rayonnements ionisants pour les dentistes et assistants en dentisterie, le personnel médical et le personnel technique de radiographie, les spécialistes de médecine nucléaire et les radiologues, les laborantins qui manipulent des radio-isotopes, les chercheurs spécialisés, le personnel des centrales nucléaires et les fabricants de produits tels que des cadrans lumineux et des alarmes anti-incendie. Parmi les autres métiers susceptibles d'être concernés par l'exposition aux rayonnements, on peut citer les contrôleurs de la qualité (par exemple maintenance de conduites), les fabricants de produits (médicaux) stérilisés, les travailleurs de maintenance et les travailleurs impliqués dans le nettoyage et la gestion des déchets. Les effets néfastes de l'exposition du père, de la mère ou du fœtus en développement à des rayonnements ionisants sont liés à la quantité d'énergie projetée sur les tissus ciblés. L'exposition peut provoquer la mort de cellules, des mutations de l'ADN ou une détérioration des chromosomes, et causer des cancers. Il n'est pas possible de fixer des seuils sans danger d'exposition professionnelle, et des limites d'exposition ont été adoptées afin de réduire la probabilité de survenue d'un cancer (Suruda, 1998).

La directive européenne Euratom (Conseil européen, 1996) définit les doses limites suivantes pour les travailleurs exposés à des rayonnements ionisants:

- dose efficace de 100 mSv sur une période de cinq années consécutives, ne doit pas dépasser 50 mSv sur une année;
- les jeunes travailleurs (moins de 18 ans) ne peuvent pas être exposés à des rayonnements ionisants au travail;
- dès qu'elles informent l'entreprise de leur état, les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne doivent pas se voir attribuer de travaux comportant un risque important de contamination radioactive corporelle;
- dose efficace de 6 mSv par an pour les apprentis âgés de 16 à 18 ans et pour les étudiants âgés de 16 à 18 ans qui, dans leurs études, sont amenés à employer des sources de rayonnements ionisants;
- le personnel navigant (aviation) susceptible de subir une exposition supérieure à 1 mSv par an peut faire l'objet de mesures spéciales, parmi lesquelles la condition que, pour les femmes enceintes, il est obligatoire de garantir que le fœtus ne recevra pas de dose supérieure à 1 mSv pendant le reste de la grossesse.

5.2.2 Chocs électriques et coups de foudre

Les chercheurs ont décrit plusieurs effets sur les fœtus de femmes enceintes ayant subi un choc électrique et recommandé d'éviter tout travail susceptible d'exposer une femme enceinte à un choc électrique. En cas de choc électrique, il y a lieu de contrôler immédiatement l'état du fœtus (Peters *et al.*, 2007).

5.2.3 Champs électromagnétiques

Les soudeurs, électriciens, opérateurs de trains électriques et de machines d'imagerie par résonance magnétique peuvent subir une exposition plus importante à des champs électromagnétiques (CEM), tout comme les travailleurs des entreprises d'électrodéposition, des raffineries d'aluminium et des stations relais. Les recherches consacrées aux effets sur la reproduction se sont focalisées essentiellement sur l'utilisation de terminaux d'affichage. Selon Kay, il n'existe pas de preuves concluantes indiquant qu'une exposition provoque des problèmes pour les travailleurs masculins ou féminins (Kay, 1998). Il en va de même pour les physiothérapeutes, qui sont exposés à une diathermie à ondes courtes et micro-ondes. Dans une étude, Cromie *et al.* ont conclu que les physiothérapeutes ont peu de chances de présenter un risque accru d'effets néfastes sur la reproduction du fait de leur exposition à des agents électrophysiques (Cromie *et al.*, 2002). Il est toutefois recommandé d'éviter les champs électromagnétiques puissants, et la Commission internationale pour la protection contre les rayonnements non ionisants a recommandé des limites d'exposition (Kay, 1998), présentées au Tableau 3.

Tableau 3: Limites d'exposition aux champs électromagnétiques

Exposition professionnelle	Champ électrique	Champ magnétique
Ensemble de la journée de travail	10 kV/m	5 000 mG
À court terme	30 kV/m	50 000 mG

Source: Kay, 1998.

Afin de réduire le plus possible l'exposition, les mesures suivantes sont recommandées (Kay, 1998):

- trouver où se situent les principales sources de CEM sur le lieu de travail;
- augmenter la distance entre le travailleur et la source de CEM;
- limiter le temps passé à proximité de sources de CEM;
- utiliser des équipements à faibles émissions de CEM.

Jensen et al. ont conclu en 2006 que l'exposition professionnelle et environnementale ainsi que les agents toxiques, tels que la chaleur et les rayonnements ionisants, possèdent des effets néfastes connus ou suspectés sur l'appareil reproducteur masculin. Cette hypothèse est confirmée par des études épidémiologiques bien conçues. Ces auteurs reconnaissent toutefois que les rayonnements électromagnétiques à basse fréquence auxquels sont exposés les soudeurs ne provoquent probablement pas d'effets néfastes (Jensen *et al.*, 2006).

Dans un document de synthèse plus récent, Peters et al. recommandent de permettre aux femmes enceintes de continuer à travailler sur des terminaux d'affichage visuel. Il convient cependant d'examiner avec soin la situation du point de vue ergonomique, du temps de travail et du stress lié au travail (Peters *et al.*, 2007). Les auteurs ont proposé des recommandations similaires pour l'utilisation de téléphones mobiles et pour le travail avec d'autres sources de rayonnements électromagnétiques.

5.2.4 Bruit

Certains scientifiques estiment qu'une exposition intensive au bruit devrait être considérée comme un facteur de risque possible d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance. Certaines données biologiques et épidémiologiques semblent indiquer que l'exposition à des sons de plus de 85 dBA peut être dangereuse en fin de grossesse. Ce niveau correspond à la LEP obligatoire pour tous les travailleurs (Greenberg *et al.*, 1998).

Hougaard et Lund ont examiné plusieurs études et conclu que les bruits de faible fréquence (< 500 Hz) parviennent jusqu'au fœtus presque sans atténuation, tandis que les tissus maternels et le fluide entourant le fœtus amortissent les bruits à des fréquences plus élevées. L'environnement sonore dans l'utérus est donc dominé par les sons de basse fréquence. Des études réalisées sur des moutons, probablement pertinentes pour l'homme, révèlent qu'une pression sonore intense peut endommager l'appareil auditif du fœtus et provoquer une perte d'ouïe chez la descendance. Ces résultats sont synthétisés ci-dessous.

Plusieurs études se sont concentrées sur l'exposition professionnelle au bruit pendant la grossesse et sur l'ouïe des enfants après la naissance. Ces études signalent une corrélation entre l'exposition de la femme enceinte à un bruit > 85 dB et des troubles de l'ouïe chez les enfants. La qualité de ces études n'est pas optimale, mais les résultats de ces études sont conformes aux résultats observés chez les animaux. Ces études confirment donc l'hypothèse selon laquelle l'ouïe des fœtus pourrait être endommagée par les bruits élevés dans l'environnement. En outre, les résultats d'études réalisées sur plusieurs espèces animales indiquent également que l'appareil auditif peut être plus sensible au bruit environnant pendant son développement qu'une fois pleinement développé. Il est donc possible que l'appareil auditif du fœtus soit endommagé par des bruits inférieurs aux niveaux néfastes pour l'adulte. Il est également important de noter que, chez les humains, l'appareil auditif se développe pendant la deuxième moitié de la grossesse (Hougaard et Lund, 2004). Les protections auditives de la mère ne peuvent pas empêcher les dégâts causés à l'ouïe du fœtus, et des mesures techniques ou organisationnelles sont donc nécessaires.

Dans la même analyse, les auteurs relèvent l'hypothèse selon laquelle le stress maternel dû au bruit pourrait engendrer des effets indirects de l'exposition au bruit pendant la grossesse. La sensibilité de la grossesse humaine au bruit dans l'environnement de travail a été examinée dans plusieurs études épidémiologiques. Les critères d'évaluation examinés sont notamment les fausses couches, les naissances prématurées, le faible poids de naissance et les malformations congénitales. Bien que

certaines études présentent des limites méthodologiques, les résultats indiquent qu'un bruit d'environ 85 dBA Leq (8 h) peut avoir un effet néfaste sur le poids de naissance.

5.2.5 Ultrasons

Une exposition significative des gonades ou du fœtus à des ultrasons de diagnostic est peu probable si le tronc du travailleur n'est pas en contact avec un matériau conducteur. Les dispositifs utilisant des ultrasons peuvent toutefois provoquer des effets néfastes à très haute intensité, et il est donc important de respecter les consignes de sécurité lors de l'utilisation d'appareils de ce type (par exemple dans le secteur de la santé) (Greenberg *et al.*, 1998).

5.2.6 Vibrations

Il n'existe que peu de données concernant le lien entre les vibrations et les résultats de reproduction. La réglementation prévoit cependant de limiter l'exposition professionnelle aux vibrations pour tous les travailleurs, qu'ils soient ou non en âge de procréer. Pour les travailleuses enceintes, il convient d'éviter les vibrations touchant l'ensemble du corps, en particulier aux fréquences de résonance de la colonne vertébrale et de l'utérus (Greenberg *et al.*, 1998).

5.2.7 Froid

Selon certaines études, il semble qu'il n'y ait pas d'effets néfastes pour les hommes, les femmes non enceintes et les femmes enceintes. Ces conclusions n'excluent toutefois pas la possibilité d'effets néfastes dans les cas où une mère souffrirait d'hypothermie au milieu ou en fin de grossesse. La prévention de l'exposition au froid devrait donc respecter les bonnes pratiques en la matière (Mitchell and DeHart, 1998).

5.2.8 Chaleur

Des températures très élevées pendant de longues périodes peuvent avoir des effets tératogènes. Il convient d'éviter toute augmentation extrême de la température corporelle pour les hommes comme pour les femmes (Mitchell et DeHart, 1998).

La chaleur peut contribuer à la stérilité masculine. Selon une étude à base de questionnaires réalisée par De Fleurian *et al.*, une chaleur excessive et de longues périodes en position assise seraient nuisibles pour la motilité des spermatozoïdes (De Fleurian *et al.*, 2009). Certains métiers exposent les travailleurs à des températures extérieures élevées et à un travail prolongé en position assise, par exemple l'agriculture. La chaleur estivale peut avoir une incidence sur le nombre de spermatozoïdes, leur motilité et leur morphologie (Levine *et al.*, 1990). L'incidence de la pathospermie a été étudiée dès les années 1970 parmi les chauffeurs professionnels par comparaison avec d'autres métiers, et on a constaté une augmentation proportionnelle au nombre d'années de conduite. La détérioration de la spermiogénèse était modeste chez les conducteurs automobiles mais plus grave chez les opérateurs de machines agricoles/industrielles dures et les conducteurs d'équipements agricoles. On a également constaté une incidence plus élevée de perte de fertilité chez les conducteurs que chez d'autres professionnels (Sas et Szöllösi, 1979).

5.2.9 Temps de travail et travail posté

Les longues heures de travail et le travail posté peuvent avoir une incidence sur la reproduction, mais les mécanismes de cet effet sont mal connus (Hage, 1998a). De manière pragmatique, Hage a suggéré de formuler des recommandations prudentes au cas par cas en ce qui concerne la durée et l'intensité du travail ainsi que les schémas de pause pour les travailleuses enceintes (Hage, 1998a).

Le fait de travailler selon des périodes changeantes et irrégulières est généralement considéré comme ayant une incidence négative sur le rythme circadien naturel du corps, sur le sommeil et sur la santé. La plupart des fonctions biologiques du corps, comme le pouls, la température et la régulation par les hormones, varient selon certains schémas en cours de journée. Le rythme circadien humain est contrôlé par l'«horloge biologique interne» en combinaison avec des «indicateurs de temps externes» tels que la différence jour/nuit, le travail et la vie sociale. L'horloge biologique du corps s'efforce de s'adapter aux indicateurs de temps externes après un décalage pendant les heures de travail (Inspection danoise du travail, 2003). Le travail posté provoque une perturbation des cycles circadiens normaux, et donc une modification de l'équilibre hormonal normal (Reinberg et Smolensky, 1992).

Les travailleurs postés présentent une incidence élevée de symptômes tels que l'irritabilité, l'agitation, l'anxiété et la nervosité, ils sont plus fatigués et manquent d'énergie (Inspection danoise du travail, 2003). Ces effets sont très similaires aux symptômes classiques du stress, et à ce titre, ils peuvent avoir une incidence sur le déroulement de la grossesse. La désynchronisation des rythmes biologiques du corps peut aussi avoir une incidence sur la reproduction et la grossesse. Le travail posté a une incidence sur les hormones sexuelles du corps, ce qui pourrait avoir un impact sur la fertilité (Zhu *et al.*, 2003). Des effets directs sur le développement du fœtus en cours de grossesse peuvent se produire de deux façons. Tout d'abord, la désynchronisation des rythmes biologiques de la mère peut entraver la capacité du fœtus lui-même à synchroniser les rythmes biologiques de son corps. Et deuxièmement, la synchronisation des rythmes biologiques de la mère provoque l'estompement de marqueurs de temps essentiels dans des processus de développement normalement strictement coordonnés (Hougaard, 2003).

L'importance du travail posté a été étudiée principalement du point de vue de la stérilité, des avortements spontanés, des naissances prématurées et du faible poids à la naissance par rapport au moment de la naissance (bébé «petit par rapport à son âge gestationnel»). Une méta-analyse des résultats de six études portant sur près de 10 000 femmes enceintes au total a révélé des corrélations statistiquement significatives entre le travail posté/de nuit et les naissances prématurées. Les auteurs concluent toutefois que le risque d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance ou de bébés «petits par rapport à leur âge gestationnel» est peu élevé. Les études n'ont pas trouvé de preuves concluantes concernant la prééclampsie (hypertension pendant la grossesse) (Bonzini *et al.*, 2011).

D'un autre côté, même si le risque que des facteurs liés au lieu de travail provoquent un accouchement prématuré peut sembler faible, les naissances prématurées sont difficiles à empêcher de manière générale. Les facteurs présents dans l'environnement de travail sont donc importants parce qu'il est possible de les modifier et de réduire ainsi l'incidence de cette complication de grossesse. À l'issue d'une méta-analyse basée sur 160 988 femmes dans 29 études visant à évaluer le lien entre le travail physiquement difficile, les longues périodes debout, les heures de travail longues, le travail posté, la fatigue accumulée par le travail et l'incidence des naissances prématurées, Mozurkewich *et al.* ont calculé qu'en termes de prévention, il est possible d'éviter une naissance prématurée pour chaque groupe de 23 à 171 femmes s'abstenant d'accomplir un travail posté ou de nuit pendant la grossesse (Mozurkewich *et al.*, 2000). Plusieurs études laissent entendre que le travail systématique de nuit est le facteur le plus problématique pour les femmes enceintes.

On notera que, dans certains pays européens, les femmes enceintes et les femmes allaitantes n'ont pas le droit de pratiquer un travail posté ni d'effectuer des heures supplémentaires. D'autres pays (par exemple le Royaume-Uni) l'autorisent mais, si un risque spécifique au travail a été identifié ou moyennant présentation d'un certificat médical, l'employeur doit proposer d'autres solutions acceptables à la femme concernée ou, si cela n'est pas possible, la dispenser de travail avec maintien de sa rémunération.

5.2.10 Exposition ergonomique

Une analyse réalisée en 1997 de six études examinant la santé génésique de personnel de nettoyage a révélé un risque accru d'avortement spontané, d'accouchement avant terme, de faible poids du bébé et de pression artérielle élevée pendant la grossesse chez le personnel de nettoyage. Les facteurs de risque identifiés sont le travail prolongé en position debout, le transport de charges lourdes et la pression abdominale élevée lorsque le travailleur se baisse ou se penche en avant. L'une des études examinées

a également constaté un lien entre une capacité de reproduction (fertilité) faible et un travail lourd de nettoyage associé à des heures de travail défavorables (Krüger *et al.*, 1997).

Il n'existe que peu de données concernant les effets sur les hommes et les femmes. Les données disponibles concernent principalement les femmes enceintes. Les preuves d'effets néfastes sont mitigées. Nesbitt examine les effets de l'exposition ergonomique sur les travailleurs en divisant cette exposition en différentes catégories: travail lourd, lever/pousser/tirer/plier, station debout prolongée, position assise prolongée et utilisation répétitive des extrémités supérieures pendant la grossesse (Nesbitt 1998). Il existe des preuves claires que le fait de soulever des objets lourds pendant la grossesse peut provoquer des avortements spontanés. Les études consacrées aux effets d'une position debout prolongée montrent également un certain degré de corrélation. Selon Nesbitt, la position debout prolongée est probablement le facteur de risque ergonomique ayant l'effet le plus significatif sur la grossesse. Une étude plus récente s'est focalisée sur les travailleurs de l'accueil des enfants (Riipinen *et al.*, 2010).

Hjollund *et al.* suggèrent que le fait de soulever des charges lourdes au moment de l'implantation peut entraîner un risque accru d'avortement spontané par la suite (Hjollund *et al.*, 2000b). Ces chercheurs réclament des recherches supplémentaires afin de déterminer si ce facteur représente ou non un problème dans l'environnement de travail. Dans tous les cas, ils estiment qu'il s'agit d'un problème grave parce que l'effet décrit se produit à un moment où la travailleuse n'est pas en mesure de savoir qu'elle est enceinte, et donc de prendre des précautions particulières.

Du Plessis et Agarwal ont publié en 2011 un article de synthèse dans lequel ils observent que la position assise prolongée, que ce soit pour les travailleurs de bureau ou les conducteurs, provoque une hausse de la température du scrotum, une baisse de la qualité du sperme et des délais de conception plus longs (Du Plessis et Agarwal, 2011).

Les travailleurs qui roulent à vélo dans le cadre de leur travail peuvent courir un risque d'engourdissement des organes génitaux ou de problèmes plus graves de santé sexuelle et/ou génésique en raison de la pression exercée sur le périnée par les selles de vélo traditionnelles. Les chercheurs du NIOSH ont étudié les effets potentiels sur la santé d'une circulation prolongée à vélo chez les patrouilles de police à vélo, et notamment la possibilité que certaines selles de vélo exercent une pression excessive sur la zone urogénitale des cyclistes, avec pour conséquence une restriction du flux sanguin vers les organes génitaux et des effets néfastes pour la fonction sexuelle. Les études du NIOSH ont également démontré que les selles de vélo sans bec permettaient d'atténuer ces effets. La plupart des travailleurs dont le travail nécessite de rouler à vélo sont des hommes, mais des données récentes indiquent que les selles sans bec peuvent aussi présenter des avantages pour les femmes (NIOSH, 2009).

5.3 Facteurs psychosociaux

Le stress peut être causé par une variété de facteurs tels qu'un environnement abusif et des exigences élevées. Il peut se définir de différentes manières. Le modèle de Karasek part de l'hypothèse que les niveaux de stress les plus élevés se rencontrent dans les emplois exigeants associés à un faible niveau de contrôle (Karasek et Theorell, 1990). Un autre modèle mis au point au début des années 1990 par Johannes Siegrist, et peut-être plus pertinent pour les travailleuses, pose l'hypothèse que le stress peut être dû à un déséquilibre entre les efforts déployés au travail et les récompenses reçues. On pense que le stress chez les femmes enceintes a une incidence sur les enfants encore à naître en raison de modifications de la physiologie maternelle ou pour des raisons de comportement. Les personnes stressées produisent plus d'hormones de stress, et le stress modifie l'environnement hormonal de la femme enceinte. Les hormones de stress peuvent passer de la mère au fœtus, et les hormones analogues au cortisol ont un impact sur le développement. Les hormones de stress ont aussi un impact sur la physiologie, et le stress réduit l'afflux sanguin vers le placenta. Cela peut avoir des conséquences sur la transmission de nutriments de la mère au fœtus, et donc sur le bien-être du fœtus. Le système immunitaire de la mère est également sensible au stress, et une sensibilité accrue aux infections peut aussi avoir des conséquences négatives pour le fœtus (Wergeland *et al.*, 1996; Hougaard, 2004).

Les effets du stress sur la fonction reproductrice masculine n'ont pas été suffisamment étudiés. Une étude polonaise a évalué le stress lié au travail par le biais d'un «questionnaire subjectif des

caractéristiques du travail» et conclu que le stress lié au travail **a une incidence sur certaines caractéristiques du sperme** (Jurewicz, *et al.*, 2010). Il est également démontré que les événements stressants de la vie nuisent à la qualité du sperme (Gollenberg *et al.*, 2010). Ces deux études sont transversales, c'est-à-dire qu'elles évaluent l'exposition et l'effet au même moment. Cela permet difficilement de définir la cause et l'effet. Deux pré-études danoises ont collecté des données relatives au stress avant le début des études principales et ont étudié le stress professionnel et le stress général du point de vue de plusieurs paramètres reproductifs masculins, et notamment du temps d'attente avant la conception. Les auteurs ont conclu que les effets du stress sur la qualité du sperme sont faibles ou inexistantes (Hjollund *et al.*, 2004a; Hjollund *et al.*, 2004b).

La fertilité féminine a aussi été trop peu étudiée du point de vue du stress au travail ou de manière générale. Une étude soigneusement planifiée n'a décelé aucune augmentation globale du risque de délai de conception accru. Toutefois, lorsque seuls les couples sans soupçon de fertilité réduite ont été pris en considération, l'étude a révélé que **les femmes exerçant un métier stressant mettent plus longtemps à concevoir**. On a constaté que la détresse psychologique générale influençait le délai nécessaire à la conception chez les femmes ayant les cycles menstruels les plus longs (Hjollund *et al.*, 1999). Le stress général ne semble pas modifier sensiblement le cycle menstruel (Sanders and Bruce, 1999). Enfin, on peut aussi tirer des informations d'études sur l'influence du stress sur la fécondation in vitro. Plusieurs études n'ont révélé aucun signe indiquant que la détresse émotionnelle ou des événements stressants de la vie pourraient compromettre la probabilité de concevoir (Boivin *et al.*, 2011).

Les résultats d'études réalisées aux phases de préconception et de conception ne donnent pas une image claire, mais les résultats d'études réalisées sur des sujets humains et sur des animaux de laboratoire indiquent que le stress pendant la grossesse pourrait affecter le développement du fœtus, avec des conséquences non désirées pour la grossesse ainsi que pour l'enfant après la naissance. Des études épidémiologiques bien menées permettent raisonnablement de supposer que le stress prénatal peut avoir un effet néfaste sur le poids à la naissance. Le stress en cours de grossesse a aussi été associé à un risque accru de naissances prématurées et d'enfants mort-nés (Lobel, 1994; Paarlberg *et al.*, 1995; Wisborg *et al.*, 2008). De manière générale, il existe des preuves convaincantes d'un lien entre un stress prénatal modéré et des modifications du comportement et des fonctions cognitives chez les enfants (Talge *et al.*, 2007).

Une autre étude a révélé un lien modéré avec **les accouchements avant terme et le faible poids à la naissance**. En outre, et bien que le stress au travail soit rarement associé à lui seul à un avortement spontané, il semble exister un lien entre un environnement psychologique négatif et d'autres facteurs de risque (par exemple tabagisme, âge avancé au moment de la grossesse, etc.) (Mutambudzi *et al.*, 2011). Il est donc plausible que le stress psychosocial au travail ait une incidence sur la grossesse et le développement.

Des études épidémiologiques de qualité seront nécessaires pour déterminer avec plus de certitude si le stress au travail affecte les critères d'évaluation en matière de reproduction. De nombreuses études épidémiologiques appliquent des mesures du stress et des périodes d'exposition peu claires, et collectent des informations après la naissance des enfants. Ce dernier facteur, en particulier, augmente le risque de fausser les résultats. La plupart des effets examinés sont relativement proches de la grossesse (par exemple avortement, naissance prématurée et croissance du fœtus). Il est toutefois possible qu'il ne s'agisse pas des critères d'évaluation les plus sensibles (Mutambudzi *et al.*, 2011). Le fonctionnement du système nerveux de l'enfant pourrait par exemple constituer un critère d'évaluation sensible. Gulati et Ray demandent une nouvelle approche prenant en considération les voies de signalisation du stress activées par des agents stressants particuliers afin de déterminer si ces voies de signalisation du stress ont une incidence sur la sécrétion et l'action de différents neuromodulateurs et hormones (Gulati et Ray, 2011).

6 Exposition combinée

Dans les contextes professionnels, les travailleurs peuvent être exposés non seulement à des agents isolés, mais aussi à n'importe quelle combinaison d'agents. Les travailleurs peuvent aussi être exposés simultanément à différentes voies (par exemple inhalation et absorption par la peau ou ingestion). Les combinaisons fréquentes sont notamment les mélanges de solvants, le bruit et les substances ototoxiques, les mélanges de pesticides, les détergents et désinfectants, tous les agents et substances (y compris les agents biologiques) intervenant dans les soins de santé, les nanomatériaux présents dans une grande variété de produits techniques (peintures, colles, détergents, soins de santé), les émanations de soudage combinées à des rayonnements, le bruit, la chaleur et les postures inconfortables et, enfin, le stress.

Il s'agit d'un vaste domaine présentant de nombreux défis méthodologiques, et qui n'a fait l'objet que de très peu d'études et d'analyses jusqu'à présent. Les paragraphes suivants donnent un bref aperçu de ce qui a été analysé jusqu'à présent.

Le chapitre 3 a déjà abordé les mélanges de substances chimiques, comme par exemple les perturbateurs endocriniens.

6.1 Mélanges de solvants

Les études évoquées ci-dessus ont établi une corrélation significative entre l'avortement spontané et le délai d'attente avant grossesse et l'exposition professionnelle à des mélanges de solvants organiques. De plus, une étude a révélé que les travailleuses postées couraient un risque nettement plus élevé d'avortement spontané que les travailleuses non postées. On a observé un **effet de synergie** sur l'avortement spontané **entre le travail posté et l'exposition professionnelle à des mélanges de solvants organiques** (Attarchi *et al.*, 2012).

Dans l'article de synthèse de 2012 consacré à des solvants et gaz spécifiques, Vulimiri *et al.* ont constaté que l'exposition concerne dans la plupart des cas des mélanges complexes de substances. Ils concluent qu'il importe de recueillir davantage d'informations sur les substances chimiques individuelles et sur les mélanges de substances chimiques (Vulimiri *et al.*, 2012).

Lawson *et al.* citent une étude (Brown-Woodman *et al.*, 1994) détectant des effets cumulatifs néfastes pour la reproduction des mélanges de solvants (Lawson *et al.*, 2006).

6.2 Stress et substances chimiques

Le stress et les substances chimiques peuvent avoir une incidence sur le développement du fœtus. Aucune étude épidémiologique n'examine les conséquences de ces deux effets simultanés en cours de grossesse. L'analyse de près de 40 études sur animaux révèle que le stress peut accentuer les effets de l'exposition chimique lorsque l'exposition chimique est tellement élevée qu'elle provoque d'elle-même des effets sur la descendance ou si la mère en est fortement affectée (Hougaard, 2005, 2010). Le nombre d'études est cependant limité, et la plupart de ces études utilisent des doses très élevées de substances chimiques (Rider *et al.*, 2009; Taskinen *et al.*, 1999).

6.3 Substances chimiques et position assise prolongée

Une étude de 2009 sur les effets des postures de travail en combinaison avec une exposition aux agents polluants issus de la circulation sur les travailleurs autoroutiers masculins a conclu à une interaction possible entre l'exposition aux substances chimiques et la position assise prolongée au travail. Les travailleurs exposés au dioxyde d'azote présent dans les gaz d'échappement présentaient une motilité globale des spermatozoïdes nettement réduite par rapport aux travailleurs non exposés, et un effet identique était observé chez les travailleurs contraints de travailler en position assise. Ces effets étaient

particulièrement prononcés en cas de combinaison des facteurs de risques liés à l'exposition chimique et à la posture (Boggia *et al.*, 2009).

6.4 Gestion et prévention

Les chercheurs ont conclu que «l'interprétation des informations disponibles concernant les effets cumulatifs et synergiques des expositions reste difficile pour les employeurs, et en particulier pour les petites entreprises» (Lawson *et al.*, 2006). Les études devraient examiner les combinaisons de facteurs de risque rencontrées sur le lieu de travail. Lorsqu'il existe des LEP pour des combinaisons de substances chimiques, par exemple, il est possible d'examiner les effets de mélange, par exemple en appliquant la ligne directrice du CSLEP en matière d'évaluation des risques pour l'exposition à des mélanges de substances chimiques susceptibles d'avoir des modes (mécanismes) d'action similaires (IGHRC, sans date).

7 Prévention

Le rapport principal présente les principes qui guident la prévention: une gestion saine de la SST et un programme complet d'évaluation des risques. Il explique la hiérarchie des mesures en insistant sur l'importance de l'élimination et de la substitution et sur l'importance d'examiner attentivement le choix des mesures de prévention (par exemple les protections auditives pour les femmes enceintes ne protègent pas le fœtus). La formation a un rôle important à jouer. Il peut s'agir de mesures individuelles (par exemple instauration et pratique de postures ergonomiques) ou collectives à l'échelle de l'entreprise (par exemple le lancement d'un nouveau système d'échappement nécessiterait une formation pour garantir sa manipulation correcte). Le rapport présente un tableau récapitulatif de tous les types de mesures couvrant les substances chimiques, les produits autres que chimiques, les facteurs émergents et les conditions psychosociales ainsi que les expositions combinées. Il fournit des exemples pour chaque mesure et cite des outils et des lignes directrices. Plusieurs exemples de mesures prises dans les États membres sont également présentés.

7.1 Exemples des États membres

On observe un large éventail d'approches dans l'UE. L'Autriche, la République tchèque, l'Allemagne, la Finlande, la France et les Pays-Bas ont intégré les substances reprotoxiques dans leur législation nationale au même niveau que les cancérigènes et les mutagènes lors de la transposition de la directive 2004/37/CE. Dix-huit autres États membres couvrent uniquement les cancérigènes et les mutagènes. Deux pays couvrent uniquement certaines substances reprotoxiques (catégories 1A et 1B) (Milieu and RPA, 2013).

Les sous-chapitres suivants présentent quelques exemples intéressants d'initiatives politiques lancées au niveau des États membres sans prétendre à l'exhaustivité.

7.1.1 Autriche

Le fœtus est particulièrement susceptible de contracter des malformations d'origine chimique pendant les premières semaines de grossesse, à un moment où la travailleuse n'a pas nécessairement conscience d'être enceinte. C'est pourquoi la législation actuelle prévoit donc une marge de prévention, définie ici comme un «décalage en début de grossesse». Les lignes directrices publiées par la Commission européenne pour la mise en œuvre de la directive relative aux travailleuses enceintes évoquent ce problème sans y apporter de solution satisfaisante. L'Autriche a réglé ce problème en partie: les employeurs doivent réaliser une analyse des risques dans ce domaine dans le cadre de l'évaluation générale des risques, qu'il y ait grossesse ou non, dès lors qu'ils emploient une travailleuse. Cela leur permet d'appliquer sans retard une politique prédéfinie en cas de grossesse et d'adapter ensuite précisément les mesures à la travailleuse concernée. Des approches similaires sont appliquées à l'évaluation des risques pour les jeunes travailleurs. Dans ce domaine, l'Autriche applique une approche de protection prévoyant l'interdiction de certaines tâches et expositions, à l'exception des

travailleurs en cours de formation professionnelle, qui sont obligés d'exécuter ces tâches, par exemple dans le cadre d'un contrat d'apprentissage.

On peut considérer cette approche comme un pas important vers une approche proactive qui prendrait en considération le risque pour la reproduction pour les hommes comme pour les femmes et qui devrait être appliquée dans le cadre des conseils aux travailleurs qui souhaitent avoir des enfants. Cet exemple pourrait être suivi dans d'autres États membres, et des considérations relatives aux risques pour la reproduction pourraient être intégrées aux principes de surveillance sanitaire et aux activités des médecins du travail sur les lieux de travail.

7.1.2 Danemark

Au Danemark, plus de 30 % des peintres en bâtiment sont des femmes. Afin de permettre à ces femmes peintres de travailler pendant leur grossesse sans risque excessif pour l'enfant encore à naître, le Service de santé professionnelle des peintres danois a évalué tous les produits utilisés afin de recenser toutes les substances chimiques préoccupantes. En collaboration avec les Cliniques de santé au travail, ils ont défini des critères permettant de classer les peintures en trois catégories de risques afin d'indiquer si les peintres enceintes pouvaient utiliser les peintures en question. L'évaluation prend en considération le degré d'exposition aux substances chimiques pendant le travail avec des peintures à l'eau et le risque d'effets néfastes pour la reproduction. La législation danoise en matière de substances chimiques dispose qu'avant de travailler avec des résines époxydes et des isocyanates, les travailleurs doivent suivre une formation spéciale mise au point par les organisations sociales et approuvée par l'inspection du travail. Le Danemark a aussi établi des lignes directrices très spécifiques concernant l'ergonomie pour les femmes enceintes.

Cet exemple national met en exergue la nécessité d'éviter les préjugés concernant les personnes exposées dans le cadre de métiers et d'activités spécifiques et de prendre en considération les besoins particuliers des groupes vulnérables et des deux sexes dans l'évaluation des risques pour la reproduction et le développement. Des facteurs ergonomiques devraient également être pris en compte pour les jeunes travailleurs sur ces lieux de travail.

7.1.3 Allemagne

Le Comité fédéral des substances dangereuses (Ausschuss für Gefahrstoffe) a publié plusieurs règles techniques (équivalentes à des codes de pratiques) approuvées par le Ministère du travail et des affaires sociales et qui fournissent des orientations sur la façon de respecter les obligations découlant de la loi. Ces règles donnent des orientations claires aux entreprises concernant des expositions et des métiers particuliers. Le présent rapport présente dans un tableau les règles relatives aux substances reprotoxiques. Certaines de ces règles sont aussi disponibles en anglais, et l'une des règles est disponible en français. On retiendra notamment la règle relative à la substitution, qui explique en détail toutes les démarches qu'une entreprise doit accomplir pour tenter de trouver une solution acceptable.

Les règles techniques ne couvrent pas encore les nanomatériaux, mais elles incluent les substances ayant des effets reprotoxiques. Elles permettent aux entreprises de réaliser des analyses des risques et d'établir des mesures préventives tenant compte de ces substances. Jusqu'à présent toutefois, il n'existe aucune règle ni aucune orientation complète destinée aux entreprises examinant le problème de la reprotoxicité dans son ensemble.

7.1.4 Finlande

La législation finlandaise inclut une liste de substances reprotoxiques depuis les années 1980, et une législation relative aux congés de maternité spéciaux a été adoptée en 1991. En vertu de la Loi sur la sécurité et la santé au travail, l'employeur est tenu de tenir compte des conséquences et des risques des conditions de travail sur la reproduction. Quatre chapitres abordent explicitement les risques pour la santé génésique.

Les résolutions du Conseil d'État et du Ministère du travail abordent les travailleurs masculins et féminins et couvrent les facteurs reprotoxiques de nature chimique (par exemple oxyde d'éthylène, manganèse), biologique (par exemple virus de l'herpès, bactéries de listeria) et physique (par exemple rayonnements ionisants). L'Institut finlandais pour la santé au travail (FIOH) a également publié d'autres orientations. Le FIOH et l'Institut nordique de formation avancée en santé au travail proposent également des formations pour les groupes-cibles concernés.

L'administration de sécurité sociale de Finlande compile des statistiques annuelles sur les travailleuses ayant bénéficié d'un congé de maternité spécial en raison de leur exposition à des reprotoxines sur le lieu de travail. Ces dernières années, environ 200 travailleuses par an ont bénéficié d'un congé de maternité spécial en raison de risques chimiques, biologiques et physiques. Les femmes pratiquent de plus en plus des métiers physiquement exigeants, mais le congé de maternité spécial est accordé principalement pour d'autres raisons (risque biologique ou chimique) parce que la législation ne prévoit pas explicitement de congé pour les métiers exigeants sur le plan physique (EU-OSHA, 2014).

Le rapport national sur la situation de la SST présente les cinq facteurs reprotoxiques les plus importants comme suit: solvants, virus, plomb, rayonnement ionisant et travail de nuit. Étant donné leur caractère reprotoxique pour les hommes comme pour les femmes, l'éthoxyéthanol, l'acétate d'éthoxyéthyle, le méthoxyéthanol et l'acétate de méthoxyéthyle ont largement été remplacés de manière volontaire dans l'industrie par des alternatives plus sûres.

7.1.5 France

Après la mise en œuvre en 2001 de la législation relative aux substances CMR, différentes initiatives en France ont mis au point des campagnes (par exemple une campagne d'inspection au travail), des lignes directrices, des outils de sensibilisation, des accords volontaires et une plate-forme de substitution basée sur l'internet.

Des conventions ont été conclues entre le Ministère du travail et trois fédérations sectorielles (des secteurs de la métallurgie, de la chimie et des peintures/encres/adhésifs). Ces fédérations sectorielles ont pris des mesures visant à assurer une meilleure mise en œuvre de la législation relative à l'exposition des travailleurs aux CMR. Ces mesures incluent notamment la diffusion d'informations et l'organisation de formations visant principalement les PME. La plupart des fédérations ont renouvelé ces conventions en 2011.

En 2006, le Ministère du travail français a chargé l'ANSES de réaliser une étude sur l'efficacité de la substitution de substances chimiques classées comme des substances CMR de catégories 1A et 1B (classification européenne) et de mettre au point un outil encourageant la substitution (voir <http://www.substitution-cmr.fr/>). Les informations disponibles sur ce portail ont été recueillies principalement par l'intermédiaire de deux enquêtes réalisées auprès des entreprises sur l'utilisation des substances CMR et leur substitution. Ces deux enquêtes ont été lancées en 2008 (23 substances CMR prioritaires) et 2009 (56 substances CMR). La base de données est désormais enrichie en permanence par des exemples provenant de sources différentes.

8 Conclusions et recommandations

Le rapport présente l'état actuel de la recherche en SST dans le domaine de la reprotoxicité. Cependant, le recensement de tous les aspects possibles de la reproduction et du développement susceptibles d'être affectés par l'environnement de travail sortait du cadre du présent rapport. Il décrit par contre quelques exemples des types caractéristiques de substances chimiques et d'autres expositions ayant un impact sur les femmes et les hommes au travail. Il identifie ensuite les aspects typiques nécessitant une attention de la part des personnes chargées d'améliorer l'environnement de travail pour le rendre sain non seulement pour les travailleurs eux-mêmes, mais aussi pour leur descendance. Certains de ces aspects sont génériques, tandis que d'autres concernent principalement des expositions spécifiques.

L'exposition des travailleurs aux agents et facteurs reprotoxiques, tels que les époxydes, les isocyanates, les mélanges de solvants, les peintures, certains produits pharmaceutiques, les CPE, les

nanomatériaux, les agents physiques et le stress, devrait augmenter avec le temps. Cette évolution est liée à un certain nombre de tendances dans le monde du travail, notamment l'utilisation de mélanges plus complexes de substances chimiques et d'autres agents, l'utilisation accrue de plastiques et de matériaux composites pour économiser l'énergie et du fait de cycles de production plus rapides. Les travailleurs changent aussi de plus en plus de lieu de travail et de métiers, ils parcourent de longs trajets pour se rendre au travail et ont des contrats de courte durée, autant de facteurs qui font que leur exposition change fréquemment et qu'il est donc plus difficile et complexe de la contrôler. Bien que la transition depuis les secteurs industriels et de production vers le secteur des services puisse être associée à une diminution de l'exposition à certains risques professionnels, le manque relatif de conscience des risques au travail dans le secteur des services, et en particulier des risques liés aux substances dangereuses, est préoccupant.

Les résultats de recherches présentés dans le rapport principal révèlent clairement que le défi des facteurs reprotoxiques sur le lieu de travail est sous-estimé. L'exposition aux perturbateurs endocriniens présumés a notamment été sous-estimée étant donné que la plupart des produits chimiques perturbent la régulation hormonale à des degrés divers. De plus, les expositions aux particules sont fréquentes dans les environnements de travail et peu réglementées, à l'exception de limites d'exposition professionnelle grossièrement définies.

Le débat quant à la question d'inclure ou non les substances reprotoxiques dans la directive sur les substances cancérigènes et mutagènes n'est pas encore résolu en raison de différences de points de vue et de la disponibilité limitée de données factuelles. Il existe par contre un consensus quant à la nécessité urgente de mener des actions de sensibilisation et de formuler des orientations spécifiques.

Bien qu'une grande partie des travailleurs soient exposés à des risques pour la reproduction sur le lieu de travail, bon nombre de facteurs néfastes ne sont pas considérés comme importants et font l'objet de recherches insuffisantes. Cette question mérite de l'attention dans la mesure où la reprotoxicité a des conséquences pour l'avenir immédiat et à long terme de la société.

Une sensibilisation accrue est nécessaire à tous les niveaux de la société afin qu'au lieu d'être considérées comme des perturbations de l'activité, les grossesses soient reconnues pour leur importance sociale, notamment comme étant le fondement d'une population active durable. De plus, le fait de ne pas améliorer l'environnement de travail pour assurer des conditions de travail sûres pour la santé génésique et gestationnelle, que ce soit sous l'effet de pressions inconscientes ou psychosociales ou en raison de différents agents ou facteurs, sapera l'avenir des entreprises et, au final, de la société dans son ensemble.

8.1 Cadre juridique

8.1.1 Les femmes et la focalisation sur les substances chimiques

La législation relative à la reprotoxicité se focalise principalement sur les femmes, et en particulier sur les femmes enceintes et allaitantes, mais elle ne devrait pas négliger le fait que les substances, agents, facteurs et conditions toxiques pour la reproduction peuvent avoir un impact sur la santé génésique des deux sexes. À l'heure actuelle, la loi protège aussi dans une certaine mesure les jeunes travailleurs mâles (et les jeunes femmes), mais on considère que l'âge de procréation est compris entre 15 et 60 ans pour les hommes. Il est donc important de réexaminer la législation et sa mise en œuvre afin de garantir une protection égale aux femmes et aux hommes, et notamment à ceux qui prévoient d'avoir des enfants.

En l'absence de réglementation spécifique pour les couples désireux de concevoir, les politiques existantes négligent en fait la possibilité que les hommes et les femmes puissent être exposés à des produits reprotoxiques pendant qu'ils essaient de concevoir ainsi que pendant le délai qui s'écoule entre la conception et la prise de conscience de la grossesse. L'une des principales conclusions de l'évaluation de la législation existante est donc que la législation et les orientations devraient se concentrer sur une approche globale d'évaluation et de gestion des risques couvrant les deux sexes, toutes les phases du développement, les effets à long terme et l'ensemble des facteurs de risques (y compris les facteurs physiques, biologiques et psychosociaux).

Un autre aspect important est que les femmes peuvent exercer des métiers typiquement «masculins», de sorte qu'il y a lieu d'éviter les suppositions quant aux sexes susceptibles d'être exposés à tel ou tel facteur de risque. Les soudeurs et les peintres ne sont pas tous des hommes et les travailleurs horticoles et agricoles ne sont pas tous des femmes, par exemple. Il y a de plus en plus de femmes conductrices dans les transports publics qui se trouvent exposées aux gaz d'échappement de moteurs diesel. L'exposition peut aussi varier: l'exposition aux pesticides peut varier avec le temps pour les travailleurs agricoles et les travailleurs en serre, par exemple, et il y a lieu d'en tenir compte. Un exemple présenté dans le rapport est celui des femmes peintres au Danemark, soit 30 % des peintres au Danemark, et des mesures spécifiques conçues pour les protéger.

La législation se focalise aussi sur les substances chimiques, tout en négligeant presque totalement d'autres facteurs influant sur la reproduction tels que les risques physiques, biologiques et psychosociaux. Cependant, même la législation liée aux produits chimiques ne traite pas encore suffisamment certains aspects tels que les effets non monotones et potentiellement multiplicateurs des perturbateurs endocriniens ou les aspects particuliers liés à la toxicologie des particules fines. Ces propriétés des substances en question remettent en cause les approches législatives actuelles consistant, par exemple, à définir des valeurs limites d'exposition professionnelle ou des mesures de gestion des risques basées sur des DNEL. Ces dernières reposent sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre le niveau d'exposition et l'effet. Il a été proposé d'inclure les produits reprotoxiques dans la directive concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail afin de les inclure dans une législation nationale plus stricte de protection des travailleurs. Cette législation définirait la hiérarchie des mesures de contrôle en commençant par la substitution et attirerait l'attention sur la nature des risques pour les travailleurs. Elle obligerait également les employeurs à prendre des mesures spécifiques en cas d'utilisation de substances de ce type.

En raison des nombreuses lacunes de connaissances, il convient d'insister sur la nécessité d'une approche fondée sur le principe de précaution. Un exemple positif de cette démarche est la directive 92/85/CEE du Conseil, qui reconnaît un large éventail d'agents chimiques, physiques et biologiques, de procédés de travail et de conditions de travail susceptibles de présenter un risque pour les femmes enceintes et les jeunes mères. En 1992, la Commission européenne a publié des orientations à l'appui de la mise en œuvre de cette directive, mais il est largement admis que tant la directive que les orientations doivent aujourd'hui être actualisées.

8.1.2 Impact plus large des modifications sur la directive relative aux femmes enceintes

Un rapport de la Commission européenne du 15 mars 1999 sur la mise en œuvre de cette directive (Commission européenne, 1999) a mis en exergue des problèmes spécifiques de mise en œuvre qui ont suscité des procédures d'infraction, par exemple l'interdiction pure et simple du travail de nuit des femmes enceintes dans plusieurs États membres ou l'absence de congé de maternité obligatoire. Ces problèmes sont aujourd'hui résolus. Le rapport identifie d'autres domaines préoccupants tels que les différentes interprétations des types de travailleuses relevant du champ d'application de la directive, la difficulté à concilier les considérations de santé et de sécurité avec le droit des femmes à un traitement non discriminatoire et le droit de retrouver leur emploi par la suite.

La directive donne droit à un congé de maternité et dispose que les femmes ne peuvent pas être licenciées pour cause de grossesse ou de congé de maternité sur la période allant du début de la grossesse à la fin du congé de maternité. Une initiative visant à modifier la directive (Commission européenne, 2008) a été rejetée en 2015. Cette initiative proposait de prolonger le congé de maternité, d'accorder un congé supplémentaire en cas de naissance prématurée, d'hospitalisation des enfants à la naissance, de naissance d'enfants handicapés et de naissances multiples. Une fois de retour au travail, les travailleuses auraient aussi pu demander un réexamen de leurs heures de travail afin de pouvoir mieux concilier leur vie professionnelle et leur vie de famille.

La tendance à recourir davantage à des contrats temporaires affaiblit la protection des femmes enceintes contre le licenciement. Ces contrats peuvent prendre fin indépendamment de la grossesse, rendant ainsi inopérants certains aspects importants du droit de la maternité. Cette évolution pousse

aussi les femmes à ne pas signaler leur grossesse jusqu'à ce qu'elle devienne manifeste pour leur employeur et leurs collègues, empêchant ainsi une prévention efficace des risques.

Bien que la directive soit exemplaire en ce qu'elle prend en considération de nombreux facteurs (agents chimiques et biologiques, facteurs physiques et psychosociaux), elle ne couvre pas les hommes et les femmes en âge de procréer. La directive néglige également le «décalage en début de grossesse», c'est-à-dire la période pendant laquelle la future mère n'a pas encore conscience d'être enceinte et au cours de laquelle les dispositions de la directive ne s'appliquent pas. Il peut s'agir d'une période cruciale pour le fœtus.

8.1.3 Le décalage en début de grossesse

Comme indiqué ci-dessus, le fœtus est particulièrement exposé aux malformations causées par des facteurs chimiques au cours des 3-8 premières semaines de grossesse, au cours desquelles les organes sont formés. Il est vital de prendre des mesures préventives pour empêcher les malformations. Cependant, au cours des 4 à 6 premières semaines de grossesse, il est possible que la femme enceinte n'ait pas encore conscience de cette grossesse et ne puisse donc pas informer son employeur de son état. Dans ce cas, les mesures préventives prévues par la directive 92/85/CEE ne sont pas appliquées. Une étude a estimé qu'environ un quart des femmes n'avaient pas conscience de leur grossesse un mois après la fécondation (c'est-à-dire le moment où de nombreuses femmes prennent conscience d'un retard de règles). À huit semaines de grossesse, près d'une femme sur dix ne ressent encore aucun symptôme (Sayle *et al.*, 2002). Même lorsque la grossesse est connue, il peut arriver que les dangers et risques pour la grossesse ne soient pas évalués avant 6-8 semaines de grossesse, c'est-à-dire trop tard pour empêcher la plupart des malformations. La législation actuelle est donc inefficace pour ce qui est d'empêcher les atteintes précoces à la santé du fœtus.

Une fois que la grossesse est confirmée et que l'employeur en a été informé, ce dernier est tenu d'évaluer les risques et d'éliminer, d'éviter ou d'atténuer les risques pour la femme enceinte et l'enfant encore à naître.

L'Autriche a réglé ce problème en partie en imposant aux employeurs de procéder à une évaluation des risques même en l'absence de grossesse. Une évaluation des risques doit également avoir lieu lorsque l'entreprise emploie de jeunes travailleurs. Il s'agit là certainement d'un bon exemple.

À cet égard, le rapport mentionne la législation finlandaise qui met l'accent sur l'amélioration de l'environnement du travail lors de la planification ou de la construction de lieux de travail.

8.1.4 Autres défis

Les substances chimiques présentant un potentiel de bioaccumulation peuvent présenter des cas spéciaux dans la mesure où elles pourraient être mobilisées pendant la grossesse, même si la femme enceinte elle-même évite l'exposition (McDiarmid et Gehle, 2006). Par exemple, des quantités importantes de plomb accumulées dans les os du fait d'une exposition antérieure peuvent être mobilisées pendant la grossesse et entraîner une exposition du fœtus. Il y a lieu de tenir également compte de cet aspect dans une évaluation associée des risques afin d'éviter d'emblée toute exposition susceptible de provoquer une accumulation.

8.1.5 Allaitement

Lors de l'atelier de l'UE-OSHA à Paris évoqué ci-dessus, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a observé que l'allaitement est un aspect important qui n'est pas toujours suffisamment pris en considération dans les débats relatifs aux produits reprotoxiques (EU-OSHA 2014).

L'allaitement est pris en considération dans les règlements relatifs à la classification et à l'étiquetage des substances ainsi que dans la directive relative aux travailleuses enceintes. Les recherches et mesures de prévention dans le domaine de la SST ne l'abordent par contre que rarement. Le rôle joué par l'allaitement dans la transmission de substances dangereuses à la descendance, d'une part, et dans

la protection des enfants contre les effets de certaines expositions, d'autre part, devrait faire l'objet de recherches plus importantes, tout comme la capacité des femmes à trouver un équilibre entre le travail et la nécessité d'allaiter. Des recherches supplémentaires sont aussi nécessaires sur l'effet des différents facteurs sur la capacité à allaiter, comme l'exposition aux substances chimiques, le stress, le travail posté ou le travail de nuit.

8.2 Connaissances limitées concernant l'exposition et ses effets

Les effets néfastes potentiels d'une exposition dans l'environnement de travail sur la fonction de reproduction sont très mal connus. Pour de nombreux facteurs de risque potentiels chimiques et non chimiques (physiques, biologiques ou organisationnels), nous ne savons que très peu de choses concernant leurs effets sur la grossesse, la fonction reproductive masculine et féminine et la santé des enfants à un âge ultérieur.

Nos connaissances des effets néfastes des substances chimiques proviennent principalement d'études sur des animaux. Cela s'explique en partie par le fait que, dans des études portant sur une population, il peut être difficile d'isoler l'effet d'un produit chimique donné dans l'environnement de travail, par exemple, puisque les expositions multiples sont la norme plutôt que l'exception.

Les principales expositions chimiques dans l'environnement de travail qui ne nécessitent pas automatiquement des tests (par exemple en vertu de REACH) ou pour lesquelles les modèles pertinents ne permettent pas de résoudre des controverses importantes (par exemple les particules issues de procédés, les particules artificielles nanométriques, les substances chimiques pour lesquelles les modèles animaux ne permettent pas une évaluation adéquate des risques, le travail posté, les facteurs ergonomiques et le stress psychosocial) devraient faire l'objet d'études conçues spécialement pour fournir des données permettant une évaluation adéquate des risques.

Dans d'autres cas, il est possible que la nature de l'exposition ne permette pas de réaliser des études sur animaux, ou du moins pas à un degré suffisant pour servir de base à une réglementation. C'est le cas par exemple des effets du stress au travail ou du transport de charges lourdes sur les résultats de grossesses humaines. Pour ces deux facteurs, des études épidémiologiques prospectives pourraient être nécessaires. Étant donné que les études bien conçues coûtent cher, on peut s'attendre à ce que de nombreuses questions restent encore longtemps sans réponse.

La réglementation relative au travail impose d'évaluer plusieurs expositions non chimiques lorsqu'une travailleuse tombe enceinte. Il convient par exemple d'évaluer le travail posté, les facteurs ergonomiques, le stress psychosocial, le bruit et les agents biologiques. Ces expositions sont cependant étudiées principalement par des universités et des établissements de recherche publics en fonction de leur intérêt scientifique, ce qui limite la portée de ces études et les fonds mis à la disposition de ce type de recherches. Ces études ne ciblent pas nécessairement les domaines dans lesquels l'impact est le plus important ou dans lesquels le besoin de prévention est le plus urgent. L'approche de l'analyse peut aussi être guidée par des questions de recherche plutôt que par des problèmes qui se posent sur le lieu de travail (études observationnelles). L'évaluation de l'exposition pour ces facteurs est aussi très limitée.

De plus, les études réalisées sur des humains ont examiné principalement les effets étroitement liés au déroulement de la grossesse, par exemple l'avortement, la durée de gestation et le poids de naissance. Les troubles fonctionnels liés aux systèmes nerveux, cardiovasculaire et immunitaire, par exemple, sont rarement étudiés. Les recherches devraient donc envisager une couverture plus large en termes de genre, de générations et de période de temps couverte.

Il conviendrait d'utiliser toutes les voies et sources de données possibles (par exemple données provenant de traitements contre la stérilité ou données de sortie d'hôpital) pour déceler les effets néfastes pour la reproduction ainsi que pour recenser les expositions concernées, par exemple en reliant les données relatives aux effets aux données d'historique de travail (registres de sécurité sociale, documentation des employeurs, surveillance de santé et de l'exposition) des travailleurs et des générations précédentes (parents). On peut citer en exemple le Registre danois des naissances par métier, qui comprend des informations relatives au métier des parents en plus des données de naissance et des informations relatives aux contacts de l'enfant avec le système hospitalier plus tard

dans la vie. L'objectif ultime devrait être d'identifier les groupes de métiers à risques chez les femmes et les hommes.

En ce qui concerne les évaluations de l'exposition, les tableaux d'exposition par métier (TEM) décrits au chapitre 3 semblent être un outil prometteur pour déterminer les risques d'exposition dans l'environnement de travail. Il y a lieu de poursuivre la mise au point de cette méthodologie et de promouvoir l'utilisation de ces instruments. Par exemple, plusieurs TEM créés par l'Institut français de vigilance sanitaire (InVS) et accessibles par son intermédiaire fournissent des informations (en français) sur l'exposition à différents types de solvants et de nanoparticules (artificielles ou non).

8.3 Maladies professionnelles

En ce qui concerne les maladies professionnelles (MP), on peut dire que la liste européenne des maladies professionnelles ne fait référence à aucun trouble de la reproduction provoqué par l'un ou l'autre des facteurs de risque présentés dans ce rapport. Le rapport note qu'en France et dans plusieurs autres pays, il est possible de reconnaître une maladie comme étant une maladie professionnelle, non seulement sur la base d'une liste nationale de maladies, mais aussi conformément au système complémentaire dans lequel la victime doit démontrer le lien entre la maladie et son travail. Il observe également qu'aux États-Unis, la liste des MP possède un chapitre consacré aux problèmes de reproduction, et notamment à la stérilité, aux malformations congénitales et aux avortements spontanés. La liste de MP de l'OIT n'inclut pas spécifiquement les MP touchant la reproduction, mais elle contient une clause générale pour toute autre maladie pouvant être considérée comme d'origine professionnelle. Les professionnels de la santé devraient être sensibilisés davantage à cette possibilité puisqu'ils sont les premiers points de contact des victimes qui introduisent une demande (EU-OSHA, 2014). Il convient d'envisager une mise à jour de la liste européenne et des autres listes de maladies professionnelles, ainsi que des critères de reconnaissance et d'indemnisation.

Il serait possible d'utiliser des sources de données nettement plus diverses pour démontrer les effets sur la reproduction, comme le Registre danois des naissances par métier évoqué ci-dessus, qui comprend des informations relatives au métier des parents en plus des données de naissance et des informations relatives aux contacts de l'enfant avec le système hospitalier plus tard dans la vie, en combinaison avec d'autres données de registres de maladie et les tableaux d'exposition par métier susmentionnés.

8.4 Effets à long terme

Il convient d'accorder une plus grande importance aux facteurs toxiques pour la reproduction en raison de leurs effets sur la santé des travailleurs et des générations futures. Les effets de la reprotoxicité sur le développement peuvent n'apparaître qu'après une longue période (surtout dans le développement des enfants), de sorte que les estimations de la corrélation entre le degré d'exposition des parents et les effets reprotoxiques pourraient être difficiles et nécessiter la mise en œuvre de méthodes de recherche appropriées. La législation actuelle devrait également se pencher sur ces effets en commençant par les règlements relatifs aux exigences de tests et d'information sur les substances chimiques, la législation fixant les conditions d'utilisation et, surtout, les exigences de protection des travailleurs. Une plus grande prise de conscience est nécessaire à tous les niveaux: dans les entreprises mais aussi dans l'application des lois et l'élaboration des politiques. Les nouveaux dangers doivent être inclus, et toute nouvelle législation devrait être suffisamment souple pour les englober.

Tableau4: Synthèse des conclusions concernant les tests et l'évaluation des effets néfastes pour la reproduction et le développement

Problème	Recommandation
<p>Peu de substances chimiques évaluées du point de leur reprotoxicité.</p> <p>Relativement peu de produits chimiques ont été testés dans le but de déterminer leurs effets sur la reproduction et la grossesse chez les animaux. Il est nécessaire d'intensifier considérablement ces tests.</p>	<p>Augmenter systématiquement le nombre de substances chimiques testées du point de vue de leurs effets sur la reproduction.</p> <p>Inclure des effets non examinés/envisagés précédemment.</p> <p>Les fabricants et importateurs devraient respecter le principe de précaution dans les cas où des lacunes dans les données ont été identifiées ou sont suspectées.</p>
<p>Substances chimiques issues de procédés techniques non couvertes par les procédures de test de la législation sur les substances chimiques (par exemple émanations de soudage, gaz d'échappement du diesel)</p>	<p>Mettre au point des méthodes pour les évaluer, approfondir les connaissances issues d'études sur les particules fines.</p> <p>Réaliser des études épidémiologiques.</p>
<p>Pour la plupart des substances chimiques, les connaissances en matière de reprotoxicité proviennent principalement d'études expérimentales réalisées sur des animaux.</p> <p>Les études épidémiologiques sont relativement peu fréquentes et ne font pas partie des exigences pour les règlements relatifs aux substances chimiques (par exemple REACH). Ceci est d'application, même lorsque l'on soupçonne que les substances chimiques commercialisées pourraient être néfastes pour la reproduction.</p>	<p>Les études sur animaux devraient aussi envisager d'étudier les concentrations en substances chimiques rencontrées dans les environnements professionnels.</p> <p>Mettre au point des études épidémiologiques, et en particulier des études prospectives de populations, et les utiliser de manière complémentaire.</p> <p>Envisager de mettre en place des systèmes complémentaires de collecte de données sur les risques émergents ainsi que des systèmes d'alerte sur la base des profils d'exposition par métier.</p> <p>Concevoir des procédures de test et des mécanismes juridiques déclenchés automatiquement en cas de soupçon d'un effet néfaste possible sur la fonction reproductive, les mécanismes hormonaux connexes et le développement.</p>
<p>Les études sur animaux ne permettent pas d'évaluer certaines conséquences, comme par exemple les effets du stress au travail et du transport de charges lourdes sur la grossesse.</p>	<p>Mettre au point des études épidémiologiques et des contextes d'étude adaptés.</p> <p>Envisager l'exposition combinée à plusieurs agents stressants.</p>
<p>Les études portent principalement sur les effets sur la grossesse, tels que l'avortement, la durée de gestation et le poids de naissance</p> <p>Pas d'étude des effets à long terme</p>	<p>Mettre au point et appliquer des méthodes permettant d'évaluer les effets sur la fertilité masculine, les effets épigénétiques et d'autres effets à long terme sur la descendance.</p> <p>Consacrer des ressources à d'autres effets importants pour les travailleuses, comme la puberté ou la ménopause précoces.</p>

Problème	Recommandation
	<p>Les études devraient prendre en considération le temps écoulé entre l'action néfaste d'un facteur de risque et l'évaluation des effets potentiels.</p>
<p>Manques d'études sur le développement</p> <p>Des aspects potentiellement importants tels que le fonctionnement du système cardiovasculaire et du système immunitaire, l'axe neuroendocrinien et la fonction hépatique et rénale ne sont pas examinés dans le cadre des tests</p> <p>Les effets qui n'apparaissent pas avant la vieillesse ne sont pas évalués.</p> <p>Les dégâts causés au système nerveux et les déficits cognitifs qui en découlent, par exemple, pourraient ne pas apparaître jusqu'à ce que les capacités d'apprentissage d'un enfant soient évaluées par un professionnel.</p>	<p>Réaliser des études de cohortes sur de longues périodes.</p> <p>Il est nécessaire de réaliser davantage d'études prospectives évaluant les effets sur une période plus longue.</p> <p>Les études sur sujets humains devraient prendre en considération le temps écoulé entre l'action néfaste d'un facteur de risque et l'évaluation des effets potentiels.</p> <p>Envisager d'inclure des données sur le métier et l'exposition des parents (père et mère) dans l'évaluation des effets sur la santé génésique.</p> <p>Utiliser des données provenant de différentes sources, par exemple registres de malformations et registres hospitaliers, en combinaison, par exemple selon une approche d'«entrepôt de données»⁸.</p> <p>Utiliser des méthodologies nouvelles telles que l'exploration de données⁹.</p> <p>Consacrer des ressources à des recherches ciblées en épigénétique.</p>
<p>Les effets épigénétiques ne sont pas évalués.</p>	<p>Mettre au point des méthodologies permettant d'évaluer les effets épigénétiques, y compris dans la recherche fondamentale et dans la recherche portant sur des métiers particuliers.</p> <p>Envisager de réaliser des études épidémiologiques sur des périodes plus longues.</p> <p>Il conviendrait d'élargir la portée des effets étudiés et de couvrir, par exemple, le fonctionnement des systèmes cardiovasculaire et immunitaire, l'axe neuroendocrinien et la fonction hépatique et rénale.</p>
<p>Mécanismes tels que le stress oxydatif non couverts par les méthodes de test actuelles</p>	<p>Mettre au point des procédures de test adéquates et des méthodes alternatives.</p>
<p>Les études manquent d'informations concernant les expositions</p>	<p>Envisager d'inclure l'exposition parentale et l'historique d'exposition.</p>

⁸ En informatique, un entrepôt de données est un système utilisé pour l'établissement de rapports et l'analyse de données. Les entrepôts de données sont des bases centralisées de données intégrées provenant d'une ou plusieurs sources disparates.

⁹ L'exploration de données («datamining») est un sous-domaine interdisciplinaire de l'informatique qui consiste à découvrir des schémas systématiques dans de grands ensembles de données en utilisant des méthodes à la croisée de l'intelligence artificielle, de l'apprentissage automatique, des statistiques et des systèmes de bases de données.

Problème	Recommandation
	<p>Mettre au point des tableaux d'exposition par métier et des procédures d'étude pour des métiers particuliers selon leurs profils d'exposition.</p> <p>Adapter les études d'exposition aux nouvelles technologies, par exemple lors de l'étude des émissions des moteurs diesel ou des nanomatériaux, et prendre en considération l'évolution technologique.</p> <p>Veiller à ce que les secteurs émergents tels que la gestion des déchets ou les métiers de la santé soient couverts et, au sein de ces secteurs, tenir compte de l'éventail de métiers différents (par exemple infirmières / soins à domicile).</p>

8.5 Facteurs reprotoxiques non chimiques

8.5.1 Agents biologiques

Les dangers des agents biologiques dans les soins de santé sont connus et étudiés depuis longtemps. Il est toutefois nécessaire d'établir un lien entre les risques biologiques connus et les lieux de travail et activités professionnelles et d'intégrer ces connaissances aux mesures de prévention, en particulier pour les femmes enceintes dans d'autres métiers à risque (par exemple les secteurs de la transformation de la viande et de l'agriculture).

On sait peu de choses sur l'effet des agents biologiques sur le lieu de travail sur la fertilité et la reproduction masculines. Des recherches supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine, et il y a lieu de sensibiliser au fait que la reproduction masculine peut elle aussi être perturbée par des agents biologiques, d'autant plus que les hommes pratiquent de plus en plus de métiers autrefois dominés par les femmes. On peut citer en exemple le risque d'infection par les oreillons chez les hommes adultes dans les maternités et les écoles primaires. Pour certains métiers traditionnellement exposés, comme l'agriculture ou l'élevage, on dispose aujourd'hui de plus d'informations sur les maladies non infectieuses liées au travail causées par des agents biologiques, comme les troubles de la respiration, mais on sait peu de chose concernant les effets sur la reproduction et le développement dans ces métiers. De même, à mesure que de plus en plus de travailleurs voyagent ou migrent vers d'autres pays pour travailler, il convient d'examiner plus en profondeur les effets sur la reproduction d'infections potentielles et autres maladies.

8.5.2 Risques physiques

En ce qui concerne les facteurs physiques, des recherches ont examiné les effets sur la reproduction des rayonnements ionisants, des chocs électriques, des champs électromagnétiques, de la chaleur, du froid, du bruit, des ultrasons et des vibrations. La plupart des recherches se concentrent cependant sur les femmes enceintes, et leurs résultats révèlent de grandes incertitudes. Les mesures proposées concernent principalement les femmes enceintes.

Tout comme dans le cas des produits chimiques, les recherches portent essentiellement sur les problèmes de grossesse (par exemple avortement, naissance prématurée et croissance du fœtus). Ces problèmes ne sont pas nécessairement les critères d'évaluation les plus sensibles. Des recherches supplémentaires sont nécessaires, y compris dans le choix des critères d'évaluation les plus sensibles (par exemple le fonctionnement du système nerveux de l'enfant).

8.5.3 Risques psychosociaux

Des études épidémiologiques de qualité seront nécessaires pour déterminer si le stress au travail affecte les critères d'évaluation en matière de reproduction. De nombreuses études épidémiologiques appliquent des mesures peu claires du stress et des périodes d'exposition, et collectent des informations après la naissance des enfants. Ceci augmente en particulier le risque de fausser les résultats. Tout comme dans les autres domaines, la plupart des effets examinés sont relativement proches de la grossesse. Certains scientifiques demandent une nouvelle approche prenant en considération les voies de signalisation du stress activées par des agents stressants particuliers et déterminant comment ces voies de signalisation du stress ont une incidence sur la sécrétion et l'action de différents neuromodulateurs et hormones.

Les études consacrées aux effets du temps de travail, au travail posté et aux problèmes d'ergonomie sur la reproduction ont démontré que la charge physique de travail, le travail posté et le travail de nuit avaient des conséquences sur la grossesse. Il est donc nécessaire de réexaminer l'organisation du travail dans les entreprises et de se pencher en particulier sur la situation des femmes enceintes,

8.6 Prévention

8.6.1 Sensibilisation

Les travailleuses enceintes, qui ont accouché récemment ou qui allaitent sont raisonnablement couvertes par les mesures de prévention et les orientations, mais il reste beaucoup à faire en ce qui concerne les autres travailleurs et conditions de travail, surtout au vu du large éventail d'agents reprotoxiques. En matière de prévention, la principale lacune de connaissances est la très mauvaise compréhension de la reprotoxicité (connaissances insuffisantes de la toxicité pour la reproduction et le développement). De plus, de nombreux risques sont encore mal compris par les employeurs, les travailleurs et les professionnels de la SST. Ces risques englobent différents facteurs tels que les substances chimiques fréquemment utilisées, les agents biologiques, les bruits inférieurs à 500 Hz, la position assise prolongée pour les hommes, la chaleur et le stress.

La tendance au travail loin du lieu de travail de base ou dans les locaux d'un client contribue à compliquer l'évaluation de l'exposition, qui risque d'être sous-estimée ou non réalisée. La diversification croissante des relations de travail va rester un défi majeur pour la communication de risques aussi vastes que les facteurs de risques pour la reproduction et le développement au travail et leurs interactions.

La conception d'activités de sensibilisation devra probablement aussi prendre en considération les normes culturelles de certains secteurs (par exemple transport routier, construction et différents secteurs de services) et le climat économique actuel. Les mesures axées sur le comportement visant à améliorer la culture de la sécurité, et notamment les méthodes telles que l'observation et les discussions entre pairs, pourraient être utiles pour la sensibilisation et la mise en place d'une véritable approche préventive. Ces approches nécessitent toutefois des conditions préalables, comme l'exemple montré par les dirigeants et supérieurs hiérarchiques, une culture non basée sur les reproches et la prise en compte des propositions et des commentaires des travailleurs. Dans un domaine aussi délicat que celui des risques pour la reproduction, il convient d'envisager une approche réellement participative.

Il peut arriver aussi que tous les acteurs concernés, y compris les employeurs et les pouvoirs publics, perçoivent la reproduction et la capacité à procréer comme des questions d'ordre strictement personnel. Toutes les parties concernées doivent pourtant être informées des risques et des lacunes législatives actuelles, et ces obstacles devront être surmontés pour parvenir à des solutions. Il y a lieu d'élaborer des plans concernant la façon de prendre des mesures de prévention, la façon de cibler les interventions et la façon d'accroître la conformité avec la législation.

Certains pays ont déjà mis en œuvre des mesures en matière de produits reprotoxiques qui vont au-delà des exigences minimales des directives de l'Union européenne, et on sait que ces mesures ont des effets positifs sur l'évaluation des risques et sur la sensibilisation et qu'elles facilitent la mise en œuvre. Ces mesures pourraient constituer des exemples de bonnes pratiques.

Les tâches énumérées ci-dessus ne peuvent être accomplies avec succès que si toutes les parties prenantes, et notamment les partenaires sociaux et les acteurs qui interviennent dans la reconnaissance et l'indemnisation des maladies, perçoivent ce problème comme un défi commun et si les inspections du travail soutiennent les projets. La France a mené des campagnes avec la participation des partenaires sociaux et des inspections du travail, et ces campagnes peuvent constituer des exemples de bonnes pratiques.

8.6.2 Il y a un besoin urgent de lignes directrices

Il est aussi urgent de définir davantage de lignes directrices pour les entreprises, les inspections du travail et les organisations d'assurance en matière d'accidents/de santé. Les employeurs et les travailleurs doivent savoir quoi faire en cas d'absence de données, de résultats peu clairs, etc. Et surtout, il convient de leur faire savoir quand et comment appliquer le principe de précaution.

La Commission européenne a élaboré des modèles d'orientation concernant le travail avec des produits reprotoxiques dans le cadre du projet d'extension de la directive sur les substances cancérigènes et mutagènes. Une autre ligne directrice importante a été publiée par la Commission pour faciliter l'application de la directive 92/85/CEE du Conseil, mais le moment est venu de la réviser.

Quelques exemples de lignes directrices pour l'évaluation des facteurs de risques pour la reproduction et le développement sont également disponibles. Ces lignes directrices soulignent l'importance des conseils et de l'information ainsi que de la consultation des travailleurs, qui est importante pour assurer la mise en place efficace de mesures préventives. La prudence est de mise lorsque des données personnelles sont concernées, mais ces conseils peuvent donner la possibilité d'étudier les facteurs de risques auxquels les travailleurs sont exposés sur le lieu de travail tout en contribuant à la sensibilisation dans une approche d'apprentissage réciproque, par exemple si des médecins du travail sont impliqués.

Les prestataires de services de santé (médecins généralistes, infirmières, sages-femmes) devraient également bénéficier des outils nécessaires pour évaluer les risques professionnels pour la reproduction. Ceux-ci devraient être consultés par les médecins du travail en cas de problème de santé ayant une origine professionnelle possible (orientation préconceptuelle).

Les outils, les instruments d'orientation et l'expérience de leur application devraient être partagés entre les États membres (une approche pouvant servir d'exemple en Finlande met l'accent sur l'amélioration de l'environnement de travail lors de la planification et de la construction de lieux de travail). L'élaboration de documents et d'outils d'orientation devrait s'accompagner de formations afin d'aider les entreprises à évaluer les risques et à appliquer des mesures préventives. La Finlande a créé un certain nombre de formations qui pourraient servir d'exemples.

Le Tableau 5 présente un certain nombre de recommandations en matière de prévention issues de l'analyse.

Tableau 5: Recommandations en matière de prévention

Constatations	Recommandations
Très peu d'exemples d'orientations sont disponibles.	<p>Élaborer des lignes directrices afin d'aider les entreprises à sensibiliser leur personnel et à recenser les risques pour la reproduction et le développement.</p> <p>Ces lignes directrices devraient idéalement être propres à chaque secteur, couvrir tous les facteurs (agents chimiques, biologiques, physiques et psychosociaux) et couvrir de façon complète le problème de la reprotoxicité.</p> <p>Élaborer des lignes directrices pour les inspecteurs du travail et engager un dialogue</p>

Constatations	Recommandations
	<p>avec les parties prenantes afin de déterminer comment aborder du point de vue juridique les questions liées aux perturbations du système endocrinien et les risques nouveaux et émergents. Faire en sorte que la prévention suive de près les résultats de la recherche.</p> <p>Examiner les lignes directrices relatives aux femmes enceintes qui accompagnent la directive de l'UE.</p> <p>Recueillir les bonnes pratiques en matière de risques pour la reproduction afin de garantir le partage d'expériences.</p>
<p>Les risques pour la reproduction ne sont pas intégrés aux outils d'évaluation des risques sur le lieu de travail.</p> <p>Manque de connaissance des risques pour la reproduction.</p>	<p>Compléter les outils existants afin d'inclure une focalisation sur le risque pour la reproduction et le développement.</p> <p>Appliquer une approche de précaution dans les cas où les données sont insuffisantes et où l'on prévoit des effets de mélanges.</p> <p>Assurer un suivi des résultats inhabituels de la vigilance sanitaire ou des préoccupations éventuellement soulevées par les travailleurs.</p> <p>Faire en sorte que les employeurs soient informés de la présence de nanomatériaux ou des effets perturbateurs du système endocriniens de certaines substances, par exemple au moyen de fiches de données de sécurité.</p>
<p>Les LEP ne couvrent pas les risques pour la reproduction.</p>	<p>S'assurer que les travailleurs comprennent les limitations des LEP pour les substances avec lesquelles ils travaillent.</p> <p>Faire en sorte que les LEP pour les perturbateurs endocriniens soient réévaluées.</p> <p>Faire en sorte que des recherches supplémentaires soient réalisées sur les effets des particules et des CPE dans l'environnement de travail.</p>
<p>Les hommes et les femmes peuvent être exposés dans des métiers non traditionnels.</p>	<p>Éviter les suppositions concernant les groupes exposés, et concevoir des orientations applicables à une population active diverse.</p> <p>Gérer les risques d'une façon sensible au genre (par exemple maladies infectieuses susceptibles de nuire à la fertilité masculine dans l'éducation, femmes exposées à un travail physique lourd dans des métiers traditionnellement masculins).</p>

Constatations	Recommandations
Seuls les risques pour les femmes enceintes et l'enfant encore à naître sont (partiellement) abordés.	<p>Sensibiliser aux risques pour la reproduction de tous les travailleurs. Envisager de conseiller les travailleurs.</p> <p>Promouvoir les outils et les mesures favorisant l'élimination du risque (et la substitution des substances chimiques).</p> <p>Faire en sorte que des mesures de protection soient prises par rapport à l'allaitement et poursuivre les recherches sur les effets des risques sur le lieu de travail sur l'allaitement.</p>
Décalage en début de grossesse	<p>Sensibiliser aux risques pour la reproduction et aux effets en début de grossesse.</p> <p>Expliquer le décalage en début de grossesse et faire en sorte que les travailleuses aient conscience de leurs droits et puissent signaler leur grossesse dans une culture libre de reproches et de discriminations.</p>
Les services de santé ne disposent pas d'orientations sur la façon d'évaluer les risques et de recenser les effets potentiels du milieu de travail sur la santé.	<p>Élaborer des orientations en soutien aux services de SST.</p> <p>Élaborer des orientations pour les conseils aux travailleurs et le recensement des effets liés au lieu de travail sur la santé.</p>

8.6.3 Approche de précaution

Différents problèmes décrits dans ce rapport ne se prêtent pas à la définition ni à la prise en considération de valeurs limites claires pour l'évaluation des risques, ni à une évaluation claire des risques à tous les niveaux, que ces risques concernent l'appareil reproducteur, les parents ou l'enfant, ni à la prise de mesures préventives. Dans les environnements professionnels, les travailleurs peuvent se trouver exposés non seulement à des agents, facteurs et conditions uniques, mais aussi à des combinaisons de ces différents facteurs via différentes voies simultanément (par ex, inhalation, absorption par la peau ou ingestion). L'évaluation des risques potentiels de toutes les expositions reste difficile pour les employeurs, en particulier pour les petites entreprises. En outre, il existe des risques nouveaux (par exemple liés aux nanomatériaux et aux CPE) pour lesquels l'approche scientifique fait encore l'objet de débats, et il conviendrait également de prendre en considération les différents effets de mélanges. Dans les cas où les données scientifiques ne permettent pas encore de définir des niveaux d'exposition sûrs, il convient d'appliquer une approche basée sur le principe de précaution. Cette approche doit aussi prendre en considération le «décalage en début de grossesse».

8.7 Observations finales

Il est largement admis que les politiques de l'UE doivent être coordonnées afin d'améliorer la prévention des risques pour la reproduction. C'est le cas notamment des politiques en matière de santé publique, de protection de l'environnement et de substances chimiques. L'OMS, par exemple, demande à ce que les plans nationaux de santé et les plans de prévention des maladies non transmissibles accordent la priorité aux troubles de la reproduction, y compris ceux liés au travail.

La législation et sa mise en œuvre devraient être cohérentes afin de garantir une protection égale aux femmes et aux hommes, et notamment à ceux qui prévoient d'avoir des enfants, ainsi qu'aux

générations futures. Les femmes et les hommes devraient savoir que le fait d'avoir des enfants est perçu positivement par la société et les entreprises, quelles que soient les pressions subies en période de crise économique. Les évaluations des risques devraient couvrir les aspects masculins et féminins de la reproduction et devraient tenir compte du fait que toute femme en âge d'avoir des enfants peut tomber enceinte sans en avoir connaissance. L'organisation du travail et les conditions sur le lieu de travail devraient également tenir compte des besoins spécifiques des femmes enceintes et des jeunes mères. Il convient d'accorder une plus grande importance aux facteurs toxiques pour la reproduction en raison de leurs effets sur la santé des travailleurs et des générations futures. Les données toxicologiques présentent de grandes lacunes dans de nombreux domaines (substances chimiques et non chimiques, mélanges, facteurs émergents). Des efforts nettement plus importants sont nécessaires pour combler ces lacunes.

Enfin, l'atelier organisé à Paris en 2014 par l'UE-OSHA a souligné le fait que l'exposition aux risques reprotoxiques peut être exportée vers des pays tiers, par exemple par l'exportation de déchets électroniques qui sont ensuite traités par des travailleurs, y compris des femmes et des enfants, dans les pays de destination. Il convient d'empêcher ce phénomène.

9 Références

- ANSES — French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, Opinion on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE, 2014. Available at <https://www.anses.fr/en/content/bisphenol-anses-demonstrates-potential-health-risks-and-confirms-need-reduce-exposure>
- ANSES – French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, Opinion on ‘the definition of scientific criteria for defining endocrine disruptors’, 2016. Available at <https://www.anses.fr/en/system/files/SUBCHIM2016SA0133EN.pdf>
- Attarchi, M.S., Ashouri, M., Labbafinejad, Y. & Mohammadi, S., ‘Assessment of time to pregnancy and spontaneous abortion status following occupational exposure to organic solvents mixture’, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, Vol. 85, No 3, 2012, pp. 295-303.
- Birnbaum, L., ‘Endocrine disruption’, presentation at European Commission conference *Endocrine Disruptors: Current challenges in science and policy Brussels*, June 2012. Available at http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/endocrine_presentations.zip
- Boggia, B., Carbone, U., Farinara, E., *et al.*, ‘Effects of working posture and exposure to traffic pollutants on sperm quality’, *Journal of Endocrinology Investigation*, Vol. 32, No 5, 2009, pp. 430-434.
- Boivin, J., Griffiths, E. & Venetis, C.A., ‘Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies’, *British Medical Journal*, 342, 2011, d223.
- Brouwers, M.M., van Tongeren, M., Hirst, A., Bretveld, R.W. & Roeleveld, N., ‘Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix’, *Occupational and Environmental Medicine*, Vol. 66, 2009, pp. 607-614.
- Brown-Woodman, P.D., Webster, W.S., Picker, K. & Huq, F., ‘In vitro assessment of individual and interactive effects of aromatic hydrocarbons on embryonic development of the rat’, *Reproductive Toxicology*, Vol. 8, 1994, pp. 121-135.
- Chapin, R.E. & Sloane, R.A., ‘Reproductive assessment by continuous breeding evolving study design and summaries of ninety studies’, *Environmental Health Perspectives*, Vol. 105, Suppl. 1, 1997, pp. 199–395.
- Conference Proceedings, EU Conference on endocrine disruptors: Current challenges in science and policy, Brussels June 2012. Retrieved 28 August 2012, from: <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/index.htm>.
- Cullinan, P., Acquilla, S. & Dhara, V., ‘Long term morbidity in survivors of the 1984 Bhopal gas leak’, *National Medical Journal of India*, Vol. 9, 1996, pp. 5-10.
- Czerczak S., ‘Zasady ustalania wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń chemicznych czynników szkodliwych w środowisku pracy’ [Rules for determining the maximum permissible concentrations of harmful chemical agents in the workplace], *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*, Vol. 4, No 42, 2004, pp. 5-18.
- De Fleurian, G., Perrin, J., Ecochard, R., Dantony, E., Lanteaume, A., Achard, V., Grillo, J.M., Guichaoua, M.R., Botta, A. & Sari-Minodier, I., Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality, *Journal of Andrology* 30, 2009. pp.566-79. doi: 10.2164/jandrol.108.005918. Epub 2009 Feb 19.
- Drozdowsky, S.L. & Whittaker, S.G., ‘Workplace hazards to reproduction and development: a resource for workers, employers, health care providers, and health & safety personnel’, *Safety and Health Assessment and Research for Prevention SHARP*, technical report No. 21-3-1999, 1999, pp. 1-7.

- Du Plessis, S.S. & Agarwal, A., 'Environmental insults on spermatogenesis', in Racowsky, C., Schlegel, P.N., Fauser, B.C. and Carrell, D.T., *Biennial reviews of infertility*, Vol. 2, Springer, 2011, pp. 133-154.
- ECHA – European Chemicals Agency, Guidance on the application of the CLP Criteria. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures. ECHA-12-G-14-EN, version 4.0, 2013b.
- ECHA – European Chemicals Agency, Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.7a: Endpoint specific guidance, version 4.1, 2015.
- EU-OSHA – European Agency for Safety and Health at Work, Exploratory survey of occupational exposure limits for carcinogens, mutagens and reprotoxic substances at EU Member State levels, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2009a. Available at: <https://osha.europa.eu/en/publications/reports/548OELs>
- EU-OSHA — European Agency for Safety and Health at Work, *Risk assessment for biological agents*. E-fact 53, 2010, pp. 1-14. Available at: <https://osha.europa.eu/es/tools-and-publications/publications/e-facts/efact53/view>
- EU-OSHA – European Agency for Safety and Health at Work, Workplace risks affecting reproduction: from knowledge to action, seminar online summary of workshop held in Paris, January 2014. Retrieved 21 July 2014 from: <https://osha.europa.eu/en/seminars/workplace-risks-affecting-reproduction-from-knowledge-to-action>
- European Commission, Report from the Commission on the implementation of Council Directive 92/85/EEC of 19 October 1992 on the introduction of measures to encourage improvements in the health and safety at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding, COM/99/ 0100 final, Brussels, 1999.
- European Commission, Communication from the Commission on the guidelines on the assessment of the chemical, physical and biological agents and industrial processes considered hazardous for the safety or health of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding (Council Directive 92/85/EEC), Communication from the Commission, COM(2000) 466 final/2, Brussels, 2000.
- European Commission, 2008, Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council of 3 October 2008 amending Council Directive 92/85/EEC on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or who are breastfeeding COM (2008) 637 final, 2008/0193 (COD). Available at <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52008PC0637>
- European Commission, 'Commission recommendation of 18 October on the definition of nanomaterial (2011/696/EU)', *Official Journal of the European Union*, L 275, 2011, pp. 38-40.
- European Commission, 2011, Fourth Report on the implementation of the 'Community Strategy for Endocrine disruptors' a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706), Commission Staff Working Paper, SEC(2011) 1001 final, 10.08.2011.
- European Commission, Press release 15.06.2016, *Commission presents scientific criteria to identify endocrine disruptors in the pesticides and biocides areas*. Available at http://europa.eu/rapid/press-release_IP-16-2152_en.htm
- European Commission, 2016. Executive summary of the impact assessment SWD(2016) 212 final; Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. COM(2016) 350 final. Available at http://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/policy/index_en.htm
- European Council, Council Directive 92/85/EEC of 19 October 1992 on the introduction of measures to encourage improvements in the safety and health at work of pregnant workers and workers who have recently given birth or are breastfeeding (tenth individual Directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/EEC).

- European Council, 1996, Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionizing radiation.
- Evans, T.J., 'Endocrine disruptors', in Gupta, R.C. (ed.), *Reproductive and developmental toxicity*, Elsevier Inc., London, Burlington, MA, San Diego, CA, 2011, pp. 874-875.
- Fairhurst, S., 'The uncertainty factor in the setting of occupational exposure standards', *Annals of Occupational Hygiene*, Vol. 39, 1995, pp. 375-385.
- Feveile, H., Schmidt, L., Hannerz, H. & Hougaard, K.S., 'Industrial differences in female fertility treatment rates – a new approach to assess differences related to occupation?', *Scandinavian Journal of Public Health*, Vol. 39, No 2, 2011, pp. 164-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239478>
- Gould, J.C., Kasichayanula, S., Shepperly, D.C. & Boulton D.W., 'Use of low-dose clinical pharmacodynamic and pharmacokinetic data to establish an occupational exposure limit for dapagliflozin, a potent inhibitor of the renal sodium glucose co-transporter 2', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013, pii: S0273-2300(13)00104-9.
- Greenberg, G.N., Cohen, B.A., Frazier, L.M. & DeHart, R.L., 'Noise, ultrasound, and vibration', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 401-414.
- Gromiec, J.P. & Czerczak, S., 'Kryteria Oceny Narażenia na Substancje Chemiczne w Polsce i na Świecie – Procedury Ustalania i Stosowania [Polish and worldwide criteria for assessing exposure to chemicals: procedures and applications]', *Medycyna Pracy*, Vol. 53, No 1, 2002, pp. 53-59.
- Guignon, N. & Sandret, N., 'Les expositions aux produits mutagènes et reprotoxiques', *DARES – Premières Synthèses Informations*, No. 32.1, 2005.
- Gulati, K. & Ray, A. 'Stress: its impact on reproductive and developmental toxicity', Gupta, R.C. (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicity*, Elsevier Inc., London, Burlington, MA, San Diego, CA, 2011, pp. 825-834
- Hage, M.L., 'Disinfectants', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 257-275.
- Hage, M.L., 'Working hours, shift rotation, and shift duration', Frazier, L.M., Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York. 1998, pp. 506-512.
- Hass, U., & Filinska, M., 'Effekter på hjernens udvikling og funktion efter udsættelse for kemiske stoffer med hormonlignende virkninger [Effects on brain development and function after exposure to chemicals with hormone-like effects]', *Miljø og Sundhed*, vol. 23, 2003, pp. 12-19.
- Hass, U., Herrmann, S.S., Jacobsen, P.R., Jensen, B.H., Petersen, A., Poulsen, M.E., Taxvig, C., Vinggaard, A.M., Boberg, J., Christiansen, S., Clemmensen, L.H. & Axelstad, M., 'Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides', *Reproductive Toxicology*, Vol. 34, No 2, 2012, pp. 261-274.
- Hass, U., Scholze, M., Christiansen, S., Dalgaard, M., Vinggaard, A.M., Axelstad, M., Metzdorff, S.B. & Kortenkamp, A., 'Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 115, Suppl. 1, 2007, pp. 122-128.
- Health Council of the Netherlands, 'Advisory reports on healthy working conditions', undated. Retrieved 29 July 2014 from: <http://www.gezondheidsraad.nl/en/search/results/evaluation%20of%20effects%20on%20reproduction>
- Hjollund, N.H., Kold, J.T., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Kolstad, H.A., Andersson, A.M., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E. & Olsen, J., 'Job strain and time to pregnancy', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol. 24, 1998, pp. 344-350.

- Hjollund, N.H., Jensen, T.K., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Andersson, A.M., Kolstad, H.A., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E. & Olsen, J., 'Distress and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners', *Fertility and Sterility*, Vol. 72, 1999, pp. 47-53.
- Hjollund, N.H., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Giwercman, A. & Olsen, J., 'Job strain and male fertility', *Epidemiology*, Vol. 15, 2004a, pp. 114-117.
- Hjollund, N.H., Bonde, J.P., Henriksen, T.B., Giwercman, A. & Olsen, J., 'Reproductive effects of male psychologic stress', *Epidemiology*, Vol. 15, 2004b, pp. 21-27.
- Hjollund, N.H., Bonde, J.P., Jensen, T.K., Henriksen, T.B., Andersson, A.M., Kolstad, H.A., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E., & Olsen, J., 'Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol. 26, 2000a, pp. 187-192.
- Hougaard, K.S., 'Effekter af stress i fostertilværelsen [Effects of stress on foetal stage]', *Miljø og Sundhed*, Suppl. 4, 2004, pp. 14-24.
- Hougaard, K.S., *Neurobehavioral Teratology of maternal stress in combination with chemical exposure in rats*, PhD thesis, Institute of Occupational Health, 2003, Copenhagen
- Hougaard, K.S., *Reproduction Injuries and pregnancy complications — Note to Working Environment Authority*, strategy project 2010, unpublished, 2005
- Hougaard, K.S., *Reproduction Injuries and pregnancy complications — Update to note to Working Environment Authority strategy project*, unpublished, 2010
- Hougaard, K.S. & Lund, S.P., Helbredseffekter af støj i arbejdsmiljøet [Health effects of noise in the working environment], AMI Documentation 13, Copenhagen, 2004.
- Hougaard, K.S., Jackson, P., Jensen, K.A., Sloth, J.J., Loschner, K., Larsen, E.H., Birkedal, R.K., Vibenholt, A., Boisen, A.M., Wallin, H. & Vogel, U., 'Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice', *Particle and Fibre Toxicology*, Vol. 7, No 16, 2010, p. 16.
- Hougaard, K.S., Hannerz, H., Feveile, H. & Bonde, J.P., 'Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry', *Reproductive Toxicology*, Vol. 27, 2009, pp. 186-189.
- Iavicoli, I., Fontana, I. & Bergamaschi, A., 'The effects of metals as endocrine disruptors', *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, Vol. 12, No 3, 2009, pp. 206-223.
- IGHRC – Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals, *Chemical mixtures: a framework for assessing risks to human health*, undated. Available at: <http://ieh.cranfield.ac.uk/ighrc/publications1.html>
- Jensen, T.K., Bonde, J.P. & Joffe, M., 'The influence of occupational exposure on male reproductive function', *Occupational Medicine (London)*, Vol. 56, No 8, 2006, pp. 544-553.
- Jørgensen, N., Vierula, M., Jacobsen, R., Pukkala, E., Perheentupa, A., Virtanen, H.E., Skakkebaek, N.E. & Toppari, J., 'Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men', *International Journal of Andrology*, Vol. 34, 2011, pp. e37–e48.
- Karasek, R. & Theorell, T., *Healthy work: stress productivity and the reconstruction of working life*, Basic Books, New York, 1990.
- Kay, H.H., 'Electromagnetic fields', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 391-400.
- Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F. & Rosivatz, E., *State of the art assessment of endocrine disruptors*, 2011. Available at: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/sota_edc_final_report.pdf

- Krüger, D., Louhevaara, V., Nielsen, J. & Schneider, T., 'Risk assessment and preventive strategies in professional cleaning', *Werkstattberichte Wissenschaft + Technik*, Wirtschaftsverlag NW, No 13, Hamburg, 1997.
- Larsen, P.B., 'Børn og ufødtes udsættelse og følsomhed over for kemiske stoffer [Exposure of children and the unborn and sensitivity to chemicals]', *Miljø og Sundhed*, Vol. 17, 2001, pp. 8-11.
- Lawson, C.C., Grajewski, B., Daston, G.P., Frazier, L.M., Lynch, D., McDiarmid, M., Muroso, E., Perreault, S.D., Robbins, W.A., Ryan, M.A., Shelby, M. & Whelan, E.A., 'Workgroup report: implementing a national occupational reproductive research agenda – decade one and beyond', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 114, No 3, 2006, pp. 435-441.
- Lawson, C.C., Schnorr, T.M., Daston, G.P., Grajewski, B., Marcus, M., McDiarmid, M., Muroso, E., Perreault, S.D., Schrader, S.M. & Shelby, M., 'An occupational reproductive research agenda for the third millennium', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 111, No 4, 2003, pp. 584-592.
- Levine, R.J., Mathew, R.M., Chenault, C.B., Brown, M.H., Hurtt, M.E., Bentley, K.S., Mohr, K.L. & Working, P.K., 'Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter', *New England Journal of Medicine* 323, 1990, pp.12-16.
- Li, D., Zhou, Z., Qing, D., He, Y., Wu, T., Miao, M., Wang, J., Wenig, X., Ferber, J.R., Herrinton, L.J., Zhu, Q., Gao, E., Checkoway, H. & Yuan, W., 'Occupational exposure to bisphenol A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction', *Human Reproduction*, Vol. 25, 2010, pp. 519-527.
- Lobel, M., 'Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes', *Journal of Behavioral Medicine*, Vol. 17, 1994, pp. 225-272.
- Mantovani, A. & Baldi, F., 'Emerging aspects – endocrine disrupters aggregate exposure in living environment and workplace', 2010. Retrieved 12 August 2015 from: <http://www.iss.it/binary/inte/cont/ENG.pdf>
- Metzdorff, S.B., Dalgaard, M., Christiansen, S., Axelstad, M., Hass, U., Kiersgaard, M.K., Scholze, M., Kortenkamp, A. & Vinggaard, A.M., 'Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures', *Toxicological Sciences*, Vol. 98, No 1, 2007, pp. 87-98.
- Milieu Ltd & Risk and Policy Analysts Ltd (RPA), Final Report, Analysis at EU-level of health, socioeconomic and environmental impacts in connection with possible amendment to Directive 2004/37/EC (carcinogens and mutagens at work) to extend the scope to include category 1A and 1B reprotoxic substances, funded by the European Commission and the DG EMPL as a Study Service Contract, 2013.
- Mnif, W., Hassine, A.I.H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O. & Roig, B., 'Effect of endocrine disruptor pesticides: a review', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 8, 2011, pp. 2265-2303.
- Mozurkewich, E.L., Luke, B., Avni, M. & Wolf, F.M., 'Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis', *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 95, 2000, pp. 623-635.
- Mutambudzi, M., Meyer, J.D., Warren, N. & Reisine, S., 'Effects of psychosocial characteristics of work on pregnancy outcomes: a critical review', *Women Health*, Vol. 51, 2011, pp. 279-297.
- National Board of Health (Sundhedsstyrelsen), Malformation Register 1994-2006 – New figures from the Health Protection Agency, Denmark, 2007, 11 (13), pp. 1-13.
- Nesbitt, T., 'Ergonomic exposures', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 431-464.
- NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health (USA), *The effect of workplace hazards on female reproductive health*, DHSS (NIOSH) Publication No 99-104, 1999, p. 5. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/99-104/pdfs/99-104.pdf>

- NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health (USA), *Current intelligence bulletin 63: occupational exposure to titanium dioxide*, NIOSH Publication No 2011-160, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf>.
- NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health (USA), [Workplace Solutions. No-nose Saddles for Preventing Genital Numbness and Sexual Dysfunction from Occupational Bicycling](http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-131/pdfs/2009-131.pdf). Available at <http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2009-131/pdfs/2009-131.pdf>
- Office of Technology Assessment, *Reproductive health hazards in the workplace*, OTA-BA-266, US Congress, US Government Printing Office, Washington DC, December 1985.
- Paarlberg, K.M., Vingerhoets, A.J., Passchier, J., Dekker, G.A. & Van Geijn, H.P., 'Psychosocial factors and pregnancy outcome: a review with emphasis on methodological issues', *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 39, 1995, pp. 563-595.
- Peters, P., Miller, R.K. & McElhatton, P.R., 'Occupational, industrial, and environmental agents', in Schaefer, C., Peters, P. & Miller, R.K. (eds), *Drugs during pregnancy and lactation*, Academic Press, 2007.
- Rider, C.V., Wilson, V.S., Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Furr, J.R., Lambright, C.R. & Grey Jr., L.E., 'Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development', *Toxicology and Pathology*, Vol. 37, No 1, 2009, pp. 100-113.
- Riipinen, A., Sallmén, M., Taskinen, H., Koskinen, A. & Lindbohm, M.L., 'Pregnancy outcomes among daycare employees in Finland', *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, Vol. 36, No 3, 2010, pp. 222-230.
- Rissman, E.F. & Adli, M., Minireview: transgenerational epigenetic inheritance: focus on endocrine disrupting compounds, *Endocrinology*, Vol. 155, No 8, 2014, pp. 2770-2780.
- Ritz, C., Ruminski, W., Hougaard, K.S., Wallin, H., Vogel, U. & Yauk, C.L., 'Germline mutation rates in mice following in utero exposure to diesel exhaust particles by maternal inhalation', *Mutation Research*, Vol. 712, 2011, pp. 55-58.
- Rubio, A.A.C., Valdés, J.M.R., Lareo, A.C., Merino, R.G. & Cencillo, F.R., 'Riesgo químico laboral: Elementos para un diagnóstico en España', *Revista Española de Salud Pública*, Vol. 79, 2005, pp. 283-295.
- Sánchez-Peña L.C., Reyes B.E, López-Carrillo L., Recio R., Morán-Martínez J., Cebrián M.E. & Quintanilla-Vega B., 'Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers', *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 196, No 1, 2004, pp. 108-113.
- Sanders, K.A. & Bruce, N.W., 'Psychosocial stress and the menstrual cycle'. *Journal of Biosocial Science*, Vol. 31, 1999, pp. 393-402.
- Sas, M. & Szöllösi, J., 'Impaired spermiogenesis as a common finding among professional drivers', *Archives of Andrology*, Vol. 3, 1979, pp.57-60.
- SCOEL – Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, *Methodology for the derivation of occupational exposure limits: key documentation (version 7)*, European Commission, Brussels, 2013, pp. 1-39.
- Sharpe, R.M. & Irvine, D.S., 'How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health?', *British Medical Journal*, 2004, 328 (7437), pp. 447-451.
- Silva, E., Rajapakse, N. & Kortenkamp, A., 'Something from "nothing" – eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects', *Environmental Science and Technology*, Vol. 36, No 8, 2002, pp. 1751-1756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11993873>
- Storgaard, L. & Bonde, J.P., 'Endocrine disrupters and semen quality', *Environment and Health*, Vol. 21, 2003, pp. 9-15.

- Suruda, A.J., 'Radiation', in Frazier, L.M. & Hage, M.L. (eds), *Reproductive hazards of the workplace*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, pp. 367-390.
- Swan, S.H., Main, K.M., Liu, F., Stewart, S.L., Kruse, R.L., Calafat, A.M., Mao, C.S., Redmon, J.B., Ternand, C.L., Sullivan, S. & Teague, J.L., 'Decrease in anogenital distance among male infant with prenatal phthalate exposure', *Environmental Health Perspectives*, Vol. 113, No 8, 2005, pp. 1056-1061.
- Talge, N.M., Neal, C. & Glover, V., 'Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?', *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, Vol. 48, 2007, pp. 245-261.
- Taskinen, H.K., Kyyrönen, P., Sallmen, M., Virtanen, S.V., Liukkonen, T.A., Huida, O., Lindbohm, M.L. & Anttila, A., 'Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde', *American Journal of Industrial Medicine*, Vol. 36, No 1, 1999, pp. 206-212.
- Taskinen, H., Lindbohm, M.-L. & Sallmén, M., 'Occupational exposure to chemicals and reproductive health', Gupta, R.C. (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicity*, Elsevier Inc., London, Burlington, MA, San Diego, CA, 2011, pp. 949-955.
- Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, Jr., D.R., Lee, D.-H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T. & Myers, J.P., 'Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses', *Endocrine Reviews*, June 2012, 33(3), pp. 378-455.
- Vogel, L., *Reproductive hazards, prevention and equality*, lecture at a seminar on chemical substances at work: facing up to the challenges, 2009. Retrieved 12 November 2016 from: <https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/seminars/chemical-substances-at-work-facing-up-to-the-challenges>
- Vulimiri, S.V., Pratt, M.M., Kulkarni, S., Beedanagari, S. & Mahadevan, B., 'Reproductive and developmental toxicology: toxic solvents and gases', in Gupta, R.C. (ed.), *Reproductive and developmental toxicity*, Elsevier Inc., 2011, pp. 303-315.
- Wergeland, E., Strand, K. & Bjerkedal, T., 'Smoking in pregnancy: a way to cope with excessive workload', *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, Vol. 14, 1996, pp. 21-28.
- Wisborg, K., Barklin, A., Hedegaard, M. & Henriksen, T.B., 'Psychological stress during pregnancy and stillbirth: prospective study', *British journal of obstetrics and gynaecology*, Vol. 115, 2008, pp. 882-885.
- WHO, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 'Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors', Damstra, T., Barlow, S., Bergman, A., Kavlock, R., Van Der Kraak, G. (eds.), 2002. Available at http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/

10 Lectures complémentaires

Feveile, H., Schmidt, L., Hannerz, H. & Hougaard, K.S., 'Industrial differences in female fertility treatment rates – a new approach to assess differences related to occupation?', *Scandinavian Journal of Public Health*, Vol. 39, No 2, 2011, pp. 164-171.

11 Annexes

11.1 Glossaire

Distance ano-génitale: La distance séparant l'anus des organes génitaux, de la base du pénis ou du vagin. On estime que cet indicateur est significatif du point de vue médical pour différentes raisons, tant chez l'homme que chez les animaux. Elle est régie par la dihydrotestostérone, qui peut être perturbée par les perturbateurs endocriniens.

Facteur de confusion: Une variable liée à la fois à l'exposition et au résultat étudié. Le fait de ne pas tenir compte des facteurs de confusion peut provoquer des estimations incorrectes.

Congénital: Présent à la naissance.

ADN: Acide désoxyribonucléique, une molécule qui encode les instructions génétiques guidant le développement et le fonctionnement de tous les organismes vivants connus et de nombreux virus.

Critère d'évaluation (ou «effet»): La réaction biologique particulière faisant l'objet d'une mesure.

Embryon/fœtus: Le stade embryonnaire commence à environ 3 semaines et dure jusqu'à la 8^e ou la 9^e semaine. Le stade fœtal va de 8 semaines à la naissance. .

Épidémiologie: L'étude de la répartition des maladies et de leurs précurseurs au sein des populations humaines.

Modifications épigénétiques: Modifications de l'expression d'un gène causées par la «désactivation» ou la «réactivation» de certaines paires de bases dans l'ADN ou dans l'acide ribonucléique (ARN) sous l'effet de réactions chimiques.

Œstrogène: Toute substance naturelle ou artificielle induisant une activité œstrogène; plus spécifiquement les hormones œstrogènes œstradiol et œstrone produites par les ovaires; les hormones sexuelles féminines.

Gamète: Une cellule germinale masculine ou féminine à maturité (spermatozoïde ou ovule).

Gamétogénèse: Production de cellules germinales (les cellules reproductrices masculines et féminines, spermatozoïdes ou ovules).

Gestation: Période de développement intra-utérin, de la conception à la naissance.

Gonadotoxique: Toxique pour les organes sexuels.

Stérilité: Incapacité à produire des enfants nés vivants.

Retard de la croissance intra-utérine: Croissance insuffisante du bébé dans l'utérus.

In vitro: En dehors de l'organisme vivant ou dans un environnement artificiel.

In vivo: À l'intérieur de l'organisme vivant.

Implantation: Le processus par lequel un ovule fécondé, une fois arrivé dans l'utérus, creuse la paroi de l'utérus et s'y fixe solidement. Une implantation réussie est essentielle au développement futur de l'embryon/du fœtus, et on la considère parfois comme le véritable moment de la conception.

Trouble métabolique: Défaut congénital du métabolisme (ensemble de transformations chimiques indispensables à la vie à l'intérieur des cellules).

Parturition: Travail et accouchement.

Période postpartum ou postnatale: La période d'environ six semaines commençant immédiatement après la naissance d'un enfant.

Activité: En pharmacologie, on entend par «activité» la puissance d'un médicament exprimée par la quantité requise pour produire un effet d'une intensité donnée. Un médicament hautement actif (par exemple la morphine, l'alprazolam ou la chlorpromazine) provoque une réaction plus importante à faible concentration, tandis qu'un médicament faiblement actif (ibuprofène, acide acétylsalicylique) provoque une faible réaction à faible concentration.

Tératogène/tératogénèse: Un agent qui perturbe le développement de l'embryon ou du fœtus. Un agent chimique ou physique provoquant des défauts physiques chez la descendance.

Testostérone: Une hormone sécrétée par les testicules qui stimule le développement des caractéristiques masculines.

Danger pour la santé génésique: Un agent chimique, physique ou biologique qui provoque des troubles de la reproduction chez les adultes et des troubles du développement ou le décès de l'embryon, du fœtus ou de l'enfant (Hage).

Sénescence: Vieillesse biologique.

Xénobiotique: Une substance chimique étrangère présente dans un organisme mais qui n'est pas produite naturellement par cet organisme et qui ne s'y trouve normalement pas.

11.2 Liste des abréviations

BPA: bisphénol A

CLP: classification, étiquetage et emballage (classification, labelling and packaging) des substances et mélanges

CMR: cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction

PED: particule d'échappement du diesel

ADN: acide désoxyribonucléique

DNEL: dose dérivée sans effet (derived no-effect level)

CPE: composé perturbateur endocrinien, ou produit chimique perturbateur du système endocrinien

NPA: nanoparticule artificielle

EU-OSHA: Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail

FIOH: Institut finlandais pour la santé au travail

OIT: Organisation internationale du travail

TEM: tableau d'exposition par métier

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health, l'Institut national pour la sécurité et la santé au travail (États-Unis)

NMP: N-méthyl-2-pyrrolidone

MP: maladie professionnelle

OCDE: Organisation de coopération et de développement économiques

LEP: limite d'exposition professionnelle

SST: sécurité et santé au travail

HAP: hydrocarbures aromatiques polycycliques

PCB: polychlorobiphényle

EPI: Équipement de protection individuelle

ppm: partie par million

REACH: Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)

CSLEP Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle

PME: petites et moyennes entreprises

11.3 Informations complémentaires fournies en annexe du rapport

- Substances classées comme toxiques pour la reproduction au titre du règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP, version consolidée du 1^{er} décembre 2013).
- Liste d'agents chimiques assortis de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et classés comme «reprotoxiques» selon le règlement CLP.
- Les LEP polonaises pour substances à notation «Ft».
- Liste de substances reprotoxiques incluses dans la liste de substances candidates (en date du 23 juillet 2014).

L'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail (EU-OSHA) contribue à faire de l'Europe un lieu de travail plus sûr, plus sain et plus productif. L'Agence mène des activités de recherche et de développement, diffuse des informations fiables, équilibrées et impartiales en matière de sécurité et de santé, et organise des campagnes d'information à l'échelle européenne. Créée par l'Union européenne en 1994 et établie à Bilbao, en Espagne, l'Agence réunit des représentants de la Commission européenne, des gouvernements des États membres, des organisations d'employeurs et de travailleurs, ainsi que des experts réputés des États membres de l'UE et au-delà.

Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail

Santiago de Compostela, 12 5^e étage

48003 Bilbao, Espagne

Tél. +34 944358400

Fax +34 944358401

Courriel: information@osha.europa.eu

<http://osha.europa.eu>



Publications Office