

Endocrine disruptors and effects on reproduction DEMETER: a support tool for occupational risks assessment

ISSA Symposium 1 June 2016

Stéphane Malard – Medical Studies and Assistance Division, INRS, Paris

Our job:
making yours safer

www.inrs.fr

A few words about endocrine disruptors

What are we talking about ?

- **The definition of ED is still the subject of debate** at international level

“An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations” OMS, 2002.

- **All substances with endocrine activity may not be endocrine disruptors:** regulatory mechanisms allow the body to correct certain hormonal changes.
- **All substances toxic to reproduction are not necessarily endocrine disruptors:** some substances have a direct toxic effect on the reproductive organs but do not interact with the endocrine system.

An occupational health issue

- Eds often associated with **environmental issues** or concerns about **public health** and about certain **consumer products** (medicines, food, cosmetics, etc.).
- **Occupational exposures should not be neglected** and may be related to:
 - the use of certain **raw materials** (plasticisers, solvents, etc.),
 - the manufacture or use of **products containing Eds** (paints, glues, varnishes, etc.),
 - the presence of **waste or byproducts** emitted by certain processes (dioxins, etc.).

Various mechanisms of action

- Endocrine disruptors can:
 - **Mimic** the action of a hormone: agonist effect
 - **Block** the action of a hormone by preventing it from acting on its target cells: antagonist effect
 - **Disrupt production, transportation, supply or control of a hormone or its receptor**

Potential effects on reproduction

- **Effects on the male reproductive system**

- decline in sperm quality
- congenital malformations of the urogenital tract (hypospadias, cryptorchidism)
- decline in testosterone production

- **Effects on the female reproductive system**

- endometriosis
- precocious puberty
- ovarian abnormalities

- **Other developmental abnormalities**

- Neurological development
- behavioral disorders
- Etc.

And risk assessment ...

- **Identification of endocrine disruptors**

- Lack of shared definitions and specific labelling

- **Complex hazard assessment**

- Varied effects
- Special action of EDs
- Need to distinguish between the notions of endocrine activity and endocrine disrupting effects
- Concept of susceptibility period
- Low-dose effects
- Non-monotonic dose-response relationships
- Delayed effects/Transgenerational effects
- Cocktail effect

- **Occupational exposure data sometimes limited**

A real need in terms of risk assessment support tools

DEMETER: a support tool for occupational risks assessment

What is it about?



The image shows the cover of a brochure titled 'DEMETER' with a molecular structure icon. It features the INRS logo (Institut National de Recherche et de Sécurité) and the title 'Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction'. The text describes the guide's purpose for occupational physicians and mentions it contains 40 sheets. The website 'www.inrs.fr/demeter' and contact email 'demeter@inrs.fr' are provided. Three circular images at the bottom show a doctor, a newborn baby, and a woman holding a child.

DEMETER

Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction

Le guide Demeter est destiné aux médecins, en particulier aux médecins du travail, afin de les aider à évaluer le risque pour la reproduction lors d'expositions d'hommes ou de femmes à des produits chimiques en milieu professionnel.

Demeter contient des fiches synthétisant l'état des connaissances sur la reprotoxicité.

www.inrs.fr/demeter

Contact : demeter@inrs.fr

Provides toxicological data on nearly 150 substances.

Helps the occupational physician to assess the risk, depending on the exposure period (before conception, during pregnancy or breastfeeding).

Provides recommendations.

Nearly 40 sheets published or under validation for endocrine disruptors (phthalates, parabens, bisphenol A, etc.)

Working group

- **Created in 2006 at the initiative of INRS:** Dr. Dominique Lafon
- **Coordination:** Dr. Stéphane Malard (INRS)
- **Secretariat:** Cyndie Jacquin-Brisbart (INRS)
- **Bibliographical strategy:** Annie Bijaoui (INRS)
- **Literature monitoring:** Myriam Bouslama (INRS), Dominique Oberson-Geneste (consultant in toxicology)
- **Editing:** Dominique Oberson-Geneste / Philippe Gripon (occupational physician)
- **Multidisciplinary scientific committee (doctors, pharmacists, toxicologists):**
 - Claire Beausoleil (ANSES)
 - Michèle Bisson (INERIS)
 - Elisabeth Elefant (CRAT)
 - Bernard Fontaine, Virginie Dieu (Occupational health center - Lille)
 - Robert Garnier, Jérôme Langrand (Poison control center - Paris)
 - Jeanne Stadler (consultant in toxicology)
 - Florence Pillière, Myriam Bouslama, Anne-Marie Saillenfait (INRS)

Access to Demeter on INRS website



The screenshot shows the INRS website header with the logo and the text "Santé et sécurité au travail". A search bar is located in the top right corner. Below the header, a navigation menu contains several items, with "Publications et outils" circled in black. A large blue arrow points from the top of the slide down to this menu item. The main content area features a banner for the "COLLOQUE INRS/AISS 2016" with the title "3 journées consacrées aux perturbateurs endocriniens". Below the title, there is a short paragraph about the event. At the bottom of the banner, there is a pagination control showing numbers 1 through 5, with "3" highlighted, and a link to "Toutes les actualités".

inrs Santé et sécurité au travail

Rechercher s... OK

INRS | Actualités | Démarches de prévention | Risques | Métiers et secteurs d'activité | Services aux entreprises | **Publications et outils**

COLLOQUE INRS/AISS 2016

3 journées consacrées aux perturbateurs endocriniens

Les inscriptions sont ouvertes pour le colloque international consacré aux perturbateurs endocriniens et substances sensibilisantes. L'événement aura lieu à Paris du 1er au 3 juin 2016.

< 1 2 **3** 4 5 > || > Toutes les actualités

ET AUSSI...

Access to DEMETER



inrs Santé et sécurité au travail

Rechercher sur le site... OK

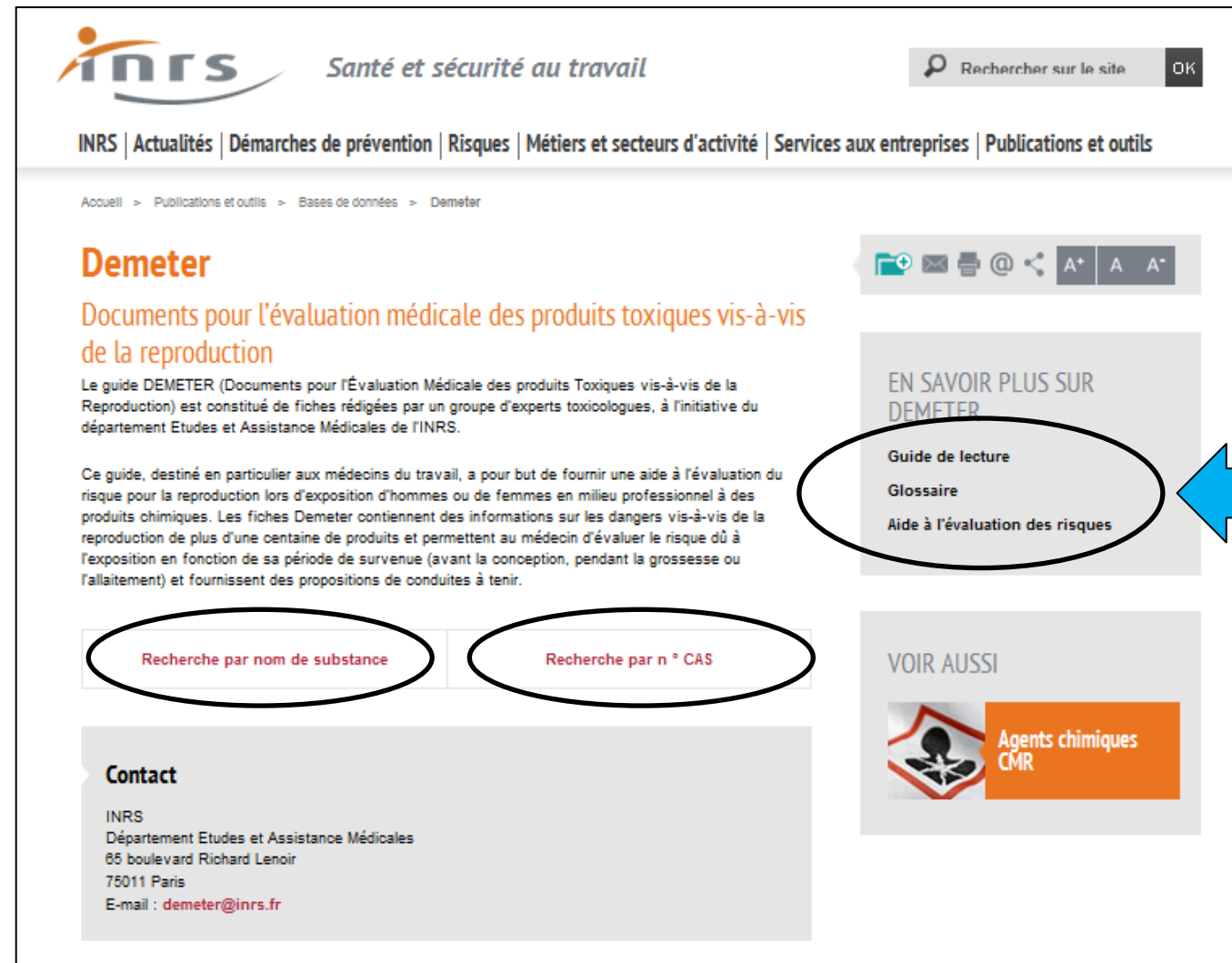
INRS | Actualités | Démarches de prévention | Risques | Métiers et secteurs d'activité | Services aux entreprises | **Publications et outils**

Accueil > Publications et outils

Publications et outils

- Affiches et autocollants
- Brochures et dépliants
- Outils (feuilles de calcul, logiciels...)
- Vidéos (films et animations)
- Bases de données
 - Tableaux des maladies professionnelles
 - Biotox
 - Fiches toxicologiques
 - Métropol - Métrologie des polluants
 - Solvants
 - Eficatt
 - Déméter**
 - Toutes les bases de données
- Revues et bulletins
 - Hygiène et sécurité au travail - HST
 - Références en santé au travail - RST
 - Travail & Sécurité - TS
 - Lettre d'information électronique
 - Réalité prévention
 - OSH at a Glance
 - Bulletin d'information juridique
- Toutes les publications et outils

Search engine and user guide



inrs Santé et sécurité au travail

Rechercher sur le site OK

INRS | Actualités | Démarches de prévention | Risques | Métiers et secteurs d'activité | Services aux entreprises | Publications et outils

Accueil > Publications et outils > Bases de données > Demeter

Demeter

Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction

Le guide DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction) est constitué de fiches rédigées par un groupe d'experts toxicologues, à l'initiative du département Etudes et Assistance Médicales de l'INRS.

Ce guide, destiné en particulier aux médecins du travail, a pour but de fournir une aide à l'évaluation du risque pour la reproduction lors d'exposition d'hommes ou de femmes en milieu professionnel à des produits chimiques. Les fiches Demeter contiennent des informations sur les dangers vis-à-vis de la reproduction de plus d'une centaine de produits et permettent au médecin d'évaluer le risque dû à l'exposition en fonction de sa période de survenue (avant la conception, pendant la grossesse ou l'allaitement) et fournissent des propositions de conduites à tenir.

Recherche par nom de substance Recherche par n° CAS


Contact

INRS
Département Etudes et Assistance Médicales
85 boulevard Richard Lenoir
75011 Paris
E-mail : demeter@inrs.fr

EN SAVOIR PLUS SUR DEMETER

- Guide de lecture
- Glossaire
- Aide à l'évaluation des risques

VOIR AUSSI

 Agents chimiques CMR

Two search modes

Demeter : recherche par substance

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z


SUBSTANCES	N° CAS
Acétate d'amyle	628-63-7
Acétate d'éther monobutylique de l'éthylène-glycol	112-07-2
Acétate d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol	111-15-9
Acétate d'éther monoéthylique de diéthylène-glycol	112-15-2
Acétate d'éthyle	141-78-6
Acétate d'éthylglycol	111-15-9
Acétate d'isoamyle	123-92-2
Acétate d'isobutyle	110-19-0
Acétate d'isopentyle	123-92-2

Synonyms

Demeter : recherche par n° CAS

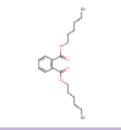
N° CAS	SUBSTANCES
50-00-0	Aldéhyde formique
57-55-6	Propylène glycol
60-29-7	Oxyde de diéthyle
64-17-5	Ethanol
67-56-1	Méthanol
67-63-0	2-Propanol
67-64-1	Acétone
67-68-5	Diméthylsulfoxyde (DMSO)
68-12-2	N,N'-Diméthylformamide

"Summary table"



INRS
Institut National de Recherche et de Santé

Octobre 2015

FICHE DEMETER <small>(Document pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)</small>		N° DEM 179
Di-n-hexylphthalate		Formule $C_{20}H_{30}O_4$ Numéro CAS 84-75-3
SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION		Famille chimique Phthalates Formule éclatée 
	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité et toxicité testiculaire
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétal et tératogène (malformation des yeux, du squelette, fentes palatines)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fortotoxicité : pas de donnée disponible Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Fortotoxicité : retard de croissance et baisse de croissance pondérale Effet sur le développement post-natal : diminution de la distance anogénitale, retard de descente des testicules et hypospadias, lésions testiculaires irréversibles
Allaitement	Pas de donnée disponible	Diminution de la distance anogénitale, non régression des mamelons (exposition prénatale + lactation)
Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet		
CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES		
Classification Mutagène	UE : non classée	
Classification Cancérogène	UE : non classée	
Classification Reproduction	IARC : non évaluée	
Valeurs limites d'exposition professionnelle	UE : toxique pour la reproduction catégorie 1B, H360FD	
	VLEP 8h : -	
Fiche DEMETER - n° DEM 179		1

Synonymes
DnHP

Names / Synonyms
1,2-Benzenedicarboxylic acid, dihexyl ester ; 1,2-Benzenedioic acid dihexyl ester ; Bis(n-hexyl) phthalate

FT INRS
 Pas de fiche


Biotox
 Pas de fiche

[Glossaire](#)

Presentation of human and animal data separately by gender and time of exposure (before conception, during the period equivalent to the 1st trimester of pregnancy in women, or the 2nd and 3rd trimester, during breastfeeding).

Colour code according to the **level of evidence of effect**.

“Regulatory data”



INRS
Institut National de Recherche et de Sécurité

Octobre 2015

FICHE DEMETER
(Document pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)

Di-n-hexylphthalate

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité et toxicité testiculaire
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Baisse de la fertilité
Période équivalente au 1 ^{er} trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : embryolétal et tératogène (malformation des yeux, du squelette, fentes palatines)
Période équivalente aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : retard de croissance et baisse de croissance pondérale
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : diminution de la distance anogénitale, retard de descente des testicules et hypospadias, lésions testiculaires irréversibles
Allaitement	Pas de donnée disponible	Diminution de la distance anogénitale, non regression des mamelons (exposition prénatale + lactation)

Légende Pas d'effet Pas d'évaluation possible Preuves limitées d'un effet Preuves suffisantes d'un effet

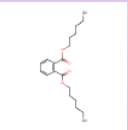
N° DEM 179

Formule
C₂₀H₃₀O₄

Numéro CAS
84-73-3

Famille chimique
Phthalates

Formule éclatée



Synonymes
DnHP

Names / Synonyms
1,2-Benzenedicarboxylic acid, dihexyl ester ; 1,2-Benzenedioic acid dihexyl ester ; Bis(n-hexyl) phthalate

FT INRS
Pas de fiche

Biotox
Pas de fiche

[Glossaire](#)

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Classification Mutagène	UE : non classée
Classification Cancérogène	UE : non classée
Classification Reproduction	UE : toxique pour la reproduction catégorie 1B, H360FD
Valeurs limites d'exposition professionnelle	VLEP 8h : -

Fiche DEMETER - n° DEM 179

1

European classification:
carcinogenicity, germ cell mutagenicity and reproductive toxicity (CLP criteria).

IARC classification.

Occupational exposure limits.

"Characteristics"

CARACTÉRISTIQUES	
Propriétés physicochimiques	<p>Forme : liquide huileux, incolore ayant une faible odeur caractéristique</p> <p>Solubilité : très peu soluble dans l'eau (0,05 mg/L), soluble dans la plupart des solvants</p> <p>Volatilité : très peu volatil (tension de vapeur : $6,67 \cdot 10^{-3}$ kPa à 25 °C)</p> <p>Données utiles pour évaluer la possibilité de passage dans le lait :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire : 334,46 • pKa : - • Liaison protéine : - • Coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}) : $\log K_{ow} = 6,30$ <p>Autre : -</p> <p>Facteur de conversion : 1 ppm = 13,7 mg/m³</p>
Toxicocinétique	<p>Voies d'exposition : cutanée et respiratoire sous forme d'aérosols ou de vapeurs</p> <p>Métabolisme : les seules données disponibles mentionnent une absorption de 18 % par voie cutanée chez le rat.</p> <p>Il est probable que le DnHP, comme les autres phtalates, soit rapidement converti en monohexylphtalate (MnHP) et n-hexanol. Après une absorption cutanée, il se distribue dans tout l'organisme, puis il est majoritairement éliminé par les urines dans les premières 24 heures. Son passage placentaire et sa présence dans le lait maternel chez la femme ne sont pas documentés.</p>
Indices biologiques d'exposition	<p>Lorsqu'il existe un biomarqueur d'exposition susceptible d'être dosé en routine par un laboratoire francophone, les indices biologiques d'exposition utilisables sont signalés dans la base Biotox, accessible par le lien positionné en 1^{ère} page. Dans le cas contraire, les indices biologiques d'exposition éventuellement publiés à l'étranger ne sont pas signalés dans Demeter.</p>

Key information on the **physico-chemical characteristics** of the substance, its **metabolism**, its **ability to cross the placenta**, its **presence in breast milk** as well as the existence of a **biological indicator of exposure** ...

"Hazards"

Références bibliographiques	Protocole
Saillenfait AM, Sabaté JP, Robert A, Rouiller-Fabre V et al. - Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone production in fetal rat testis after exposure to di-n-hexyl phthalate. <i>J Appl Toxicol.</i> 2013 ; 33 (9) : 1027-35.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 0, 5, 20, 50, 100, 125, 250, 500 et 625 mg/kg</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J12-J19</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DnHP (pureté ≥ 98 %) <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Une diminution dose-dépendante de la production <i>ex-vivo</i> à J19 de testosterone fœtale des petits mâles a été observée aux doses ≥ de 20 mg/kg/j, respectivement de 17 %, 67 % et 76 % aux doses de 20, 125 et 205 mg/kg/j. La dose de DnHP inhibant la production fœtale de testosterone de 50 % (ED₅₀) a été calculée comme étant de 67 mg/kg/j. Des lésions histologiques touchant principalement les cellules de Leydig (agregats) ont également été observées chez tous les mâles traités <i>in utero</i>, de même qu'une atrophie testiculaire.</p> <p>Les auteurs ont également observé dans les testicules une diminution dose-dépendante de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le transport du cholestérol et de la biosynthèse des hormones stéroïdes (SR-B1, StAR, P450_{sc}, 3βHSD et P450_{c17}). La dose de 5 mg/kg/j a été retenue comme étant sans effet adverse (NOAEL) sur l'expression de ces gènes.</p>
Références bibliographiques	Protocole
Aydoğan Akbab M, Barlas N - Influence of in utero di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate on fetal testicular development in rats. <i>Toxicol Lett.</i> 2015 ; 233 (2) : 125-37.	<p><i>Étude</i> : développement prénatal <i>Doses</i> : 0, 20, 100 et 500 mg/kg/j</p> <p><i>Voie d'exposition</i> : orale (gavage) <i>Modalité de traitement</i> : -</p> <p><i>Animal</i> : rat <i>Traitement pendant la période de gestation</i> : J6-J19</p> <p><i>Sexe</i> : femelle <i>BPL</i> : nd</p> <p><i>Substance</i> : DnHP <i>Méthode OCDE</i> : nd</p> <p><i>Cotation Klimisch</i> : 2</p>
	<p>Description des principaux effets observés</p> <p>Le poids des mâles a significativement diminué dans les groupes exposés à 20 et 100 mg/kg/j, ainsi que la distance anogénitale des mâles dans tous les groupes traités.</p> <p>Les dosages hormonaux ont permis d'observer, dans tous les groupes traités, une diminution de la production de testosterone et de l'hormone antimüllérienne (AMH), ainsi qu'une augmentation de l'inhibine B et de la FSH (20 et 500 mg/kg/j uniquement).</p> <p>Les analyses immuno-histologiques ont confirmé une diminution significative de l'expression de certains gènes impliqués dans la stéroïdogénèse. LOAEL de 20 mg/kg/j.</p>
Synthèse des données animales (développement)	
Le DnHP est embryolétal, fœtotoxique et tératogène. Il atteint le développement de l'appareil reproducteur des mâles par un mode d'action de type anti-androgénique.	
Autres données pertinentes	<p>Le test des comètes est positif sur cellules germinales chez le rat mâle adulte exposé <i>in utero</i> à des doses de 100 et 500 mg/kg/j, du 8^{ème} au 19^{ème} jour de gestation (Akbab MA, Undeğer U, Barlas N, Başaran N - In utero exposure to dicyclohexyl and di-n-hexyl phthalate possess genotoxic effects on testicular cells of male rats after birth in the comet and TUNEL assays. <i>Hum Exp Toxicol.</i> 2014 ; 33 (3) : 230-39).</p> <p>Les résultats sont négatifs au test utérutrophique (peu ou pas d'activité oestrogénique) et au test d'Hershberger : activité anti-androgénique <i>in vitro</i>.</p>

Details of human and animal data.

Description of experimental studies in animal protocols, Klimisch scoring to assess the quality of data, main effects, summary of results.

Other relevant data: genotoxic effects, endocrine disrupting effects, *in vitro* data.

"Comments"

COMMENTAIRES

- Chez l'humain, les effets du DnHP sur la reproduction ou le développement n'ont pas été étudiés.
- Dans une étude sur une génération chez la souris, l'administration de DnHP dans la nourriture à des doses supérieures ou égales à une dose estimée à 380-430 mg/kg/j entraîne une diminution de la fertilité des parents (les deux sexes sont affectés) et de la survie des descendants. Dans cette étude, une toxicité testiculaire a clairement été identifiée chez la souris. Chez le rat, des effets sur les testicules ont également été observés après une exposition de 4 jours par gavage (Foster PM, Thomas LV, Cook MW, Gangoli SD - Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980 ; 54 (3) : 392-98). Bien que l'unique dose testée soit particulièrement élevée (2 400 mg/kg/j), ces résultats contribuent à montrer que le testicule de rat est sensible aux effets du DnHP. L'atteinte spécifique du DnHP sur l'appareil reproducteur des mâles est confortée par les études *in vitro* qui ont permis d'identifier les cellules de Sertoli comme étant les cellules cibles de la toxicité du DnHP et par le fait que l'exposition prénatale entraîne des effets irréversibles et dose-dépendant sur le développement de l'appareil reproducteur du rat mâle (Saillénfait et al., 2009a,b).
- Les études sur le développement ont montré que le DnHP administré par voie orale à des femelles gestantes entraînait des effets embryotoxiques et tératogènes chez le rat. Il affecte également le développement de l'appareil reproducteur et de la maturation sexuelle des mâles : les petits ont présenté des malformations (hypospadias, ectopie testiculaire), des modifications histologiques des organes sexuels et des altérations de certains paramètres du développement post-natal à régulation androgénique (réduction de la distance anogénitale (DAG), retard de descente des testicules). Ces effets sont observés à partir de 125 mg/kg/j (DAG). De récents travaux chez le rat, Hammes (2012) et Saillénfait (2013), ont montré que l'exposition au DnHP au cours de la vie fœtale entraînait une diminution dose-dépendante de la production fœtale de testostérone à des doses respectives de 100 à 900 mg/kg/j, du 14^{ème} au 18^{ème} jour de gestation et de 5 à 625 mg/kg/j du 12^{ème} au 19^{ème} jour de gestation. Une troisième équipe a par ailleurs confirmé ces résultats à partir d'une dose de 20 mg/kg/j (LOAEL) administrée entre les 6^{ème} et 19^{ème} jours de gestation. (Aydoğan Akbab et al., 2015). Des approches mécanistiques impliquant des altérations de la synthèse de l'inhibine et de l'hormone antimüllérienne par les cellules de Sertoli demandent à être confirmées.

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le DnHP a été testé dans des études de bonne qualité dans plusieurs espèces. Des signaux d'alerte forts d'atteinte de la fertilité ont été détectés dans les deux sexes ainsi que des atteintes testiculaires.

Par ailleurs, il est classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, notamment en raison d'effets sur la fertilité. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. L'exposition au DnHP n'étant pas facilement quantifiable (pénétration non exclusivement respiratoire et absence d'IBE pertinent), il n'est pas possible de proposer de valeur à ne pas dépasser. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas d'effets signalés, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le DnHP a été testé selon des études de bonne qualité chez le rat. Des signaux d'alerte ont été détectés : embryofœtalité, malformations squelettique et oculaire, fœtotoxicité, atteinte

de l'appareil reproducteur des mâles de type anti-androgénique.

Par ailleurs, le DnHP a été classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, en raison notamment d'effets sur le développement fœtal. L'exposition professionnelle au DnHP est donc réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est nécessaire de substituer ce produit ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Du fait de la classification du DnHP dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance. Si une exposition devait se produire, le DnHP étant probablement présent dans le lait (du fait notamment de son coefficient de partage n-octanol/eau élevé), une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Critical look at the quality of data.

Evolution of a regulatory classification.

...

"Recommendations for the occupational physician"

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité

Le DnHP a été testé dans des études de bonne qualité dans plusieurs espèces. Des signaux d'alerte forts d'atteinte de la fertilité ont été détectés dans les deux sexes ainsi que des atteintes testiculaires.

Par ailleurs, il est classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, notamment en raison d'effets sur la fertilité. Il est donc nécessaire d'évaluer précisément les risques de pénétration dans l'organisme. Si une pénétration est possible, il est nécessaire d'évaluer le niveau d'exposition selon les règles de l'art. L'exposition au DnHP n'étant pas facilement quantifiable (pénétration non exclusivement respiratoire et absence d'IBE pertinent), il n'est pas possible de proposer de valeur à ne pas dépasser. Dans tous les cas, une recherche de substitution de cette substance est nécessaire. Les contacts cutanés seront également évités.

Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas d'effets signalés, il est conseillé d'orienter la personne vers une consultation spécialisée en lui fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse

Le DnHP a été testé selon des études de bonne qualité chez le rat. Des signaux d'alerte ont été détectés : embryolétalité, malformations squelettique et oculaire, fœtotoxicité, atteinte

de l'appareil reproducteur des mâles de type anti-androgénique.

Par ailleurs, le DnHP a été classé dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, en raison notamment d'effets sur le développement fœtal. L'exposition professionnelle au DnHP est donc réglementairement interdite pour les femmes enceintes déclarées. Il est nécessaire de substituer ce produit ou, en cas d'impossibilité, de travailler en vase clos, si des femmes en âge de procréer l'utilisent.

Si malgré tout, une exposition durant la grossesse se produisait, il serait nécessaire d'informer la personne qui prend en charge le suivi de cette grossesse. Toutes les données concernant les conditions d'exposition lui seront fournies ainsi que les données toxicologiques. Les signaux d'alerte précédemment cités lui seront signalés. La conduite à tenir sera discutée entre ce spécialiste et le médecin du travail.

Exposition durant l'allaitement

Du fait de la classification du DnHP dans la catégorie 1B des substances toxiques pour la reproduction, il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes allaitant à des postes exposant à cette substance. Si une exposition devait se produire, le DnHP étant probablement présent dans le lait (du fait notamment de son coefficient de partage n-octanol/eau élevé), une consultation auprès d'un pédiatre serait conseillée, en lui signalant cette exposition.

Recommendations according to different contexts: fertility, pregnancy and lactation.

Proposed risk management measures (substitution, exposure level not to exceed when it is relevant ...).

Toxicity class and multi-exposure situations considered.

Regulatory reminders.

Bibliographical strategy

- Detailed strategy in the user guide.
- **2 search levels:**
 - 1st level: ECHA files and ANSES chemical expertise.
 - 2nd level: all sources which may contain information about chemicals: NTP, EPA, TOXNET, REPROTOX, FURETOX, INRS, INERIS...
- The first level is systematically complemented by a 2nd level search after the date of publication of ECHA or ANSES.
- Traceability of the bibliography in the sheets.

Programming strategy for new sheets

- Data from the **literature monitoring** "Reproductive toxicity of chemicals".
- Data from the requests to INRS for **assistance**.
- **Ongoing assessment documentation** at European level.
- Evidence of the existence of **occupational exposures** (uses, tonnage, COLCHIC, etc.).
- Substance of interest through a **substitution approach**.
- etc.



Role of the occupational physician: the example of di-n-hexylphthalate

Toxicological data on Di-n-hexylphthalate

- Very low volatility but transcutaneous penetration is possible (18% absorption through the skin in rats).
- Metabolised in mono hexyl phthalate and n-hexane.
- No data concerning placental transfer and presence in breast milk but high partition coefficient octanol/water ($\log K_{ow}=6.3$).
- Classification in Europe: Reproductive Toxicity Category 1B, H360FD.
- No human data.
- **Reproductive effects in animals:**
 - decreased fertility in both sexes, testicular damage, embryoletal, teratogenic (eye and skeletal malformations, cleft palate), fetotoxic (growth delay and reduced weight gain).
 - **anti-androgenic effects:** decreased production of fetal testosterone, decrease in expression of several genes involved in the biosynthesis of steroid hormones, reduced anogenital distance, delayed descent of the testes, hypospadias, nipples/areolae retention.

Recommendations for the occupational physician in the case of di-n-hexylphthalate

In France, there is reinforced medical surveillance due to the classification of the substance.

- **Fertility:**

- Strong warning signs of impaired fertility in both sexes.
- Classification in Europe : Reproductive Toxicity Category 1B, H360FD.
- Assess the risks of penetration into the body.
- Exposure is not easily quantifiable: not only respiratory penetration and lack of biological indicator of exposure. It is impossible to provide an atmospheric threshold value to not be exceeded.
- Substitution of the substance.
- Inform employees of the potential dangers of this substance and the importance of compliance with prevention measures, including avoiding skin contact.
- Look for difficulties to conceive. Specialist consultation in case of problems.

Recommendations for the occupational physician in the case of di-n-hexylphthalate

- **Exposure during pregnancy:**

- Strong warning signs of impaired embryonic and fetal development.
- Classification in Europe : Reproductive Toxicity Category 1B, H360FD.
- In France, exposure is prohibited for pregnant women who reported their pregnancy (encourage employees to report their pregnancy to the employer and to inform occupational physician as soon as possible).
- Substitution of the substance or process.
- In case of accidental exposure, inform the person who monitors the pregnancy of the dangers of the substance and the exposure conditions.

- **Exposure during lactation:**

- In France, exposure is prohibited for breastfeeding women.
- In case of accidental exposure, the substance is likely present in breast milk (high log K_{ow}). Inform the pediatrician of the dangers of the substance and the exposure conditions.

Conclusion

Conclusion

- Endocrine disruptors represent a varied class of chemicals (diversity of substances - multiple modes of action).
- The clinical consequences of the effects on the endocrine system are extremely diverse, particularly regarding the effects on reproduction.
- The identification of endocrine disruptors and risk assessment for employees exposed to these substances can be complex.
- DEMETER is a support tool for the assessment of risk for human reproduction in the professional environment, performed by a group of experts at the initiative of the INRS. Provides toxicological data on nearly 150 substances and some recommendations for the occupational physician. Nearly 40 sheets on endocrine disruptors, published or under validation.
- The bibliographical strategies and assessment data are explained in a user guide.
- Programming new sheets and updating existing sheets are performed on the basis of regular bibliographical and regulatory monitoring.



Our job: making yours safer

Thanks for your attention



www.inrs.fr

You Tube

