
**Identification d'une liste de substances toxiques pour la
reproduction et le développement**

et

**Proposition d'une méthode de hiérarchisation pour l'analyse des
Valeurs Toxicologiques de Référence**

RAPPORT

Du Groupe d'Experts « VTR reprotoxiques »

Décembre 2006

GROUPE D'EXPERTS :

Organismes

- AFSSA représentée par M. Sébastien GARRY, Unité d'évaluation des risques physico-chimiques ;
M. François BORDET, analyste et physicochimiste, Unité Toxines, Polluants Organiques et Pesticides, Laboratoire d'Etudes et de Recherche sur la Qualité des Aliments et sur les Procédés agro-alimentaires ;
- CAP-TV représentés par M. Robert GARNIER, toxicologue, Centre Antipoison de Paris ;
- CNAM représenté par M. Maurice RABACHE, Toxicochimiste, Laboratoire de biologie ;
M. André PICOT, Directeur de recherche honoraire ;
- ENSP représentée par M. Denis BARD, épidémiologiste et évaluateur de risques ;
- INERIS représenté par Mme Blandine DOORNAERT, toxicologue, Unité d'expertise toxicologique des substances chimiques ;
- INRS représenté par M. Dominique LAFON, toxicologue, Département études et assistance médicales ;
- INSERM représenté par M. Luc MULTIGNER, épidémiologiste, U625, Groupe d'études sur la reproduction de l'homme et des mammifères ;
- InVS représenté par M. Frédéric DOR, évaluateur de risques, Département santé environnement ;
M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET, évaluateur de risque, Département santé environnement ;
- UIC représenté par M. Patrick LEVY, toxicologie, médecin conseil de l'Union des Industries Chimiques.

Coordination scientifique :

Mlle Nathalie BONVALLOT – Afsset

Appui scientifique de l'Afsset à la rédaction :

Mlle Cécilia SOLAL, toxicologue

M. Cédric Duboudin, statisticien

M. Jean-Ulrich Mullot, stagiaire de Master Santé Environnement 2004-2005.

Secrétariat administratif :

Mme Séverine BOIX – Afsset

Mme Romy COLLET – Afsset

ADOPTION DU RAPPORT :

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES « Substances Chimiques » le 28 janvier 2005.

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par le CES « substances chimiques » le 1^{er} décembre 2006.

SOMMAIRE

CONTEXTE	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	11
1. DEFINITIONS.....	12
1.1. Les effets reprotoxiques.....	12
1.2. Les substances reprotoxiques.....	12
1.3. Les perturbateurs endocriniens.....	13
1.4. Les valeurs toxicologiques de référence (VTR).....	13
1.5. Les VTR reprotoxiques	14
2. IDENTIFICATION D'UNE LISTE DE SUBSTANCES REPROTOXIQUES CANDIDATES	15
2.1. Classification réglementaire européenne « CMR »	15
2.2. Classification réglementaire californienne P65.....	16
2.3. Liste européenne des perturbateurs endocriniens.....	17
2.4. Liste américaine des perturbateurs endocriniens	17
2.5. Les travaux du CERHR	17
2.6. Substances possédant une ou plusieurs VTR reprotoxiques.....	18
2.6.1. IRIS (Integrated Risk Information System).....	18
2.6.2. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).....	19
2.6.3. OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment).....	19
2.6.4. Santé Canada	19
2.6.5. RIVM (RijksInstituut voor Volksgezondheid en Milieu).....	19
2.6.6. Organisations internationales.....	20
2.7. Sources d'informations diverses.....	20
2.7.1. National Toxicology Program (NTP).....	20
2.7.2. Pesticide Education Center (PEC).....	20
2.8. Résultats et discussions	21
3. PROPOSITION D'UNE METHODE DE HIERARCHISATION	23
3.1. Recueil des méthodes existantes	23
3.1.1. Méthodes de hiérarchisation par attribution de score.....	23
3.1.1.1. <i>Description des méthodes.....</i>	23
3.1.1.2. <i>discussion</i>	32
3.1.2. Sélections spécifiques.....	34
3.1.2.1. <i>Les substances prioritaires de l'OCDE</i>	34
3.1.2.2. <i>La convention de Rotterdam.....</i>	34
3.1.2.3. <i>Les substances prioritaires du RIVM</i>	35
3.1.3. Sélection à partir de propositions d'experts.....	35
3.1.3.1. <i>Description</i>	35
3.1.3.2. <i>Discussion.....</i>	36
3.2. Approche de hiérarchisation des substances reprotoxiques	37
3.2.1. L'importance et la pertinence des sources de données	37
3.2.2. Hiérarchisation en fonction des priorités déjà établies	38
3.2.3. Calcul du score total.....	40
3.2.4. Limites	43
3.3. Sélection des substances pour la phase pilote en 2006	44
3.4. Veille scientifique	46
3.4.1. Les préoccupations nationales.....	46
3.4.1.1. <i>Les substances chimiques dans l'air intérieur.....</i>	46
3.4.1.2. <i>Les pesticides</i>	47
3.4.1.3. <i>Les déchets.....</i>	49
3.4.1.4. <i>Le milieu professionnel</i>	49
3.4.1.5. <i>Les préoccupations des évaluateurs de risques.....</i>	50

3.4.2. Le jugement d'experts	50
CONCLUSION	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53

ANNEXES :

Annexe 1 : Liste des substances reprotoxiques candidates	59
Annexe 2 : Liste des 50 premières substances hiérarchisées	71

CONTEXTE

En 2002, un groupe d'experts du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) a conduit une évaluation quantitative des risques sanitaires liés à l'exposition de la population aux éthers de glycol au travers des produits de consommation¹. Au terme de cette démarche, le groupe précisait notamment que la recherche de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les effets sur la reproduction et le développement embryofœtal avait été peu fructueuse. D'une manière générale, peu de VTR pour ces effets sont proposées, même lorsque des informations scientifiques sont disponibles. Une nouvelle expertise relative aux éthers de glycol a été conduite et rendue publique en 2002, dans le cadre du CSHPF. Ce travail a montré combien devait être soignée la démarche de caractérisation des dangers, exercice qui exige une analyse critique approfondie de l'ensemble de la littérature scientifique, et l'adoption de règles de jugement claires et explicites. Il s'agit là d'un domaine de toxicologie qui doit être développé en priorité. La mise en lumière de ces difficultés d'ordre scientifique a conduit le groupe d'experts mis en place à envisager une réflexion sur les VTR au sein des instances nationales compétentes. Par ailleurs, le CSHPF, dans son avis du 7 novembre 2002, précisait que d'importantes améliorations devaient être apportées au dispositif d'évaluation des risques liés aux substances chimiques et insistait sur l'urgence d'organiser et de renforcer en France l'expertise dans ce domaine, celle-ci devant pouvoir bénéficier de l'appui scientifique et technique d'une instance publique spécialisée².

La connaissance des méthodes de construction des valeurs toxicologiques de référence (VTR)³ permet aujourd'hui d'avoir un avis plus éclairé sur l'utilisation de la toxicologie au sein de la démarche d'évaluation des risques sanitaires. L'élaboration des VTR suit une démarche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes. C'est une procédure lourde, aux conséquences majeures en terme de gestion des risques. Ainsi, en accord avec le plan d'action préparé par la Direction Générale de la Santé (DGS) et annoncé lors du Comité National de Sécurité Sanitaire du 26 février 2003⁴ sur les éthers de glycol, l'AFSSET a proposé, dans le cadre de ses missions⁵ et dans un souci de transparence et de cohérence, d'établir un programme national sur les VTR visant à l'amélioration de l'expertise française dans ce domaine.

Pour démarrer ce projet de grande envergure tout en rassemblant dès maintenant les moyens et compétences nécessaires, l'AFSSET a envisagé de partir du dossier des substances chimiques

¹ Les éthers de glycols dans les produits de consommation et la santé. Groupe d'experts du CSHPF, section des milieux de vie. Rapport d'avancement au Directeur Général de la Santé. 21 juin 2002.

² Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif aux éthers de glycol dans les produits de consommation. Section des milieux de vie. Séance du 7 novembre 2002. <http://www.sante.gouv.fr/>

³ Bonvallet N, Dor F. Valeurs toxicologiques de référence : Méthodes d'élaboration. In VS. 2002. 84p.

⁴ Le plan d'action, élaboré par le ministère de la santé en concertation avec les différents ministères concernés (travail, industrie, environnement, recherche) contient les mesures réglementaires et leur contrôle, les possibilités d'information du public, l'amélioration des connaissances sur l'exposition et des connaissances scientifiques ; extrait du compte rendu du CNSS du 26 février 2003. Direction Générale de la Santé. SD4B 03.193. Juin 2003.

⁵ Rassembler les informations scientifiques pertinentes en évaluation des risques sanitaires *par ses moyens propres ou ceux de ses partenaires* ; informer, former et diffuser l'information scientifique ; encourager et s'assurer de la coordination de la production de connaissances dans le domaine de la santé environnementale.

toxiques sur la reproduction et le développement embryofœtal, thématique qui se positionne au cœur des préoccupations sanitaires. A terme, la mise en place de cette expertise pourrait permettre d'élargir la démarche à d'autres thématiques et de disposer d'une expertise française partagée par les différentes instances compétentes et capable de prendre toute sa place dans les procédures européennes. Ainsi, l'objectif à court terme est de définir des critères de qualité et une démarche structurée pour le choix et la construction de VTR spécifiques aux effets sur la reproduction et le développement embryofœtal. Le projet a pour objet large, à plus long terme, de répondre aux besoins du dispositif de santé publique (par exemple, construction de valeurs repères recommandées dans les milieux de l'environnement).

L'AFSSET a réuni un groupe de travail, composé d'un certain nombre d'organismes d'expertises et de recherches compétents sur le domaine, dont les objectifs étaient de proposer une méthodologie de référence pour la construction de VTR reprotoxiques, d'établir la liste des substances ayant potentiel reprotoxique et de les hiérarchiser pour une analyse de leur VTR.

Ce document vise à établir la liste des substances chimiques ayant un potentiel reprotoxiques, ainsi que de proposer une hiérarchisation pour la construction de VTR.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Indicateurs utilisés pour sélectionner les substances d'intérêt prioritaire au Canada.....	24
Tableau II : Critères utilisés pour élaborer la « National Priority List » (USA).....	25
Tableau III : Paramètres retenus pour la méthode CHEM-1 (USA).....	26
Tableau IV : Paramètres utilisés dans la méthode SCRAM (USA).....	26
Tableau V : Paramètres utilisés dans la méthode de hiérarchisation des substances en Australie	27
Tableau VI : Paramètres utilisés pour l'élaboration des listes de substances prioritaires en Europe	28
Tableau VII : Paramètres utilisés par la CE pour prioriser les perturbateurs endocriniens	28
Tableau VIII : Paramètres utilisés par la CE pour prioriser les substances de la Directive cadre eau ..	29
Tableau IX : Variables principales utilisées pour la hiérarchisation des phytosanitaires	30
Tableau X : Indicateurs utilisés pour hiérarchiser les substances en milieu du travail	31
Tableau XI : Critères de hiérarchisation sanitaires retenus par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur.....	31
Tableau XII : Critères de toxicité et d'exposition dans les méthodes de hiérarchisation par attribution de scores	33
Tableau XIII : Paramètres d'exposition pris en compte dans les systèmes de hiérarchisation étudiés.	34
Tableau XIV : Paramètre d'exposition pris en compte selon les méthodes de hiérarchisation.....	39
Tableau XV : Classement des cinquante premières substances selon les méthodes proposées	41
Tableau XVI : Liste des trente premières substances hiérarchisées selon la méthode proposée par le groupe de travail.	45

INTRODUCTION

Ce document a été rédigé par le groupe de travail « VTR & reprotoxicité » coordonné par l'AFSSET et composé d'experts appartenant aux principaux organismes français ayant compétence d'expertise et de veille en sécurité sanitaire environnementale, mettant en œuvre ou enseignant la démarche de l'évaluation quantitative du risque sanitaire (AFSSA, CAP/TV, CNAM, ENSP, INERIS, INRS, INSERM, InVS, UIC). Il vise à identifier les substances chimiques qui sont susceptibles d'avoir un potentiel toxique sur la reproduction ou le développement, ainsi que de les hiérarchiser pour une analyse de leurs propriétés toxicologiques et de leurs valeurs toxicologiques de référence.

La hiérarchisation a par ailleurs servi à sélectionner six substances qui ont fait l'objet d'une phase de faisabilité pour le choix et la construction de VTR fondées sur les effets sur la reproduction et le développement.

La méthode d'identification des substances ayant un potentiel reprotoxique ne permet pas en l'état actuel de hiérarchiser les substances selon i) le caractère avéré de la reprotoxicité chez l'homme ou l'animal, ni selon ii) la préoccupation de santé publique qu'elles peuvent engendrer. Il s'agit simplement de l'identification de l'ensemble des substances qui sont, à l'heure actuelle, potentiellement reprotoxiques.

La méthode de hiérarchisation proposée à la suite ne permet pas de hiérarchiser les substances selon les préoccupations particulières de santé publique. Cette méthode a été utilisée uniquement pour sélectionner des substances candidates pour la construction de VTR, dans le but de développer et d'améliorer la méthode de construction de VTR proposée par le groupe de travail. Il n'est donc pas possible de dire s'il est prioritaire ou non de construire des VTR reprotoxiques pour les principales substances hiérarchisées. Celles-ci devront faire l'objet d'une analyse supplémentaire quant aux données toxicologiques, au caractère avéré de la reprotoxicité, et au bien-fondé de proposer une VTR.

1. DEFINITIONS

Pour s'assurer que les définitions servant de fondements aux éléments de discussions font l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique concernée, nous proposons de rassembler les définitions les plus usitées des termes couramment reportés dans le document. Sont ainsi réunies dans ce chapitre l'ensemble des définitions issues de documents de référence nationaux ou internationaux et utiles à la compréhension de la démarche du groupe de travail sur le thème de la reprotoxicité et des valeurs toxicologiques de référence.

Par ailleurs, l'objectif de ce document étant d'identifier une liste de substances reprotoxiques candidates, il convient de définir précisément le terme « candidate » qui sera souvent utilisé par la suite. En d'autres termes, on entend par « substances reprotoxiques candidates », toutes les substances qui possèdent un potentiel reprotoxique, suspecté ou confirmé, et qui pourront prétendre par la suite à une inclusion dans la liste prioritaire pour la description et l'analyse de leurs VTR.

1.1. Les effets reprotoxiques

On entend par « *effets reprotoxiques* » tous types d'*effets sur la reproduction ou le développement embryofœtal*. D'après la Directive 2001/59/CE de la Commission du 6 août 2001, il s'agit des effets néfastes (ou nocifs) qui comprennent les altérations des fonctions et/ou de la capacité de reproduction chez l'homme ou chez la femme ainsi que les effets néfastes non héréditaires sur la descendance (plus souvent définis comme les effets sur le développement embryofœtal). Plus précisément, il s'agit, pour les effets sur la fertilité masculine et féminine : des effets néfastes sur la libido, sur le comportement sexuel, sur les différents aspects de la spermatogenèse ou de l'oogenèse, sur l'activité hormonale ou sur la réponse physiologique qui perturberait la capacité de fécondation, sur la fécondation et sur le développement, de l'ovule fécondé jusqu'à l'implantation [CE 2001]. Ce type d'effet peut-être lié à une exposition à n'importe quel moment de la vie.

Les *effets sur le développement* (qui comprennent tous les effets embryo- ou fœtotoxiques) correspondent à tout effet de type retard de croissance et de développement, réduction du poids corporel, toxicité pour les organes, mort ou avortement, anomalies structurelles (téatogenèse) ou fonctionnelles, anomalies péri ou postnatales, ou encore altérations du développement mental ou physique après la naissance et jusqu'au développement pubertaire. [US EPA 1991, 1996].

1.2. Les substances reprotoxiques

Les *substances reprotoxiques* sont les substances qui possèdent un caractère toxique sur la reproduction et/ou le développement et qui sont donc susceptibles d'engendrer une altération des fonctions de reproduction humaine ou du produit de la conception lors d'une exposition.

1.3. Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques naturelles ou de synthèse qui peuvent interférer avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones endogènes. Ils sont donc susceptibles de provoquer une modification du fonctionnement d'une partie du système endocrinien et de provoquer des effets sur les équilibres biologiques. Ces effets sont nombreux et variés en raison de la grande complexité du système endocrinien. Il peut s'agir d'effets sur la croissance et le développement, le comportement et la réaction aux stimuli (peur, agitation), la reproduction et le développement embryofœtal, la production, l'utilisation et le stockage de l'énergie, le maintien électrolytique (équilibre eau / sels) dans l'organisme.

Ainsi, certains perturbateurs endocriniens, de par leur action sur les hormones sexuelles, peuvent avoir un potentiel reprotoxique, bien qu'ils n'engendrent pas spécifiquement d'effets sur la reproduction ou le développement. Par ailleurs, tous les reprotoxiques ne sont pas connus pour agir via un mécanisme de perturbation endocrinienne.

1.4. Les valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Une VTR est une valeur permettant d'établir une relation quantitative et qualitative entre une exposition à une substance chimique et un effet sanitaire chez l'homme.

Il existe de nombreuses VTR qui ne s'expriment pas de la même façon, soit parce qu'elle ne s'appliquent pas aux mêmes conditions d'exposition, soit parce que leurs méthodes de construction sont différentes. En effet, les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). Ces différents contextes sont à l'origine de la diversité des VTR que les évaluateurs de risque sont amenés à utiliser. Par ailleurs, leur construction diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action biologiques des substances. Ainsi, le plus souvent, quand une substance est connue comme ayant une action directe sur le matériel génétique humain (l'ADN), on considère que les effets indésirables que peut engendrer une exposition à cette substance peuvent se produire même pour la plus petite dose reçue, et que la probabilité de survenue de cet effet croît linéairement avec la dose. On parle de «VTR sans seuil d'effet» ou «sans seuil de toxicité». Si une substance n'a pas d'action directe sur le matériel génétique humain, on considère que l'effet indésirable survient au-delà d'une certaine dose reçue et c'est la gravité de l'effet qui croît avec la dose plutôt que la probabilité de survenue. On parle de «VTR à seuil d'effet» ou «à seuil de toxicité».

Les VTR servent aussi à construire des objectifs de qualité des milieux de l'environnement, des valeurs guides, des recommandations ou des normes.

1.5. Les VTR reprotoxiques

Les VTR reprotoxiques sont des VTR construites à partir d'un effet reprotoxique. Elles peuvent être différentes en fonction de la durée d'exposition considérée. Par exemple, si l'on considère un effet sur le développement embryofœtal, la VTR pourra être proposée pour une durée d'exposition aiguë, si on ne dispose pas de connaissance sur la période critique d'exposition pendant l'organogénèse. Pour un effet sur les capacités de reproduction, la VTR peut être par exemple subchronique.

Les méthodes de construction des VTR, considérant la définition proposée pour les effets reprotoxiques, sont communément fondées sur l'hypothèse d'un seuil de toxicité pour ces effets, quand les données disponibles ne montrent pas le contraire.

2. IDENTIFICATION D'UNE LISTE DE SUBSTANCES REPROTOXIQUES CANDIDATES

Une liste de substances reprotoxiques ne peut pas être exhaustive. Compte tenu du nombre de substances chimiques existant, l'établissement d'une liste de ce type relève d'une veille toxicologique lourde et contraignante durable dans le temps.

Pour produire une première liste de substances candidates dans des délais raisonnables, il est possible de s'appuyer sur des classifications et des listes de substances préexistantes, reconnues par la communauté scientifique, et répertoriant des agents dont on connaît certains effets sur la reproduction ou le développement. Si ces listes ne sont pas exhaustives, elles tiennent compte pour le mieux des connaissances actuelles et sont fréquemment remises à jour.

Trois types de sources d'informations sont distingués. Le premier correspond aux listes de substances reprotoxiques déjà établies et validées par la communauté scientifique. Il s'agit des données provenant de la classification européenne des substances toxiques pour la reproduction [Commission Européenne 2004 ; INRS 2002] ; ainsi que des données provenant de la liste réglementaire californienne de substances toxiques pour la reproduction [OEHHA 2004a]. Le second type de sources d'informations correspond à des listes de substances qui peuvent, de par leurs caractéristiques ou la nature de la source exploitée, avoir un potentiel reprotoxique dont il faudra s'assurer. Il s'agit par exemple des données provenant des listes de perturbateurs endocriniens avérés ou potentiels (liste de la Commission Européenne élaborée par BKH, liste du CDC) [Commission of the European Communities 2001b; Choi *et al.* 2004] ; ainsi que des informations issues des travaux d'organismes tels que le CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) ou le NTP (National Toxicology Program). Ce deuxième type de sources de données ne donne pas d'information directe sur la reprotoxicité des substances. Un travail d'exploitation de ces données est donc nécessaire pour identifier i) si ces données sont utilisables pour l'identification d'une liste de substances candidates telle qu'énoncée plus haut, ii) et le cas échéant, s'il existe bien des substances reprotoxiques au sein de ces sources.

Par ailleurs, compte tenu de l'objectif du travail et de l'implication du groupe dans l'amélioration de l'expertise relative aux VTR, il apparaît nécessaire d'identifier, en tant que 3^{ème} type de sources de données, les bases de données sur les VTR afin d'identifier l'ensemble des substances pour lesquelles au moins une VTR reprotoxique est proposée. Les sources d'informations proposées sont détaillées dans ce chapitre.

2.1. Classification réglementaire européenne « CMR »

Il s'agit de la liste des substances classées reprotoxiques de catégories 1, 2 et/ou 3. La réglementation européenne impose de classer les molécules en fonction de leurs propriétés intrinsèques de danger. La liste des substances chimiques toxiques pour la reproduction est mise à jour régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances. Ces substances figurent à l'annexe I de la Directive

67/548/CEE modifiée relative à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses (qui correspond en droit français à l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié). Cette liste inclut toutes les substances dangereuses, mentionnées dans les 19^{ème} à 29^{ème} adaptations au progrès technique (ATP) de ladite Directive. Elle tient compte des connaissances nouvelles jusqu'en 2004⁶.

La classification de la toxicité sur la reproduction inclut 2 aspects : la toxicité sur la fertilité (effets sur les fonctions de reproduction mâles ou femelles) et la toxicité sur le développement (interférence avec le développement normal avant et après la naissance). Une substance reprotoxique peut donc être classée pour l'un, l'autre ou les deux aspects suivant ses effets. Les substances ayant des atteintes sur la fertilité peuvent être classées en catégorie 1 ou 2 avec la phrase de risque R60 (Peut altérer la fertilité) ou en catégorie 3 avec la phrase de risque R62 (Risque possible d'altération de la fertilité). Les substances qui provoquent une toxicité sur le développement peuvent être classées en catégorie 1 ou 2 avec la phrase de risque R61 (Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) ou en catégorie 3 avec la phrase de risque R63 (Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant).

Pour les deux types d'effets, la classification dans la catégorie 1 repose sur des données épidémiologiques alors que la classification dans les catégories 2 ou 3 repose essentiellement sur des données animales. Les critères de classification pour ces deux dernières catégories sont similaires, mais la catégorie 3 peut être utilisée lorsque les protocoles expérimentaux présentent des défauts qui rendent les conclusions moins convaincantes [INRS 2002].

2.2. Classification réglementaire californienne P65

Il existe en Californie une liste de substances toxiques pour la reproduction et le développement. Elle est liée à l'application de la Proposition 65 qui découle d'un programme appelé « Safe drinking water and toxic enforcement act of 1986 », voté en novembre 1986. Cette disposition réglementaire est destinée à protéger les citoyens et les sources d'eau potable de Californie contre les substances chimiques connues comme étant reprotoxiques, ainsi qu'à informer les citoyens des expositions relatives à de telles substances. Cette proposition exige du gouverneur de Californie l'édition, au moins annuelle, d'une liste de substances chimiques connues comme potentiellement reprotoxiques. Cette liste est mise à jour au vu des nouvelles connaissances scientifiques. Il n'y a pas de classification en catégorie. Contrairement à la classification CMR européenne liée aux substances chimiques, cette liste regroupe l'ensemble des substances pouvant être reprotoxiques, y compris les

⁶ D'après la Directive, cette classification est destinée à être utilisée pour les substances qui présentent une propriété intrinsèque ou spécifique à engendrer des effets reprotoxiques. Les substances ne sont pas classées si ces effets interviennent uniquement en tant que conséquence non spécifique d'autres effets toxiques. Les substances les plus préoccupantes sont celles qui sont toxiques à des niveaux d'exposition qui n'entraînent aucun autre signe de toxicité. »

médicaments, même si d'autres signes de toxicité se manifestent à des expositions plus faibles [OEHHA 2004a].

2.3. Liste européenne des perturbateurs endocriniens

Une liste de 553 substances candidates concernant les perturbateurs endocriniens (ou les substances susceptibles de l'être) a été établie en 2000 pour la Commission Européenne [BKH Consulting Engineers 2000]. Cette liste a été proposée pour commencer à évaluer les capacités qu'ont certaines substances chimiques à altérer le système endocrinien. Les fonctions de reproduction étant gérées par le système endocrinien, il a semblé important de tenir compte de cette source d'information car certains perturbateurs endocriniens peuvent être reprotoxiques. Toutefois, il faut noter que les relations entre les perturbations endocriniennes (action sur les hormones) et les effets reprotoxiques n'ont été que très rarement démontrées. Dans la liste proposée à la Commission Européenne, 60 substances ont été identifiées comme faisant partie du 1^{er} groupe (au moins une étude *in vivo* fournissait la preuve d'une perturbation endocrinienne), 55 ont été classées dans le 2^{ème} groupe (suspicion à partir des données *in vitro*) et 438 l'ont été dans le 3^{ème} groupe (absence de fondement scientifique ou absence de donnée).

Les substances retenues pour notre étude pourraient être celles dont la toxicité sur le système endocrinien est déjà avérée, ce qui est également la position de la Commission Européenne pour la définition de priorités de recherche (catégorie ED1 pour « Endocrine Disruptor »), et pour lesquelles au moins un effet sur le développement ou la reproduction a été observé (chez l'homme ou chez l'animal). Ceci impose de connaître les effets toxiques de chacune des substances.

2.4. Liste américaine des perturbateurs endocriniens

Une liste de 48 perturbateurs endocriniens suspects a été établie en 1996 par le CDC (Center for Disease Control and prevention). Cette liste a été proposée en raison des craintes et de l'étendue du problème pouvant être lié aux perturbateurs endocriniens. Ces substances devaient faire l'objet d'évaluations approfondies pour une meilleure compréhension des mécanismes de perturbations endocriniennes et une gestion plus efficace des problèmes que ces substances engendrent. Les substances retenues pour cette étude sont celles pour lesquelles on disposait d'études de reprotoxicité positives [Choi, *et al.* 2004].

2.5. Les travaux du CERHR

Le CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) a été mis en place conjointement par le NTP (National Toxicology Program) et le NIEHS (National Institute for Environmental Health and Safety). Les travaux qu'il diffuse via son site Internet apportent des informations sur les effets sur la reproduction et le développement causés par des agents chimiques auxquels l'homme peut être exposé [CERHR 2004]. Le choix des molécules est sollicité par la

population générale (citoyens) et les communautés scientifiques (industriels, gouvernements, académies, groupes environnementaux). A partir de ces choix, des experts :

- évaluent les preuves de danger sur la reproduction ou le développement d'une substance chez l'homme ;
- déterminent les profils d'utilisation et d'exposition chez l'homme de la substance ;
- se prononcent sur les risques reprotoxiques qui seraient mis en évidence ;
- identifient les besoins de recherches et d'expérimentations supplémentaires afin de prouver scientifiquement la réalité d'un danger ou d'un risque lié à la substance.

De nombreuses substances sont disponibles sur le site du CERHR. Un premier tableau regroupe la liste de substances sélectionnées et montre également l'état de progression de l'analyse par le CERHR. Les molécules qui font partie de ce tableau sont donc en cours d'évaluation. Les substances peuvent être au stade de leur nomination, en cours d'évaluation ou évaluées (rapport terminé). Selon les rapports, des conclusions sont émises quant aux effets reprotoxiques causés par certaines substances. 15 substances ont été évaluées jusqu'à ce jour, pour lesquelles 10 substances présentent un risque reprotoxique avéré.

2.6. Substances possédant une ou plusieurs VTR reprotoxiques

Les VTR reprotoxiques ont été recherchées dans les bases de données habituellement utilisées en évaluation des risques sanitaires (IRIS, ATSDR...). Il existe un grand nombre de bases de données ou apparentées qui proposent des VTR pour les substances chimiques rencontrées dans l'environnement. Les principales, qui seront utilisées pour ce travail, sont listées ci-dessous. A noter toutefois la difficulté d'exhaustivité car les recherches ne se font pas par types d'effets mais par nom de substance ou numéro CAS (Chemical Abstract System). Ces recherches ont été finalisées en janvier 2004.

2.6.1. IRIS (Integrated Risk Information System)

IRIS est une base de données très complète sur la construction des VTR de l'US EPA (« *Reference Concentrations* » RfC, « *Reference Doses* » RfD, et « *Excès de Risque Unitaire* » ERU), uniquement pour des expositions chroniques. La base regroupe environ 550 substances référencées par ordre alphabétique avec le numéro CAS et la dernière révision des VTR proposées pour chacune des substances [US EPA 2004]. Un tableau récapitulatif précise les VTR disponibles (pour les effets non cancérogènes et cancérogènes, voie orale et respiratoire). La base est conviviale et les données facilement accessibles. On peut identifier à partir de cette base 49 substances pour lesquelles au moins une VTR reprotoxique a été proposée.

2.6.2. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)

L'ATSDR ne propose pas de base de donnée mais établit une liste de tous les « Minimal Risk Level » ou MRL (aigus, intermédiaires et chroniques). Il ne s'agit que de VTR pour les effets non cancérogènes. Environ 150 substances sont référencées par ordre alphabétique, et plus de 300 VTR sont disponibles. Pour chacune des substances, le tableau identifie le nom et le numéro CAS, les voies d'exposition, les durées d'exposition, la valeur du MRL, la valeur du facteur d'incertitude global appliqué (sans précision), le type d'effets et la date de construction. La présentation est très synthétique et permet d'identifier 34 VTR reprotoxiques [ATSDR 2004].

2.6.3. OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment)

L'OEHHA de l'Etat de Californie publie sur son site Internet des valeurs de référence, ou valeurs guides dans l'eau de boisson et dans l'air ("Public Health Goals" (PHG) pour 69 substances et acute & chronic "Reference Exposure Levels" (REL) pour 23 substances, 1999). Ces valeurs guides sont construites sur des critères sanitaires et dérivent le plus souvent de VTR. Les méthodes de construction sont bien expliquées. On identifie environ 36 substances pour lesquelles une VTR reprotoxique et une valeur guide ont été construites [OEHHA 2004b].

2.6.4. Santé Canada

Santé Canada propose sur son site Internet deux documents en français qui rassemblent les éléments permettant de comprendre la construction des VTR (« Dose journalière admissible » DJA, « Concentration admissible dans l'air » CAA et « Dose ou concentration tumorigène à 5% » TD/C₀₅). Un tableau récapitulatif final présente les VTR et/ou les valeurs guides issues de ces VTR pour des expositions chroniques, pour les effets cancérogènes et/ou non cancérogènes avec le nom de la substance, le numéro CAS, la date de la revue de la littérature, la classification de la cancérogénicité et quelques remarques. Il y a peu d'informations spécifiques pour chaque VTR et aucune sur les effets pris en compte. 44 substances ont été évaluées en 1996 et 27 substances en 2004. On identifie 4 substances pour lesquelles une VTR reprotoxique est proposée [Health Canada 1996, 2004].

2.6.5. RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)

Le RIVM propose sur son site Internet un lien avec le rapport de ré-évaluation des VTR (MPR values : TDI, TCA et CR ; Re-evaluation of human toxicological maximum permissible risk level, mars 2001). Les annexes du document rassemblent les 52 substances qui ont été évaluées par le RIVM avec pour chacune d'entre elles, un profil toxicologique complet, la construction de la VTR et la construction des VTR des autres organismes. Il n'y a pas de tableau récapitulatif permettant de saisir rapidement les

critères fondamentaux de construction des VTR (comme le type d'effet). Par ailleurs, la construction des VTR des substances qui n'ont pas été ré-évaluées en 2001 est expliquée dans un document publié en 1991. On peut recenser 8 substances pour lesquelles une VTR reprotoxique est proposée [RIVM 2004].

2.6.6. Organisations internationales

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recense sur son site Internet les valeurs guides de qualité d'eau et de qualité d'air, qui sont pour la plupart construites à partir de VTR. Les documents sont synthétiques mais il n'y a pas de tableau récapitulatif. L'OMS propose 12 valeurs guides de qualité d'air ou d'eau issues de VTR reprotoxiques [OMS 2004]. Les informations issues du JECFA et du JMPR n'ont pas été analysées car plus de 1700 substances chimiques et un grand nombre de pesticides y sont référencés et la recherche ne peut se faire par type d'effets. Cette limite participe à la non exhaustivité de la liste des substances possédant au moins une VTR reprotoxique [IPCS 2004].

2.7. Sources d'informations diverses

2.7.1. National Toxicology Program (NTP)

Le NTP propose sur son site Internet une liste de résumés d'expérimentations animales menées sur des substances reprotoxiques. Ces résumés sont issus de rapports complets dont il est possible d'obtenir une copie auprès du NTP Central Data Management ou bien du National Technical Information Service (NTIS). Le NTP propose des informations scientifiques sur des substances potentiellement toxiques et ces informations peuvent être utilisées pour la protection de la santé publique ou pour la prévention des maladies liées à ces substances [NTP 2004].

Ces résumés peuvent apporter des informations sur les effets reprotoxiques des substances étudiées et déterminent les doses sans effets (NOEL et NOAEL) pour certaines d'entre elles.

3 classes de toxicité sont étudiées par le NTP : la tératogénicité, la toxicité sur la fertilité et le développement, et la toxicité sur le nourrisson par passage dans le lait maternel.

2.7.2. Pesticide Education Center (PEC)

Le PEC est une association californienne à but non lucratif créée en 1988 afin de communiquer et d'informer les travailleurs et le public sur les dangers et les risques des pesticides sur la santé humaine et l'environnement. « *The Birth Defects Prevention Act (SB950)* » stipule que tout pesticide vendu et utilisé en Californie doit faire l'objet d'une évaluation de leur potentiel cancérigène, mutagène, reprotoxique et autres effets chroniques. Les évaluations sont réalisées par des toxicologues du Cal-EPA (California Environmental Protection Agency).

La liste des pesticides du PEC comporte, pour chaque catégorie d'effets individualisés, des scores de 1 à 4, signifiant une toxicité décroissante [PEC 2004]. Dans les catégories de tests réalisés chez

l'animal, les tests de reprotoxicité chez le rat ainsi que les anomalies observées à la naissance (tératogénicité) chez le rat et le lapin sont identifiés en tant que tels et peuvent donc être rapidement exploités pour inclusion dans la liste candidate.

2.8. Résultats et discussions

- La classification européenne pour les substances CMR identifie en 2004 170 substances reprotoxiques issues de la liste CMR. Les substances reprotoxiques des catégories 1 à 3 ont été incluses dans la liste des substances candidates. Dix-neuf (19) substances sont classées en catégorie 1 (dont 13 dérivés du plomb), 69 le sont en catégorie 2 et 108 en catégorie 3. Les données proviennent des listes de l'annexe I de l'arrêté du 20 avril 1994 modifié relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances et de la Directive 2004/73/CE du 29 avril 2004. Notons que certaines substances possèdent 2 catégories de reprotoxicité, en raison des 2 classifications possibles (fertilité et développement).

- La liste issue de la proposition 65 californienne de juillet 2003 identifie 83 substances reprotoxiques, hors médicaments pharmaceutiques. Ces 83 substances ont été incluses dans la liste de substances reprotoxiques.

- La liste prioritaire de perturbateurs endocriniens établie pour la Commission Européenne identifie 60 substances de catégorie 1 (nommées ED1 dans le tableau), seules prises en compte. Il s'agit des substances pour lesquelles le caractère perturbateur endocrinien a été prouvé (tout effet perturbant le système endocrinien considéré). A partir de cette liste d'ED1, une deuxième sélection a eu lieu afin de ne garder dans la liste que les ED1 reprotoxiques. Les bases de données Internet consultées à cet effet (Toxnet HSDB, ATSDR, moteur de recherche du NTP) ont permis de collecter des publications et des profils toxicologiques sur ces ED1 pour éliminer les perturbateurs endocriniens n'ayant pas de profil reprotoxique identifié. Les substances pour lesquelles aucun renseignement pertinent n'a été trouvé sur ces bases de données ont été éliminées de la liste. Finalement, 26 substances sont reprotoxiques, 4 sont non reprotoxiques, pour 6 autres, les résultats d'études sont divergents et pour 24, on ne dispose pas de données. On peut donc ajouter à la liste 26 substances ED1 reprotoxiques. La liste du CDC, quant à elle, identifie 39 perturbateurs endocriniens reprotoxiques.

- La recherche des VTR dans les bases de données préalablement sélectionnées a identifié 105 substances pour lesquelles il existe au moins une VTR reprotoxique.

- Les dossiers d'évaluation des substances du CERHR, lorsqu'ils existent, peuvent apporter des informations synthétiques sur la reprotoxicité des substances. Ces sources pourront être utilisées comme base de données lors de l'analyse toxicologique sur les substances sélectionnées (recherche

d'indices toxicologiques, relations dose-réponse...). Seules les 10 substances évaluées positivement seront insérées dans la liste.

➤ Les rapports du NTP ne sont pas toujours explicites quant à la reprotoxicité des substances, et les résumés sont parfois ininterprétables (pas d'extrapolation chez l'homme, résultats non concluants...). Cette base de données ne peut donc être utilisée comme source d'inclusion de nouvelles substances reprotoxiques, mais pourra apporter par la suite des informations pertinentes pour l'analyse toxicologique.

➤ Les informations du PEC peuvent être exploitables directement du fait de l'individualisation des conclusions sur la reprotoxicité des pesticides étudiés. Cette source d'information identifie 240 pesticides reprotoxiques.

L'ensemble de ces informations a été intégré pour former une liste unique de substances reprotoxiques candidates à la future hiérarchisation ou sélection. Les substances incluses dans diverses listes et/ou possédant plusieurs types de VTR n'ont été insérées qu'une seule fois. L'annexe 1 présente cette liste finale, résultats de la première étape du travail : 445 substances (ou groupes de substances) reprotoxiques serviront de base au travail d'analyse et de développement d'une méthode de sélection et de hiérarchisation.

3. PROPOSITION D'UNE METHODE DE HIERARCHISATION

La liste de substances reprotoxiques établie dans le chapitre précédent fait état de 445 substances chimiques ayant un potentiel reprotoxique. Compte tenu de la mission du groupe de travail, qui est de proposer une méthode de construction pour les VTR fondées sur des effets reprotoxiques, et qui nécessitera une analyse complète des données toxicologiques, des relations doses-effets ainsi que des VTR proposées, il apparaît nécessaire de ne considérer dans un premier temps qu'un petit nombre de substances. Pour cela, une approche de hiérarchisation basée sur des éléments indirects est envisagée.

Une revue de la littérature montre que, du fait du très grand nombre de substances chimiques autorisées sur le marché mondial, de nombreux pays ou institutions proposent des méthodes de hiérarchisation des substances chimiques. Il s'agit principalement de méthodes de hiérarchisation par attribution de scores. Cette recherche a été complétée par une exploration des sites Internet des principaux organismes qui, dans le cadre de leurs missions, ont mis en place des systèmes de hiérarchisation (par exemple, l'OEHHA, l'US EPA, le CEHRH, l'ECB, l'ATSDR, Health Canada, le NHMRC, etc.). Cette seconde recherche a permis d'avoir une vue plus large des propositions de hiérarchisation existantes, bien que les méthodes par attribution de scores soient également au premier rang. A également été identifiée la possibilité donnée aux experts de proposer des substances chimiques pertinentes, proposition fondée sur l'expérience professionnelle, les compétences inhérentes, et une justification scientifique. Cette méthode revient à aiguiller une hiérarchisation à l'aide d'une sélection préalable au sein de l'ensemble du panel des substances chimiques.

Le chapitre identifie donc ces deux propositions de hiérarchisation des substances (attribution de scores et proposition d'experts) en tant que méthodes existantes, les décrit brièvement, et s'accorde sur leur utilisation ou non, brute ou modifiée, pour la hiérarchisation des substances reprotoxiques. Enfin, après avoir fait l'état des pratiques extérieures, le chapitre 3.2 propose une hiérarchisation des substances reprotoxiques issus des éléments décrits.

3.1. Recueil des méthodes existantes

3.1.1. Méthodes de hiérarchisation par attribution de score

3.1.1.1. *Description des méthodes*

Ces méthodes sont largement répandues aujourd'hui. Leurs objectifs peuvent être divers ; il s'agit par exemple de la construction de listes prioritaires pour l'élaboration de profils toxicologiques, de priorités de recherche, de gestion des risques dans des régions fortement contaminées, de l'application d'une réglementation, etc. Les systèmes de hiérarchisation sont nombreux et sont couverts par la littérature scientifique habituelle tout autant que la littérature grise, publiée ou non. A titre d'exemple, l'EPA

identifie de manière non exhaustive dans un rapport d'évaluation comparative 51 systèmes de hiérarchisation (nommés « scoring ») des substances chimiques [US EPA 1994].

Compte tenu du nombre important des systèmes de hiérarchisation existants, et des objectifs de notre travail, une simple description pertinente des systèmes proposés par les différentes institutions sera présentée.

Au Canada

En 1988, le gouvernement canadien a adopté la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE) afin de disposer d'un moyen d'identifier, évaluer et, ultérieurement, gérer les produits chimiques toxiques [Minsitère de la Justice 1999]. Compte tenu du nombre important de substances chimiques, Santé Canada a développé un programme d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire. La première liste de substances d'intérêt prioritaire (LSIP1) datant de 1989 fait état de 44 produits chimiques, produits commerciaux, effluents, déchets et émissions industriels. La seconde (LSIP2), en 1995, concerne 25 autres substances [Health Canada 2004]. Les substances ont été sélectionnées à l'aide d'un système de notation prenant en compte divers critères exprimés sous forme d'indicateurs tels qu'énoncés dans le tableau I.

Tableau I: Indicateurs utilisés pour sélectionner les substances d'intérêt prioritaire au Canada

Type de critères	Critères	Indicateurs
Critère « Toxicité »	Létalité aiguë	DL50 orale, cutanée, inhalée, aquatique
	Phytotoxicité	% croissance/réduction
	Toxicité subchronique et chronique chez les non mammifères	Aquatiques : CL50 ; MATC ; CSENO Terrestre : DSENO
	Toxicité subchronique et chronique chez les mammifères	DSENO orale, inhalée
	Toxicité du développement in utero	DMENO (malformations ou effets autres sur le développement)
	Génotoxicité	In vitro : Indicateurs (échanges de chromatides sœurs, recombinaisons, adduits à l'ADN, morphologie des spermatozoïdes et lésions de l'ADN) et mutations (mutations géniques, aberrations chromosomiques et micronoyaux) In vivo : Indicateurs et mutations des cellules somatiques et germinales
	Cancérogénicité	Classement groupes IARC
Critère « potentiel d'exposition »	Présence dans l'environnement	Concentration dans les compartiments de l'environnement (eau, sol, air, tissus) Volume importé ou produit
	Persistance dans l'environnement	Demi-vie dans l'environnement
	Bioaccumulation	Log Kow

En fonction de la valeur numérique de chaque critère, une « note » a été appliquée. La substance est ensuite sélectionnée, c'est-à-dire inscrite dans la liste prioritaire en fonction de sa note. On peut constater que lorsque les données nécessaires à une évaluation sont manquantes ou incomplètes,

des axes de recherche sont établis en fonction de leur nature et de leur priorité avant de se prononcer sur une éventuelle hiérarchisation.

Aux Etats-Unis

Dans le cadre de la loi CERCLA (Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act), l'ATSDR et l'US EPA ont conjointement établi en 1999 une liste nationale de substances prioritaires (NPL : national priority list) [Agency for Toxic Substance and Disease Registry 1999], afin que l'ATSDR publie des profils toxicologiques complets sur les substances jugées prioritaires. Comme au Canada, les substances ont été sélectionnées à l'aide d'un système de scores prenant en compte les critères présentés dans le tableau II.

Tableau II : Critères utilisés pour élaborer la « National Priority List » (USA)

Type de critères	Critères
Critère « Fréquence »	Fréquence de présence de chaque substance dans les sites pollués référencés (base HAZdat pour sols pollués). Un seul compartiment environnemental pollué suffit pour proposer un score.
Critère « Potentiel d'exposition »	Concentrations de la substance dans le milieu environnemental
	Statut d'exposition de la population (son comportement)
Critère « Toxicité »	Toxicité aiguë et chronique
	Cancérogénicité
	Caractéristiques physico-chimiques (réactivité et inflammabilité)
	Toxicité aquatique
	Dégradation de la molécule (hydrolyse photolyse, biodégradation)

Un score pour chacun des trois paramètres est calculé puis la substance est classé selon le score total (addition des trois scores). Le plus haut score correspondant à la substance la plus prioritaire en terme d'action de réduction des risques. Les substances présentes dans moins de trois sites pollués n'ont pas été retenues dans la NPL. Dans la liste fournie en 2003, 863 substances candidates ont été évaluées pour aboutir à la liste finale de 275 substances.

Il existe également dans la littérature scientifique, d'autres propositions de méthodes de hiérarchisation américaines. Ainsi, l'US EPA a proposé en 1994 une méthode appelée Chemical hazard evaluation for management strategies (CHEMS-1). Dans cette méthode, les données d'émissions de substances toxiques au niveau national (« toxics release inventory » et données sur les usages de pesticides) sont mises en perspectives de la toxicité des substances, de leur potentiel d'exposition, et de leur caractère biopersistant et bioaccumulant [US Environmental Protection Agency (US EPA) 1994]. L'objectif est de replacer les données d'émissions des substances chimiques dans une perspective d'évaluation des risques (combinant donc les expositions avec les dangers). Les critères pris en compte sont énoncés dans le tableau III.

Tableau III : Paramètres retenus pour la méthode CHEM-1 (USA)

Type de critère	Critères	Indicateurs
Critère « Effets sanitaires »	Toxicité aiguë orale	DL50 rongeur
	Toxicité aiguë par inhalation	CL50 rongeur
	Cancérogénicité	Classification EPA et IARC
	Toxicité chronique (autre que cancer : mutagenèse, reprotoxicité, neurotoxicité, etc.)	LOAEL et NOAEL
Critère « Effets sur l'environnement »	Toxicité orale aiguë terrestre	DL50 rongeur
	Toxicité orale aiguë aquatique	CL50 poisson
	Toxicité chronique aquatique	NOEL poisson
Critère « Potentiel d'exposition »	Persistance environnementale et potentiel de bioaccumulation	BOD ½ vie, ½ vie d'hydrolyse, BCF
	Quantités utilisées, émises	RWF (release weighting factor) déterminé à partir des quantités annuelles des émissions ou des transferts

Le score final est calculé selon l'algorithme : Score total = (Score "effets sanitaires" + Score "Environnement") × facteur d'exposition. Les scores "effets sanitaires" et "Environnement" correspondent à l'addition des scores de chaque paramètres composite et le facteur d'exposition dépend des valeurs d'hydrolyse, de biodégradation, de bioconcentration et des quantités.

Enfin, Mitchell et al. et Snyder et al. ont proposé en 2000 dans le cadre d'un programme régional une méthode nommée Chemical and Scoring Ranking Assessment Model (SCRAM). Elle a été adaptée à l'étude des polluants prioritaires dans la région des grands lacs américains dans un objectif de gestion. La méthode est fondée sur le calcul d'un index basé sur la toxicité, le potentiel d'exposition et les incertitudes quant à la base de données [Mitchell, *et al.* 2000, Snyder, *et al.* 2000a, b, c, d]. Les principaux paramètres et algorithmes utilisés sont définis dans le tableau IV.

Tableau IV : Paramètres utilisés dans la méthode SCRAM (USA)

Type de critère	Critères	Indicateurs
Critère « Toxicité »	Toxicité aiguë terrestre	ED50 ou LD50 plantes ED50 ou LD 50 oraux chez mammifères, reptiles, oiseaux et invertébrés.
	Toxicité aiguë aquatique	EC50 ou LC50 plantes EC50 ou LC50 chez amphibiens, invertébrés, poissons d'eau chaude et froide.
	Toxicité chronique terrestre	LOAEL ou NOAEL chez les plantes, mammifères, reptiles, oiseaux et invertébrés.
	Toxicité chronique aquatique	MATC, NOEC ou LOEC chez plantes, amphibiens, invertébrés, poissons d'eau chaude et froide.
	Toxicité chronique humaine générale	NOAEL et LOAEL
	Reprotoxicité (reproduction & développement)	NOAEL et LOAEL
	Cancérogénicité	1/ED10, classification cancéro
Critère « Potentiel d'exposition »	Bioaccumulation	BAF ou BCF ou Kow
	Persistance	t½ flore & air & sol & sédiments & eau

En Australie

L'Australie a également développé une méthode de hiérarchisation des substances [Winder et al 1998], pour la mise en place d'un inventaire des polluants au niveau national (National Pollutant Inventory, NPI) en 1992. Les critères d'inclusion sont également fondés sur les dangers pour l'environnement (écotoxicité), les dangers pour l'homme, et les expositions potentielles (tableau V). Les critères relatifs aux dangers sont des critères environnementaux et sanitaires. Un score de 0 à 3 est établi, en fonction des effets et de certaines caractéristiques (effets sévères, moyens, faibles ou négligeables ; persistance et bioaccumulation) pour le critère environnemental, et en fonction des phrases de risque R (toxicité aiguë, chronique, cancérigène, reprotoxique...) pour le critère sanitaire. Les scores sont ensuite cumulés par intégration des valeurs dans une matrice. Enfin, un score lié à l'exposition est appliqué, en fonction des émissions, du type de source, des volumes de production, et du cycle de vie de la substance (son devenir dans l'environnement).

Tableau V : Paramètres utilisés dans la méthode de hiérarchisation des substances en Australie

Type de critère	Critères	Indicateurs
Critère « Toxicité »	Toxicité pour l'environnement (critère environnemental)	Effets sévères, moyens, faibles ou négligeables Persistance et bioaccumulation
	Toxicité pour l'homme (critère sanitaire)	Phrases de risque R (toxicité aiguë, chronique, cancérigénicité, reprotoxité)
Critère « Potentiel d'exposition »	Emissions, type de source	Inventaires nationaux ?
	Quantités	Volumes de production
	Cycle de vie (devenir dans l'environnement)	Demi-vies, comportement de la substance dans les médias, persistance & bioaccumulation, etc.

Le fait de cumuler tous les scores entre eux limite une bonne interprétation des résultats, car, par exemple, un score environnemental de 1 cumulé à un score sanitaire de 3 ne peut pas être interprété de la même façon qu'un score environnemental de 3 cumulé à un score sanitaire de 1.

En Europe

Dans le cadre du règlement 93/793 et afin d'établir des listes de substances prioritaires pour l'évaluation des substances chimiques existantes, l'Union Européenne utilise le dispositif EURAM. Il s'agit de calculer deux scores, l'un concernant l'environnement et l'autre concernant l'homme [Hansen, *et al.* 1999]. Les paramètres utilisés sont rassemblés dans le tableau VI. Une liste de 141 substances ont été sélectionnées jusqu'à aujourd'hui.

Tableau VI : Paramètres utilisés pour l'élaboration des listes de substances prioritaires en Europe

Type de critère	Critères	Indicateurs
Critère « Toxicité » (score pour l'homme)	Toxicité pour l'homme	Phrases de risques R
	Toxicité pour l'environnement	Concentrations dans l'environnement (PEC pour « predicted environmental concentrations ») Concentrations sans effets (PNEC pour « predicted no-effect concentration »)
Critère « Potentiel d'exposition » (score environnemental)	Emissions de substances	Tonnages, productions, importations
	Distribution dans l'environnement	Modèles dépendant des propriétés physico-chimiques
	Dégradation	Dégradation aquatique

Par ailleurs, la Commission Européenne a proposé l'établissement d'une liste de perturbateurs endocriniens prioritaires (cf chapitre 4.3.). Pour publier une telle liste, la commission européenne s'est basée sur l'ensemble des listes déjà existantes et sur une revue de la littérature internationale. Les listes consultées ont été celles de l'Allemagne, la Suède, le Royaume Uni, Greenpeace, WWF, l'OSPAR, l'US EPA, la Norvège, le Japon, le RIVM et le Dutch Health Council.

Une première sélection a permis de retenir les substances hautement persistantes et celles qui avaient un grand volume de production. La deuxième sélection a été réalisée par rapport au niveau de preuves scientifiques concernant les effets perturbateurs endocriniens. Un groupe d'experts a été consulté pour identifier trois catégories :

- Catégorie 1 : au moins une étude fournit la preuve d'une perturbation endocrinienne sur un organisme intact.
- Catégorie 2 : les données in vitro font suspecter une perturbation endocrinienne.
- Catégorie 3 : soit il n'y a pas de fondement scientifique permettant d'inclure ces substances dans la liste, soit il n'y a pas de données.

Une troisième sélection a ensuite été faite tenant compte du potentiel d'exposition des substances (tableau VII).

Tableau VII : Paramètres utilisés par la CE pour prioriser les perturbateurs endocriniens

Type de critère	Critères	Indicateurs
Critère « Toxicité »	Perturbation endocrinienne	Niveau de preuve scientifique (recherche bibliographique) & consultation d'un groupe d'experts
Critère « Potentiel d'exposition »	Substances hautement persistantes	PBT et vPvB (persistant, bioaccumulative and toxic / very persistent and very bioaccumulative)
	Substances ayant un volume de production importante	HPV (high production volume)
	Potentiel d'exposition de la substance	Exposition forte/ moyenne/ faible

Au final, les 553 substances candidates ont été classées dans trois groupes distincts [BKH Consulting Engineers 2000]. 60 de ces substances ont été classées dans le groupe I (volume de production et/ou persistance importante + perturbation endocrinienne et exposition avérées), 55 l'ont été dans le groupe II (volume de production et/ou persistance importante + perturbation endocrinienne suspectée ou

perturbation endocrinienne avérée avec exposition moyenne) et 438 dans le groupe III (volume de production et/ou persistance importante mais absence de données formelles de perturbation endocrinienne ou perturbation endocrinienne avérée mais exposition faible). Notons que les hormones naturelles n'ont pas été prises en compte dans cette sélection.

Enfin, dans le but de protéger, de défendre et de traiter l'eau et face à la nécessité d'élaborer une politique communautaire intégrée dans le domaine de l'eau, la Commission Européenne a établi la Directive communautaire de l'eau 2000/60/CE du 23 octobre 2000 visant au maintien et à l'amélioration de l'environnement aquatique en contribuant à la réduction progressive des rejets de substances dangereuses dans l'eau.

L'identification des substances prioritaires tient compte du principe de précaution, et se fonde sur une identification des dangers ainsi qu'une évaluation du risque liée à l'exposition au travers de l'eau. Les substances prioritaires ont été sélectionnées parmi celles qui présentent un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique selon 3 options :

- une évaluation du risque conforme au Règlement 93/793, aux Directives 91/414/CEE et 98/8/CE, ou
- une évaluation du risque ciblée sur l'écotoxicité aquatique et sur la toxicité pour l'homme via l'environnement aquatique, ou
- une procédure simplifiée d'évaluation du risque, fondée sur les dangers des substances, les données de surveillance ainsi que les volumes de production, modes d'utilisation, etc.

La seule de ces 3 options qui soit réalisable dans un délai raisonnable est celle qui prévoit une « procédure simplifiée d'évaluation des risques », tenant compte des dangers liés aux substances et de l'exposition pour les écosystèmes, d'après les données provenant de la surveillance et de la modélisation.

Tableau VIII : Paramètres utilisés par la CE pour prioriser les substances de la Directive cadre eau

Type de critère	Critères	Indicateurs
Critère d'exposition	Estimation de l'exposition de la population	Substances issues des listes officielles et programmes de surveillance des eaux superficielles et des sédiments (concentrations dans les eaux superficielles et les sédiments)
		Liste des métaux
Critère de toxicité	Effets écotoxicologiques sur les organismes aquatiques	Indices de toxicité aquatique
	Effets sur la santé humaine	Bioaccumulation Indices de toxicité humaine

L'évaluation des risques n'a été réalisée que sur les substances possédant suffisamment de données. Un jugement d'experts a permis d'établir la sélection finale des substances prioritaires. A partir des différents classements une première liste de 32 substances prioritaires a été déterminée.

En France

Il n'existe pas de programme français de hiérarchisation des substances. Cependant, un groupe d'experts instauré en 1992 par les ministres de l'agriculture, de l'environnement et de la santé, a cherché à établir, pour la surveillance des eaux, un classement hiérarchique des substances phytosanitaires, par rapport à la possibilité de les surveiller en priorité. Huit critères pour le classement des substances ont été défini et sont réunis dans le tableau IX [Bonan et Prime 2001]. Les scores sont calculés à partir de ces critères grâce à la méthode SIRIS (système d'intégration des risques par interaction de scores) [Vaillant, *et al.* 1995].

Tableau IX : Variables principales utilisées pour la hiérarchisation des phytosanitaires [Vaillant, *et al.* 1995]

TYPE DE CRITERES	CRITERES	INDICATEURS
CRITERES D'EXPOSITION	AFFINITE POUR LE SOL	COEFFICIENT DE PARTAGE CARBONE ORGANIQUE/ EAU : KOC
	PERSISTANCE DANS LE SOL	DEMI-VIE DT50
	STABILITE DANS L'EAU	VITESSE D'HYDROLYSE
	ETENDUE DE L'USAGE	SURFACES DEVELOPPEES TRAITEES
	INTENSITE D'USAGE	DOSE A L'HECTARE
	HYDROSOLUBILITE	-
CRITERES DE TOXICITE	TOXICITE POUR L'HOMME	DJA (DOSE JOURNALIERE ADMISSIBLE)
	ECOTOXICITE POUR LES ORGANISMES AQUATIQUES	CONCENTRATIONS LETALES POUR LES ALGUES, LES DAPHNIES OU LES POISSONS

Par ailleurs, R. Vincent et F. Bonthoux (2000) ont proposé une méthode de hiérarchisation des risques potentiels dans l'entreprise pour les substances chimiques, dans le but d'améliorer, par un meilleur ciblage, les moyens de prévention. Ils ont défini des catégories pour chacune des substances recensées dans l'entreprise, à partir de classes de danger, de fréquence d'exposition, et de quantités utilisées. Les classes sont définies sur la base de données qualitatives. Pour les dangers, 5 classes ont été sélectionnées selon l'étiquetage et les phrases de risque. De même, 4 classes ont été identifiées selon la fréquence d'utilisation, et 5 classes selon les quantités utilisées (tableau X).

Sur la base de ces classes, les scénarios ont été soumis à des experts pour qu'ils se prononcent sur la priorité à considérer en fonction des classes (priorité élevée, moyenne ou faible). Cette méthode a permis de classer les substances et produits utilisés dans l'entreprise en trois catégories de priorités (élevée, moyenne et faible), à partir de la méthode SIRIS.

Tableau X : Indicateurs utilisés pour hiérarchiser les substances en milieu du travail [Vincent et Bonthoux, 2000]

TYPE DE CRITERES	CLASSE	INDICATEURS
CLASSES DE DANGER	I	PRODUIT NON SOUMIS A ETIQUETAGE, PAS DE TOXICITE PARTICULIERE ; PAS DE PHRASES DE RISQUE
	II	PRODUIT IRRITANT OU PRODUIT SANS ETIQUETAGE, MAIS POUR LEQUEL IL EXISTE UNE VLEP ; R36, R37, R38
	III	PRODUIT NOCIF ; R20, R21, R22
	IV	PRODUIT TOXIQUE, SENSIBILISANT OU CORROSIF ; R23, R24, R25, R29, R31, R34, R35, R40, R41, R42, R43
	V	PRODUIT TRES TOXIQUE, CANCEROGENE, EFFETS SUR LA REPRODUCTION, ETC. ; R26, R27, R28, R32, R33, R39, R45, R46, R47, R48, R49, R60, R61, R62, R63, R64
CLASSES DE FREQUENCE D'UTILISATION	I	OCCASIONNELLE : QUELQUES JOURS PAR AN
	II	PONCTUELLE : QUELQUES JOURS PAR MOIS OU QUELQUES SEMAINES PAR AN
	III	DISCONTINUE : QUELQUES JOURS PAR SEMAINE OU QUELQUES MOIS PAR AN
	IV	CONTINUE : TOUS LES JOURS, TOUTE L'ANNEE
CLASSES DE QUANTITES UTILISEES	I	NEGLIGEABLE
	II	FAIBLE
	III	MOYENNE
	IV	IMPORTANTE
	V	TRES IMPORTANTE

Enfin, l'Observatoire de la qualité de l'air Intérieur a proposé en 2002 une hiérarchisation des substances à prendre en compte pour la mesure de la qualité de l'air dans les bâtiments [Mosqueron et Nedellec 2002]. Cette hiérarchisation avait pour principal objectif d'optimiser les coûts de la campagne de mesures programmée en 2003 sur l'ensemble du territoire national. La liste des substances incluses dans la hiérarchisation a été préalablement définie en fonction des recommandations de groupes d'experts pluridisciplinaires. La construction d'un indice de hiérarchisation pour chaque substance a pris en compte les effets sanitaires liés à une exposition aiguë, à une exposition chronique, ainsi que la fréquence à laquelle les substances pouvaient être retrouvées dans les bâtiments. Les critères sont réunis dans le tableau X.

Tableau XI : Critères de hiérarchisation sanitaires retenus par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur [Mosqueron et Nedellec, 2002]

TYPE DE CRITERES	CRITERES	INDICATEURS
CRITERES D'EXPOSITION	POTENTIEL D'EXPOSITION	CONCENTRATIONS DANS LES BATIMENTS
		FREQUENCE DE PRESENCE DES SUBSTANCES
CRITERES DE TOXICITE	TOXICITE AIGUË POUR L'HOMME	VTR AIGUË
	TOXICITE CHRONIQUE POUR L'HOMME	CLASSIFICATION CANCEROGENE VTR CHRONIQUE

L'indice de hiérarchisation nommé IH a été calculé selon l'algorithme $IH = I_A + I_C + I_F$ ou

$$IH = \frac{C_{int}}{VTR_{aiguë}} + I_K + \frac{C_{int}}{VTR_{chronique}} + I_F$$

Avec I_A : indice de toxicité aiguë ; I_C : indice de toxicité chronique ;

C_{int} : concentrations dans les bâtiments (P95) ; I_K : indice de cancérogénéicité ; I_F : indice de fréquence.

3.1.1.2. *discussion*

Le tableau XI rapporte les principales méthodes de hiérarchisation par attribution de scores, leurs objectifs et les critères utilisés. Les critères intervenant dans la décision de juger une substance comme prioritaire sont associés aux notions de toxicité et de possibilité d'exposition de la population. Ces critères sont très similaires d'une méthode à l'autre. En revanche, les indicateurs associés à ces critères sont nombreux et varient généralement, du plus complexe au plus simple, en raison de la disponibilité des informations et des délais nécessaires pour les obtenir.

Les critères de toxicité habituellement retenus sont globalement très généraux, plusieurs méthodes utilisant même uniquement les phrases de risque R (indications générales sur le type de toxicité d'une substance). Ces critères de toxicité auront, d'une manière générale, peu d'influence sur la hiérarchisation des substances reprotoxiques car la liste de substances candidates proposée dans ce document a déjà été établie à partir de leur potentialité à entraîner des effets reprotoxiques. En revanche, il pourrait être envisagé de retenir certains indices de toxicité comme les LOAEL qui permettent, couplés à la notion de quantité, de hiérarchiser les substances les unes par rapport aux autres.

Par ailleurs, la notion de potentiel d'exposition semble particulièrement importante. Les paramètres reflétant la possibilité d'exposition de la population sont donc couramment divisés en deux catégories :

- Ceux intrinsèques à la substance : il s'agit des propriétés physico-chimiques qui conditionnent le devenir de la substance dans l'environnement (volatilité, solubilité dans l'eau, coefficients de répartition...) et son potentiel de bioaccumulation ;
- Ceux qui dépendent de l'utilisation humaine (passée ou présente) : il s'agit soit des concentrations environnementales dans les médias auxquels l'homme peut être en contact (aliments, eau, air extérieur ou intérieur...), soit des quantités circulantes dans le pays ou la région concernée (tonnage, volumes de production, importation, vente, utilisation...).

Dans les méthodes étudiées, les paramètres les plus couramment utilisés (dans plus de 50% des méthodes) sont, comme le montre le tableau XII : i) les concentrations environnementales ; ii) les volumes produits, importés, tonnages et/ou utilisations ; iii) les demi-vies dans l'environnement et iv) la capacité de bioaccumulation (ou $\text{Log}_{K_{ow}}$).

Tableau XII : Critères de toxicité et d'exposition dans les méthodes de hiérarchisation par attribution de scores

Pays	Programme	Ampleur	Critères de toxicité	Critères d'exposition	Nombre de substances
Canada	LSIP	National	<ul style="list-style-type: none"> - Létalité aiguë - Phytotoxicité - Toxicité subchronique et chronique chez non mammifères - Toxicité subchronique et chronique chez les mammifères - Toxicité du développement in utero - Génotoxicité et cancérogénicité 	<ul style="list-style-type: none"> - Présence dans l'environnement - Persistance dans l'environnement - Bioaccumulation 	69
Etats-Unis	NPL	National	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë et chronique - Cancérogénicité - Caractéristiques physico-chimiques (réactivité et inflammabilité) - Toxicité aquatique - Dégradation de la molécule (hydrolyse photolyse, biodégradation) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fréquence de présence de chaque substance dans les sites pollués référencés - Concentrations de la substance dans le milieu environnemental - Statut d'exposition de la population (son comportement) 	275
	CHEM-1	National	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë orale et par inhalation - Cancérogénicité - Toxicité chronique autre que cancer : mutagenèse, reprotoxicité, neurotoxicité, etc. - Toxicité orale aiguë terrestre et aquatique - Toxicité chronique aquatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Persistance environnementale - Potentiel de bioaccumulation - Quantités utilisées, émises 	?
	SCRAM	Local	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë terrestre, aquatique - Toxicité chronique terrestre, aquatique - Toxicité chronique humaine générale - Reprotoxicité (reproduction & développement), cancérogénicité 	<ul style="list-style-type: none"> - Bioaccumulation - Persistance 	?
Australie		National	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité pour l'environnement (critère environnemental) - Toxicité pour l'homme (critères sanitaire) 	<ul style="list-style-type: none"> - Emissions, type de source - Type de sources - Quantités - Cycle de vie de la substance (devenir dans l'environnement) 	55
Europe	Règlement 93/793	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité pour l'homme : phrases de risque - Toxicité pour l'environnement 	<ul style="list-style-type: none"> - Emissions de substances - Tonnages, productions, importations - Distribution dans l'environnement - Dégradation aquatique 	141
	Priorités recherche ED	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Niveau de preuves d'une perturbation endocrinienne chez l'homme ou l'animal 	<ul style="list-style-type: none"> - Substances hautement persistantes - Substances ayant un volume de production importante - Potentiel d'exposition de la substance 	60
	Directive cadre eau	Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Effets écotoxicologiques sur les organismes aquatiques - Effets sur la santé humaine 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimation des expositions de la population (démarche ERS) 	32
France	Classement des phytosanitaires	national	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité pour l'homme - Ecotoxicité pour les organismes aquatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Affinité pour le sol - Persistance dans les sols - Stabilité dans l'eau - Etendue de l'usage - Intensité de l'usage - Hydrosolubilité 	
	OOAI mesures	national	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité aiguë pour l'homme (VTR aiguë) - Toxicité chronique pour l'homme (cancérogénicité & VTR chronique) 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations dans les bâtiments - Fréquence de présence 	

Tableau XIII : Paramètres d'exposition pris en compte dans les systèmes de hiérarchisation étudiés

Paramètres pris en compte pour le potentiel d'exposition	Nombre de système utilisant ce paramètre - %
Concentrations dans les compartiments de l'environnement	5 - 56%
Volumes produits, volumes importés, tonnages, restrictions, utilisations	7 - 78%
Solubilité, inflammabilité, coefficient de partage ...	4 - 44%
Demi-vies environnementales	5 - 56%
Vitesse d'hydrolyse, dégradation aquatique	2 - 22%
Facteur de bioconcentration	3 - 33%
Facteurs de bioaccumulation ou LogKow	6 - 67%
Fréquence de présence de la substance dans des sites pollués	3 - 33%
Statut ou niveaux d'exposition de la population	2 - 22%

Les méthodes de hiérarchisation par attribution de scores semblent être des méthodes pertinentes pour hiérarchiser des substances à un niveau national. Toutefois, appliquer une méthode de hiérarchisation par attribution de scores sur les 445 substances de la liste candidate, compte tenu des critères et indicateurs pertinents à collecter, paraît difficilement réalisable. L'idée retenue est de faire une hiérarchisation préalable moins complexe, suivie d'une sélection sur des critères plus fins.

3.1.2. Sélections spécifiques

Il existe d'autres méthodes de sélection qui ne sont pas fondées sur une attribution de scores composant le risque (combinaison d'un danger et d'une exposition) mais sur des critères uniques ou spécifiques d'une situation particulière.

C'est le cas par exemple de la liste de substances HPV de l'OCDE qui recense toutes les substances produites ou importées à plus de 1000 tonnes par an, ou la liste de substances de la Convention de Rotterdam qui ne s'intéresse qu'aux substances très toxiques.

3.1.2.1. *Les substances prioritaires de l'OCDE*

Dans le cadre de son programme sur l'investigation des substances chimiques existantes, l'OCDE répertorie sur son site Internet l'ensemble des substances chimiques produites ou importées en grandes quantités (« HPV » pour High Production Volume), c'est-à-dire à plus de 1000 tonnes par an. Ces substances font l'objet d'une évaluation détaillée avec publication de profils toxicologiques et d'une évaluation des risques. Les éléments essentiels à l'évaluation des substances sont réunis dans une base de données (SIDS pour Screening Information Data Set) qui permet de déterminer si des investigations toxicologiques supplémentaires sont nécessaires (dans ce cas demandées à l'industrie). La liste des substances HPV a été revue en 2000 et comporte 5235 substances.

3.1.2.2. *La convention de Rotterdam*

La Convention de Rotterdam a pour but d'encourager le partage des responsabilités et la coopération dans le domaine du commerce international de certains produits chimiques dangereux, afin de

protéger la santé de l'homme et l'environnement. Elle s'applique aux produits chimiques interdits et strictement réglementés ainsi qu'aux préparations pesticides extrêmement dangereuses⁷. Actuellement, 73 pays ont ratifié cette convention.

Les articles 5, 6 et 7 de ladite Convention fixent les procédures applicables aux produits chimiques interdits ou strictement réglementés et aux préparations pesticides extrêmement dangereuses ainsi que l'inscription des produits à l'annexe III. La Convention couvre actuellement 22 pesticides dangereux et 5 produits chimiques industriels.

3.1.2.3. *Les substances prioritaires du RIVM*

Une série de composés chimiques ont été évalués par le RIVM entre 1991 et 1993 puis mis à jour en 1999-2000 dans le cadre d'un projet sur les valeurs d'intervention pour la réhabilitation des sols. Les substances chimiques sélectionnées l'ont été en fonction de leur présence dans les sols. 70 composés sont aujourd'hui concernés.

3.1.3. Sélection à partir de propositions d'experts

Dans le but de sélectionner une liste de substances pour une analyse plus approfondie et généralement dans le cadre d'une hiérarchisation, certains organismes ou groupes d'experts proposent ce qu'ils désignent comme la « nomination » de substances par les tiers.

3.1.3.1. *Description*

Cette nomination est fondée sur des propositions de différentes parties. Plusieurs organismes proposent ce type de méthode de pré sélection. Les nominations effectuées au CERHR, au NTP et à l'OEHHA sont ici brièvement décrites afin de comprendre si leur utilisation peut être envisagée pour les substances reprotoxiques.

Le NTP (National Toxicology Program), qui coordonne les études toxicologiques et développe de nouvelles méthodes pour fournir des informations pertinentes sur la toxicité des substances, sollicite constamment la suggestion, par les tiers, de substances chimiques pour les études toxicologiques à venir. Ces propositions proviennent des agences fédérales, du public, et des autres parties intéressées et subissent ensuite plusieurs niveaux d'analyse par un comité du NTP, l'ICCEC (Interagency Committee for Chemical Evaluation and Coordination), qui est composé de représentants de l'ATSDR, de la CPSC (Consumer Product Safety Commission), du département de la défense, de l'EPA (Environmental Protection Agency), de la FDA (Food and Drug Administration), du NCTR, des NCI (National Cancer Institute), NIEHS (National Institute of Environmental Health Science), NIOSH

⁷ Selon la Convention de Rotterdam, un produit chimique interdit s'entend d'un produit chimique dont tous les emplois entrant dans une ou plusieurs catégories ont été interdits par une mesure réglementaire finale afin de protéger la santé des personnes ou l'environnement. Un produit chimique strictement réglementé s'entend d'un produit chimique dont pratiquement tous les emplois entrant dans une ou plusieurs catégories ont été interdit par une mesure réglementaire finale afin de protéger la santé des personnes ou l'environnement, mais pour lequel certaines utilisations précises demeurent autorisées. Une préparation pesticide extrêmement dangereuse s'entend d'un produit chimique préparé pour être employé comme pesticides et ayant sur la santé ou sur l'environnement, dans les conditions dans lesquelles il est utilisé, de graves effets qui sont observables peu de temps après une exposition unique ou répétée.

(National Institute of Occupational Safety and Health), NLM (National Library of Medicine) et OSHA (Occupational Safety and Health Administration).

Par ailleurs, le NTP et le NIEHS ont mis en place en 1998 le CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) dans le but d'accroître les ressources disponibles en santé environnement pour venir en aide aux gestionnaires, aux agences sanitaires, et pour répondre aux questions posées par le public. Ce centre fournit des évaluations scientifiques sur les effets liés à la reproduction et au développement causés par des agents chimiques auxquels l'homme peut être exposé. Ces évaluations sont réalisées à partir de la littérature scientifique par des experts indépendants. La suggestion de substances chimiques qui seront évaluées par le CERHR se fait conjointement par la communauté publique et scientifique, incluant ainsi les industriels, les administrations et gouvernements, les universitaires et les autres scientifiques, les associations environnementales, les citoyens. Les propositions doivent être accompagnées d'une justification (raisons pour lesquelles la substance est proposée) et, autant que possible, des informations scientifiques appropriées et des références bibliographiques.

Enfin, l'OEHHA de l'EPA de Californie a établi un comité « DART (Developmental and Reproductive Toxicant) Identification Committee », qui identifie les substances chimiques à ajouter dans la liste des reprotoxiques issue de la Proposition 65. Ce comité, composé d'experts indépendants, détermine si les substances sont effectivement des reprotoxiques, au travers des résultats d'études toxicologiques. Les sources principales d'implémentation de la liste sont : i) la recherche dans la littérature (scientifique, CCRIS, bases de données sur les pesticides, publications du DART, autres) ; ii) les suggestions du comité SAB (Science Advisory Board) ; iii) les suggestions d'autres organismes de l'état ; iv) les suggestions du public ; v) les suggestions de la communauté scientifique. Des éléments justifiant les suggestions sont apportés conjointement aux propositions de substances (y compris les références bibliographiques pertinentes). Les substances sont ensuite incluses dans une base de données en y reportant un certain nombre d'informations (la date et la source de la suggestion, commentaires sur les études épidémiologiques, les résultats de tests toxicologiques, les données sur l'utilisation, la production, et toute autre information pouvant se révéler importante pour caractériser les expositions).

3.1.3.2. *Discussion*

Cette nomination semble intéressante afin de guider certains choix qui s'avéreraient pertinents et dans le but de mettre en place à terme une veille scientifique pérenne sur le sujet. Une discussion peut ensuite être engagée au sein du groupe de travail pour valider les propositions.

3.2. Approche de hiérarchisation des substances reprotoxiques

Cette étape de hiérarchisation est un préalable à l'identification de substances pour lesquelles une analyse complète des VTR sera effectuée et pour lesquelles l'AFSSET pourrait à terme proposer la construction ou le choix de VTR.

L'analyse des VTR préexistantes permettra également de définir des critères de qualité pour le choix d'une VTR reprotoxique (dans le cas des substances possédant plusieurs VTR), puis pour la construction de VTR reprotoxiques (pour celles n'en possèdent pas).

Au total, 445 substances ont été identifiées comme potentiellement reprotoxiques. Appliquer une méthode de hiérarchisation par application de scores sur l'ensemble des substances de la liste candidate, compte tenu des critères et indicateurs pertinents à collecter (tonnages, indices LOAEL et NOAEL, BCF, etc.), et de la masse d'informations à exploiter, ne semble pas réalisable dans le temps imparti.

La méthode plutôt retenue est de réaliser une hiérarchisation à l'aide de méthodes moins complexes, utilisant des critères facilement disponibles. La méthode pourra dans un deuxième temps être améliorée en fonction des connaissances du moment et pour hiérarchiser au mieux les substances pour lesquelles des VTR devront être disponibles.

Dans ce cadre, il a été proposé de hiérarchiser les substances en fonction des composantes du risque, c'est-à-dire en tenant compte de critères indirects de danger et d'exposition. Ainsi, la hiérarchisation s'opère par rapport à la pertinence des sources de données liées à la reprotoxicité (pour le danger), puis par rapport à leur mention dans les listes prioritaires nationales ou internationales qui mentionnent le critère d'exposition. Enfin, pour mieux cibler les intérêts de santé publique mis en évidence sur le territoire français, une veille sera mise en place et des recommandations seront issues du groupe de travail sur des substances ou catégories de substances qu'il juge pertinentes. Cette veille concernera les préoccupations nationales ainsi que les propositions d'experts dans leurs champs d'activités.

3.2.1. L'importance et la pertinence des sources de données

Une hiérarchisation peut être opérée à partir de la liste des substances candidates, en fonction des sources d'information utilisées. Elles correspondent au critère de « danger » spécifique à la reprotoxicité. Finalement, les sources de données retenues sont :

- la liste des substances classées « CMR reprotoxiques de catégorie 1, 2 & 3 » (Bureau européen des produits chimiques ECB) ;
- la liste des substances potentiellement reprotoxiques imposée par la proposition 65 (OEHHA) ;
- la liste du CERHR ;
- la liste des perturbateurs endocriniens reprotoxiques du CDC évalués par Choi et al. ;
- la liste du PEC (EPA Californie) ;

- la liste des substances possédant au moins une VTR reprotoxique (base IRIS, ATSDR, Health Canada, OEHHA, RIVM, OMS).

La liste de perturbateurs endocriniens de la Commission Européenne a été supprimée du score danger car elle apparaît dans le score exposition.

A partir de ces informations, un score « danger » global a été calculé en pondérant les scores de chaque source en fonction de l'importance qu'on a voulu leur accorder. Ainsi, une importance maximale a été donnée aux substances classées CMR reprotoxiques de catégorie 1 & 2 (score = 6), puis aux substances CMR reprotoxiques de catégorie 3 (score = 3), enfin un score moindre pour les autres listes qui ne sont pas CMR (score = 2). Lorsque les substances ne sont pas dans les listes, leur score est égal à zéro. Pour la disponibilité de VTR, un score 1 est appliqué s'il existe au moins une VTR reprotoxique, un score 0 est appliqué s'il n'y a pas de VTR reprotoxiques. Ainsi :

$$\text{Score Danger} = \text{score (CMR)} + \text{score (P65)} + \text{score (CDC)} + \text{score (PEC)} + \text{score (CERHR)} + \text{score (VTR)}.$$

3.2.2. Hiérarchisation en fonction des priorités déjà établies

Un certain nombre de listes prioritaires de substances chimiques, à un niveau national ou international, sont déjà établies. Elles sont issues des éléments méthodologiques expliqués dans le chapitre 1.2. et tiennent compte déjà, pour la plupart, de paramètres illustrant le potentiel d'exposition de la population (à un niveau national, ou international). Elles sont donc en ce sens une source intéressante de données pour la priorisation des reprotoxiques.

Ces listes sont au nombre de 8. On a recensé :

- la liste prioritaire NPL de l'EPA et ATSDR (Etats-Unis) ;
- la liste prioritaire de l'ECB (Europe) ;
- la liste des perturbateurs endocriniens de la Commission Européenne (Europe) ;
- la liste de la Directive cadre eau de la commission européenne (Europe) ;
- les listes prioritaires LSIP1&2 de Health Canada (Canada) ;
- la liste prioritaire du RIVM (Pays-Bas) ;
- la liste prioritaire du NHMRC (Australie) ;
- la liste prioritaire des substances « HPV » (high production volume) de l'OCDE ;

La liste des substances de la Convention de Rotterdam citée au chapitre II.2.2 a été retirée de ce score car le potentiel d'exposition n'intervient pas dans la sélection des substances.

Le tableau XIV identifie pour chaque méthode de hiérarchisation les objectifs et les paramètres utilisés pour le critère lié à l'exposition.

Tableau XIV : Paramètre d'exposition pris en compte selon les méthodes de hiérarchisation

Institution	Type de programme et objectif	Méthode générale	Paramètres rendant compte du potentiel d'exposition	Année
OCDE	Investigation de substances chimiques existantes	PAS D'ATTRIBUTION DE SCORES (SPECIFIQUE AUX TONNAGES)	HPV	2000
ECB	Evaluation & réduction des risques des substances existantes	ATTRIBUTION DE SCORES	distribution, propriétés physico chimiques, dégradation aquatique, tonnage, importation et utilisations	2000
CE	Directive Cadre Eau. Réduction des substances dangereuses dans les eaux	ATTRIBUTION DE SCORES	production, volumes utilisés, modes d'utilisation, surveillance et contamination écologiques	2001
CE (BKH)	Priorités de recherche pour évaluer le rôle des molécules dans les mécanismes de perturbation endocrinienne	ATTRIBUTION DE SCORES	persistance et/ou HPV, QSAR, concentrations environnementales et dans les aliments, transferts dans l'environnement	2000
Santé Canada	Evaluation puis réduction des risques	ATTRIBUTION DE SCORES	concentrations dans l'environnement propriétés physico-chimiques, volumes importés ou produits, persistance et bioaccumulation	1989-1995
ATSDR & USEPA	Rédaction de profils toxicologiques et documents supports	ATTRIBUTION DE SCORES	fréquence de l'occurrence des substances dans les sites pollués référencés, concentrations environnementales, statut d'exposition.	2003
NICNAS Australie	Evaluation puis réduction des risques	PAS D'ATTRIBUTION DE SCORES	propriétés physico-chimiques, volumes de production, utilisation	2003
RIVM Pays-Bas	Elaboration de valeurs d'intervention pour la réhabilitation des sols	PAS D'ATTRIBUTION DE SCORES	Présence dans les sols des sites pollués aux Pays Bas	1991-2000

Le score lié à ces listes prioritaires correspond au total du nombre de citations dans ces listes (plus une substance est citée, plus elle aura un poids important). De la même façon que pour les sources de données, une plus grande importance a été donnée aux listes européennes puis internationales par pondération des scores, afin de tenir compte des éventuelles disparités géographiques. Ainsi, un score de 2 est donné aux priorités européennes (ECB, BKH et CE) et internationales (OCDE) puis un score de 1 est donné aux priorités des autres pays (Etats-Unis, Canada, Australie, RIVM). Lorsque les substances n'appartiennent à aucune liste, leur score est égal à zéro. Ainsi :

$$\text{Score « exposition »} = \text{score (OCDE)} + \text{score (ECB)} + \text{score (BKH)} + \text{score (CE)} + \text{score (Canada)} + \text{score (Etats-Unis)} + \text{score (Australie)} + \text{score (RIVM)}$$

3.2.3. Calcul du score total

Chacune des 445 substances se voit attribuer un score de danger et un score d'exposition. Ces deux scores représentent d'une manière simplifiée les deux paramètres du risque. Afin de totaliser un score tenant compte au mieux des aspects de santé publique, il convient de pondérer ces deux scores de danger et d'exposition afin qu'ils aient une importance relative similaire.

Le score total correspond alors au produit des scores danger et exposition, rapportés à une même échelle de valeurs. Ainsi :

$$\text{Score TOTAL} = [\text{score « danger »}] \times [\text{« score exposition »}]^{\text{Ln}(17)/\text{Ln}(13)}$$

En effet, une approche classique en présence de deux critères de cette nature, est de raisonner sur le produit (danger × probabilité d'exposition), défini comme le risque. Un problème particulier apparaît cependant lors de l'utilisation du produit : l'existence de données censurées (un des scores égal à zéro) qui, bien que ne représentant pas une absence de danger ou d'exposition pour les substances correspondantes, les classent automatiquement en fin de liste. Afin de pallier cet inconvénient, il est proposé :

- d'attribuer un score minimum de 1 à toutes les substances pour les deux critères exposition et danger,
- d'augmenter ce score de 1 si celui-ci n'est pas nul. Au final, les scores seraient donc respectivement sur 17 et 13 points maximum (au lieu de 16 et 12).

Les principales différences sont mises en évidence dans le tableau XV ci-après, qui regroupe :

- la méthode de la somme pondérée utilisée jusqu'à présent mais limitée aux deux critères danger et exposition (méthode A),
- la méthode du produit pondéré avec les scores remontés d'une unité (méthode C).

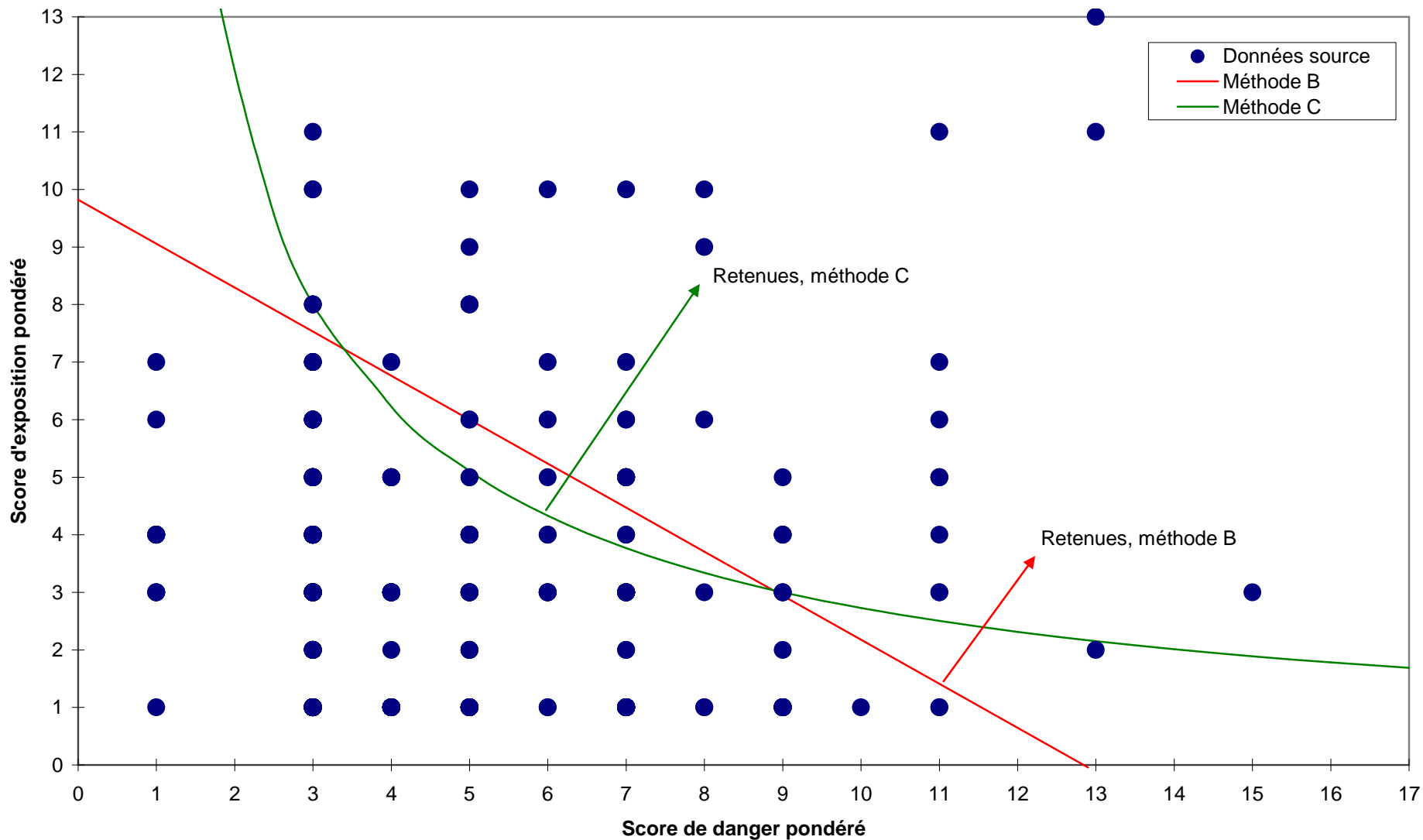
*** (la méthode B est la somme des scores mais remontés d'une unité, elle a servi pour la construction du graphique uniquement)

L'annexe 2 présente la liste des cinquante premières substances avec leurs scores de hiérarchisation.

Tableau XV : Classement des cinquante premières substances selon les méthodes proposées

Classement	Méthode A	Méthode C
1	Phtalate de di(2-ethylhexyl)	Phtalate de di(2-ethylhexyl)
2	Phtalate de benzyle et de butyle	Phtalate de benzyle et de butyle
3	Phtalate de dibutyle	Phtalate de dibutyle
4	Cadmium	Cadmium
5	Plomb	Plomb
6	Hexachlorobenzène	Toluène
7	Toluène	Hexachlorobenzène
8	Phénol, nonyl-	Ethylène glycol éthyléther
9	Bénomyl	Phénol, nonyl-
10	Ethylène glycol éthyléther	Ethylène glycol éthyléther, acétate
11	Benzène	Linuron
12	Styrène	Vinclozoline
13	Ethylène glycol éthyléther, acétate	Benzène
14	Linuron	Dichloro-diphényl-trichloro-éthane, p-p'-
15	Vinclozoline	Disulfure de carbone
16	Hexachlorocyclohexane gamma- (lindane)	Hexachlorocyclohexane gamma- (lindane)
17	Ethylène glycol méthyléther	Nitrofène
18	Dichloro-diphényl-trichloro-éthane, p-p'-	Bisphénol A
19	Chloroforme	Ethylène glycol méthyléther
20	Nickel	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
21	Disulfure de carbone	N,N-diméthylformamide
22	Dibromo-3-chloropropane, 1,2-	Bénomyl
23	Dichlorobenzène, 1,4-	Dichlorobenzène, 1,4-
24	Atrazine	Atrazine
25	Butadiène, 1,3-	Butadiène, 1,3-
26	Nitrofène	Dinitrotoluène, 2,4-
27	Bisphénol A	Styrène
28	2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine	Monoxyde de carbone
29	N,N-diméthylformamide	Plomb, jaune de sulfochromate de
30	Ethylène glycol méthyléther, acétate	Plomb, chromate de
31	Dinosèbe	Benzo[a]pyrène
32	Monoxyde de carbone	Mercure
33	Plomb, jaune de sulfochromate de	Pentachlorophénol
34	Plomb, chromate de	Chromate de sodium
35	Dinitrotoluène, 2,4-	Dichromate de potassium
36	Trichloroéthylène	Dichromate d'ammonium
37	Phénol	Oxyde de diphényle, dérivé octabromé
38	Tétrachloroéthylène	Chloroforme
39	Benzo[a]pyrène	Nickel
40	Mercure	Ethylène glycol méthyléther, acétate
41	Pentachlorophénol	Dinosèbe
42	Chromate de sodium	Endosulfan
43	Dichromate de potassium	Maneb
44	Dichromate d'ammonium	Cadmium, oxyde de (en poudre stabilisée)
45	Oxyde de diphényle, dérivé octabromé	Chrome, trioxyde de
46	Chrome, trioxyde de	Trichloropropane, 1,2,3-
47	Endosulfan	Ethylène, dibromure de
48	Maneb	Bromopropane, 1-
49	Bromopropane, 1-	Plomb, rouge de chromate, de molybdate et de sulfate de
50	Plomb, rouge de chromate, de molybdate et de sulfate de	Nickel, carbonyle

Méthodes de hiérarchisation



3.2.4. Limites

Cette méthode simple de hiérarchisation des substances reprotoxiques a été conçue pour permettre l'identification de substances sur lesquelles l'analyse de VTR pourrait être conduite, dans le but de développer une méthode de construction et de choix de VTR reprotoxiques.

Elle est fondée sur des critères relatifs au risque, habituellement retenus par de nombreux organismes ou institutions ayant déjà réalisé une hiérarchisation. En effet, le groupe de travail a initialement basé son analyse sur un fond documentaire regroupant un certain nombre de méthodes de hiérarchisation déjà existantes dans d'autres pays ou au niveau international.

Cette méthode a présenté de nombreuses difficultés et impasses d'ordre méthodologique, notamment du fait de l'absence de données suffisantes (indicateurs d'exposition pas toujours pertinents) et d'un manque de moyens pour effectuer la démarche (notamment pour l'analyse des relations dose-effet). De ce fait, un certain nombre de limites ont été pointées du doigt.

Bien que l'ensemble des sources utilisées pour la hiérarchisation tienne compte de paramètres de danger et d'exposition (composant le risque), ceux-ci sont donnés à titre indicatif et la plupart du temps d'une manière implicite.

Par exemple, si le score « danger » tient compte de la présence de la substance dans des listes de reprotoxiques, le caractère avéré de ce danger reprotoxique et la sévérité de l'effet ne sont pas relatés.

De même, pour l'exposition, si on a tenu compte d'une manière implicite des facteurs de bioconcentration des substances, de leur persistance dans l'environnement, ou des volumes de production, les concentrations environnementales (qualitatives et quantitatives) ne sont que peu représentées, et encore moins les expositions réelles de la population.

Par ailleurs, étant donné que les indicateurs pris en compte l'ont souvent été dans plusieurs sources retenues, ou que certaines sources sont dépendantes d'autres également prises en compte, il existe un biais non négligeable de hiérarchisation.

Par exemple, lorsque une substance est dans la liste P65 de Californie, une VTR reprotoxique est élaborée par l'OEHHA, ainsi la substance peut se retrouver avec un score de danger élevé (score OEHHA + score VTR) alors que la seule source d'information provient du programme californien.

De même, les substances « HPV » sont identifiées au travers de la liste de l'OCDE alors qu'un grand nombre de hiérarchisations retenues pour le score « exposition » ont tenu compte du caractère HPV des substances.

Enfin, il existe une possibilité de biais liée à la non comparabilité des jugements des experts entre eux et/ou entre groupes de travail différents, qui ne peut être prise en compte dans cette méthode.

On peut donc émettre de nombreuses réserves, liées notamment :

- à l'addition de diverses listes aux objectifs différents : par exemple, une substance classée CMR et appartenant à la liste OEHHA n'est pas obligatoirement plus prioritaire qu'une substance classée CMR seule (en effet, elle n'est pas forcément plus toxique) ;
- à la prise en compte de listes restrictives (exemple d'une liste de pesticides, PEC), qui conduit forcément à surestimer des familles de substances (dans ce cas, les pesticides) ;
- au biais de sur-classement : lorsque plusieurs listes sont issues d'un seul programme (c'est l'exemple des VTR de l'OEHHA construites dans le cadre de la proposition P65 ; des priorités du RIVM et de la construction de VTR qui s'ensuit ; des priorités de la Commission Européenne concernant les perturbateurs endocriniens et des listes de substances reprotoxiques, etc.) ou quand un critère revient plusieurs fois (exemple du critère « HPV », spécifique de la liste OCDE, mais pris en compte dans de nombreuses autres listes prioritaires) ;
- à l'absence de prise en compte des relations doses - effets : on ne connaît pas la nature des effets critiques, ce qui est préjudiciable pour la construction de VTR reprotoxiques ;
- à l'absence de prise en compte des préoccupations françaises. Toutefois, cet aspect, pris en compte initialement, avait été considéré trop subjectif par le groupe de travail, car chaque expert avait une vision différente des substances prioritaires, en fonction de son champ d'activité et de ses compétences.

Le groupe de travail, conscient des limites méthodologiques précisées, insiste sur la nécessité d'initier une démarche à plus long terme, et en dehors de son champ d'actions, qui ne se limiterait pas forcément au domaine des substances chimiques reprotoxiques. Il a finalement été conclu d'utiliser cette méthode, telle qu'elle, pour sélectionner les substances de la phase pilote dans le cadre de l'étude de faisabilité pour la construction de VTR.

3.3. Sélection des substances pour la phase pilote en 2006

Les trente premières substances ont été sélectionnées par le groupe d'experts selon la méthode de hiérarchisation proposée (tableau XVI). L'étude de faisabilité pour le choix et la construction de VTR reprotoxiques qui débutera au cours de l'année 2006 se fera sur 6 substances de cette liste.

Tableau XVI : Liste des trente premières substances hiérarchisées selon la méthode proposée par le groupe de travail.

Numéro CAS	Substances
117-81-7	Phtalate de di(2-ethylhexyl) (DEHP)
85-68-7	Phtalate de benzyle et de butyle (BBP)
84-74-2	Phtalate de dibutyle (DBP)
7440-43-9	Cadmium
7439-92-1	Plomb
108-88-3	Toluène
118-74-1	Hexachlorobenzène (HCB)
110-80-5	Ethylène glycol éthyléther (EGEE)
25154-52-3	Phénol, nonyl-
111-15-9	Ethylène glycol éthyléther, acétate (EGEEA)
330-55-2	Linuron
50471-44-8	Vinclozoline
71-43-2	Benzène
50-29-3	DDT
75-15-0	Disulfure de carbone
58-89-9	lindane
1836-75-5	Nitrofène
80-05-7	Bisphénol A
109-86-4	Ethylène glycol méthyléther
1746-01-6	2,3,7,8-TCDD
68-12-2	N,N-diméthylformamide
17804-35-2	Bénomyl
106-46-7	Dichlorobenzène, 1,4-
1912-24-9	Atrazine
106-99-0	Butadiène, 1,3-
121-14-2	Dinitrotoluène, 2,4-
100-42-5	Styrène
630-08-0	Monoxyde de carbone
1344-37-2	Plomb, jaune de sulfochromate de
7758-97-6	Plomb, chromate de

Les substances ont été catégorisées en fonction des informations disponibles sur leurs VTR et du type d'effet (fertilité ou développement) considéré. Ainsi, différentes catégories ont été proposées :

- substances ayant des effets sur la fertilité :
 - o absence de VTR reprotoxiques
 - o présence de plusieurs VTR reprotoxiques
 - o présence de VTR reprotoxiques mais pour une voie d'exposition ou une durée autre que celle retenue.
- substances ayant des effets sur le développement :
 - o absence de VTR reprotoxiques
 - o présence de plusieurs VTR reprotoxiques

- présence de VTR reprotoxiques mais pour une voie d'exposition ou une durée autre que celle retenue.

Finalement, pour disposer de substances possédant des informations variées, aussi bien en terme de qualité que de quantité, les substances retenues, toutes comprises dans les 11 premières hiérarchisées, ont été :

- Phtalate de di(2-ethylhexyl) (DEHP)
- Phtalate de benzyle et de butyle (BBP)
- Phtalate de dibutyle (DBP)
- Toluène
- Ethylène glycol éthyléther (EGEE)
- Phénol, nonyl-
- Linuron

3.4. Veille scientifique

Au cours de la démarche, le groupe de travail avait identifié un certain nombre de préoccupations françaises à prendre en compte pour hiérarchiser les substances. Certaines difficultés d'ordre méthodologique ont contraint les experts à ne pas prendre en compte ces préoccupations dans le calcul d'un score, mais plutôt aux côtés de la méthode, dans le cadre d'une veille scientifique.

En effet, les thèmes identifiés n'étaient pas exhaustifs et la présentation ne pouvait amener à une méthode cohérente de calcul d'un score. Ces préoccupations nationales peuvent être plutôt comprises comme le fruit de jugements d'experts bien établis.

Par ailleurs, la veille scientifique regroupe également les propositions issues de spécialistes lors de la détection de problèmes de santé publique en émergence.

Ce chapitre se découpe donc en deux sous chapitres, l'un sur les différents projets nationaux d'envergure mis en place récemment ; l'autre sur la pérennisation du réseau de partenaires dans le domaine de la reprotoxicité et des VTR.

3.4.1. Les préoccupations nationales

3.4.1.1. *Les substances chimiques dans l'air intérieur*

La question de la qualité de l'air intérieur est une préoccupation majeure de santé publique, car l'ensemble de la population est concerné et parce qu'elle touche plus particulièrement les

personnes sensibles (comme les enfants, les personnes âgées ou atteintes de maladies pulmonaires chroniques).

En France, l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), créé en 2001, a pour enjeu de mieux connaître la pollution intérieure principalement grâce à des campagnes de mesures, et d'apporter des solutions adaptées à sa prévention et à son contrôle. L'OQAI a mené en 2001 une campagne pilote sur 90 logements et 9 écoles pour tester son dispositif.

En septembre 2003, la première campagne de mesures française à grande échelle a débuté sur 710 logements pour un ensemble de substances préalablement hiérarchisées en fonction d'un indice cumulant les dangers et l'exposition. Les résultats sont attendus pour la fin de l'année 2006.

3.4.1.2. *Les pesticides*

La large utilisation des pesticides en France et la mise en place progressive de la réglementation européenne (Directive Européenne n°91/414/CEE) ont engagé le débat sur les risques sanitaires encourus par les pesticides et portent ces substances au cœur des préoccupations sanitaires. En 2000, l'avis du CPP a été sollicité par Mme la Ministre chargée de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement, pour étudier les effets sanitaires liés à la présence des produits phytosanitaires et de leurs métabolites dans les sols ou dans les autres milieux en contact avec l'homme. Le CPP a abouti à la conclusion que le problème sanitaire posé par l'utilisation des pesticides en agriculture, et par d'autres utilisateurs, justifiait une application du principe de précaution. Les travaux du CPP s'inscrivent par ailleurs dans le cadre général des actions commandées par les Pouvoirs Publics et des décisions prises. En 2001, le Comité National de Sécurité Sanitaire s'est réuni afin de déclarer, entre autre, la création d'un Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP) qui aurait pour mission de rassembler, en vue de leur valorisation, les informations et résultats des contrôles et mesures de résidus de pesticides dans les différents milieux et les produits consommés par l'homme, d'estimer les niveaux d'exposition des populations et d'identifier les actions de progrès pouvant être mises en place sur les systèmes d'information et notamment la nature et le format des données collectées.

Dès lors, de nombreux travaux ont impliqué le choix de molécules à suivre en priorité pour diverses raisons. On peut en décliner les principaux selon les milieux de l'environnement auxquels ils font référence.

Dans l'air

L'estimation des impacts de l'utilisation des pesticides sur la pollution atmosphérique est pratiquement inconnue par rapport au milieu aquatique. De plus, d'un point de vue réglementaire, aucune norme n'existe concernant les concentrations en pesticides dans l'atmosphère. Alarmé par le problème, l'Institut Français de l'Environnement (IFEN) a décidé de lancer des études de

mesures des pesticides dans l'air, sur des zones géographiques précises. 3 rapports régionaux (région Centre, Poitou-Charentes et Champagne Ardenne) ont été utilisés dans ce travail. Les critères de sélection des pesticides à mesurer pour ces 3 régions correspondent à des critères de toxicité (VTR, toxicité, propriétés physico-chimiques), d'environnement (résidus dans les milieux de vie) et d'exposition (bioaccumulation, tonnage, production, utilisation).

Depuis plusieurs années, des campagnes de mesures des pesticides dans l'air ont été lancées dans certaines régions par les Associations de Surveillance de la qualité de l'Air (AASQA), avec l'appui méthodologique du Laboratoire Central de surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA), pour ce qui concerne le développement et la validation des méthodes de prélèvement et d'analyse, et la définition des stratégies de mesures. Le LCSQA a également proposé une première sélection de composés à surveiller dans l'air ambiant, selon des critères de toxicité, d'environnement (propriétés physico-chimiques) et d'exposition (productions, utilisations).

L'IFEN, dans le cadre de l'observatoire des résidus de pesticides, rassemble l'ensemble des données existantes, en particulier, à partir de 3 rapports régionaux (région Centre, Poitou-Charentes et Champagne-Ardenne).

Par ailleurs, depuis 2002, un groupe de travail multidisciplinaire piloté par l'INERIS s'est attaché à développer une méthode combinant l'analyse multicritère et la modélisation pour classer les pesticides présents dans l'air en fonction de leurs propriétés, de leurs utilisations, de leurs impacts potentiels sur la santé humaine et sur l'environnement dans la région où ils sont utilisés. Cette classification doit permettre d'identifier les substances à suivre en priorité dans l'atmosphère.

Cette étude, réalisée pour le Ministère de l'Agriculture (DERF), a conduit en 2004 à la réalisation d'un outil de hiérarchisation et à l'élaboration d'une base de données contenant environ 70 pesticides.

Dans l'eau

L'IFEN publie également une liste de pesticides les plus rencontrés en France dans les eaux superficielles et souterraines. La sélection s'effectue à partir de différentes listes de pesticides des Agences de l'Eau, de la Lyonnaise des eaux, de la Directive eau (Décision n°2455/2001/CE), des DDASS et des DIREN. Le travail de hiérarchisation des substances repose sur la collaboration entre l'IFEN et ces organismes. Les critères retenus sont en général les volumes de production, le potentiel de bioaccumulation (pour les pesticides interdits de commercialisation entre autres comme le lindane). En 2002, 408 pesticides ont été recherchés dans les eaux de surface et 373 dans les eaux souterraines.

Dans les aliments

La Recommandation de l'autorité de surveillance AELE (Aire Economique de Libre Echange) concerne un programme coordonné de contrôle visant à garantir le respect des teneurs maximales en résidus de pesticides dans les céréales et certains produits d'origine végétale, y compris les fruits et légumes. L'objectif est de parvenir progressivement à un système d'évaluation de l'exposition alimentaire effective aux pesticides. Le choix des pesticides repose sur des contrôles de résidus dans un certain nombre de produits alimentaires (une dizaine par an).

Enfin, dans son action de veille et de sécurité sanitaire concernant les risques nutritionnels et sanitaires sur l'ensemble de la chaîne alimentaire (loi du 1er juillet 1998), l'AFSSA a mené une étude d'évaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles. Un inventaire des pesticides pouvant être détectés dans les aliments infantiles a été effectué à partir des 189 pesticides les plus utilisés en France. L'exposition a été évaluée à partir de la mesure des résidus en pesticides dans les aliments par plusieurs méthodes aboutissant à 101 substances susceptibles de conduire à un dépassement théorique du crédit journalier des nourrissons et des enfants en bas âge. Seuls 43 composés ont conduit réellement à un dépassement théorique [AFSSA, 2002].

3.4.1.3. *Les déchets*

De nombreuses publications rapportent une augmentation de l'incidence des pathologies ayant trait à la reproduction et au développement embryofœtal dans les populations résidant autour des décharges. La controverse scientifique est cependant importante car des études épidémiologiques solides ne mettent pas en évidence de tels risques.

C'est dans ce cadre qu'a été entrepris un projet national d'envergure relatif au stockage des déchets, qui contribuera à établir un état des connaissances sur la réalité, la nature et l'ampleur d'un éventuel impact sanitaire des procédés de stockage des déchets.

La liste des substances jugées prioritaires a été identifiée à partir des travaux internationaux de hiérarchisation relatifs aux centres de stockage ainsi que de critères attachés à la situation française (contexte santé environnement et études du Réseau Santé Déchets). Au total, 46 substances ont été jugées prioritaires.

3.4.1.4. *Le milieu professionnel*

L'INRS a élaboré une liste de substances prioritaires en milieu du travail. Cette liste a été réalisée à partir de trois sources d'informations :

- Les produits le plus fréquemment prélevés dans l'atmosphère des lieux de travail par les Caisses Régionales d'Assurance Maladie et l'INRS depuis cinq ans (période 1999 à 2004) et enregistrés dans la base Colchic⁸ ;
- Les produits ayant fait l'objet de la rédaction d'une fiche de synthèse toxicologique vis-à-vis de la reproduction dans le cadre du projet Demeter⁹ de l'INRS ;
- Les produits qui viennent de faire l'objet de la fixation d'une nouvelle Valeur Moyenne d'Exposition (VME) par la communauté européenne (Directive 2000/39/CE du 8 juin 2000).

Divers coefficients ont été introduits en fonction de la source. Un coefficient de 3 est appliqué pour les fiches « toxicologie de la reproduction » ainsi que pour les substances possédant un VME ré-évaluée. Pour les substances présentes dans la base Colchic, un coefficient de 3 a été appliqué lorsque les substances ont fait l'objet de plus de 1000 prélèvements ; un coefficient de 2 lorsque les substances ont fait l'objet de plus de 500 prélèvements, mais moins de 1000 ; et enfin, un coefficient de 1 lorsque les substances ont fait l'objet de moins de 500 prélèvements.

Chaque substance a fait l'objet d'une sommation des coefficients de ces listes pour donner un coefficient total de priorité.

3.4.1.5. *Les préoccupations des évaluateurs de risques*

L'INERIS établit des fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques en utilisant en priorité des informations publiées et reconnues ainsi que les monographies publiées par des organismes de renommée. Les substances étudiées le sont en fonction des préoccupations exprimées par les évaluateurs de risque, selon une enquête qui tient compte plus spécifiquement des préoccupations internes à l'INERIS.

3.4.2. Le jugement d'experts

Au travers leur activité, et dans le but d'attirer l'attention sur certaines substances ou catégories de substances qui pourraient à l'avenir être identifiées comme reprotoxiques, au vu des nouvelles connaissances, les experts pourront présenter un document de synthèse justifiant la prise en compte de ces substances.

Actuellement, une attention particulière peut être apportée à des substances qui ne sont pas considérées comme prioritaires au terme de la démarche de hiérarchisation proposée, mais qui, selon les experts, sont à prendre en compte, et qui concernent : le monoxyde de carbone, les parabens et la N-méthylpyrrolidone.

⁸ Base de données sur les expositions professionnelles, à partir des analyses réalisées par les laboratoires des CRAM et de la CNAM et ceux de l'INRS. Les données en commun sont disponibles depuis 1987.

⁹ Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction (fiches synthétiques qui regroupent les données disponibles sur la toxicité sur la reproduction pour 60 produits), parution prévue en 2006.

CONCLUSION

Cette étape préalable d'identification et de hiérarchisation de substances reprotoxiques va permettre à court terme de tester la méthodologie de construction de VTR reprotoxiques pour une meilleure prise en compte des contraintes pratiques existantes. Si la méthode proposée comporte un certain nombre de limites qui ne permettent pas à l'heure actuelle de statuer sur le caractère de pertinence en terme de santé publique, elle a toutefois permis d'établir une liste de substances reprotoxiques, des pistes de hiérarchisation intéressantes, ainsi que la base d'une réflexion qui doit se poursuivre sur ce sujet. Le groupe de travail insiste sur la nécessité de poursuivre une démarche similaire au long cours, et d'envisager la possibilité de l'élargir à des substances autres que reprotoxiques.

Parmi les substances nécessitant la construction de VTR reprotoxiques, d'une manière prioritaire, les substances ayant un petit volume de production pourraient, par cette méthode de hiérarchisation pondérée, se trouver placées en bas de liste. Or, le volume de production n'est pas toujours corrélé à une faible exposition de la population et à l'absence d'effet sanitaire possible. La mise à disposition de données guide nécessairement les travaux de hiérarchisation qui sont liés aux options choisies précédemment à divers niveaux décisionnels. Mais les évolutions actuelles traduites dans les plans santé environnement existants en France et en Europe présagent de modifications de ces choix afin de prendre en compte la protection de groupes vulnérables. Le travail sur les VTR reprotoxiques pourrait être de ce fait une occasion d'inclure de nouveaux paramètres dans les critères de hiérarchisation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **AFSSA. 2002.** Evaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles. Janvier 2002. www.afssa.fr

- **ATSDR (Agency for Toxic Substance and Disease Registry) 1999.** CERCLA priority list of hazardous substances that will be the subject of toxicological profiles and support document. Atlanta, ATSDR & US EPA 38 pp.

- **ATSDR 2004.** Site Internet <http://www.atsdr.cdc.gov/> Minimal Risk Levels (MRLs) for hazardous substances.

- **BKH Consulting Engineers 2000.** Toward the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption; preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting. Delft, The Netherlands, European Commission DG ENV Final Report M0355008/1786Q/10/11/00. 29 pp.

- **Blot, K. (2001).** Détermination des paramètres permettant d'identifier les produits phytosanitaires susceptibles d'avoir les impacts sur la santé publique les plus importants en France. Rennes, ENSP 57 pp.

- **Bonan Henri, Prime Jean-Louis. 2001.** Rapport sur la présence de pesticides dans les eaux de consommation humaine en Guadeloupe. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Inspection Générale des Affaires Sociales ; Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement, Inspection Générale de l'Environnement. Juillet 2001. 86p.

- **CERHR (Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) 2004.** Site Internet <http://cerhr.niehs.nih.gov/> Chemical evaluation and Organization, Chemicals, Reports & Monographs.

- **Choi SM, Yoo SD, Lee BM.** Toxicological characteristics of endocrine-disrupting chemicals : developmental toxicity, carcinogenicity, and mutagenicity. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. **2004**;7(1):1-24.

- **CE (Commission of the European Communities) 2001a.** Directive 2001/59/CE de la Commission, du 6 août 2001, portant vingt-huitième adaptation au progrès technique de la

directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

- **CE 2001b.** Communication from the Commission to the Council and the European Parliament on the implementation of the Community strategy for endocrine disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Brussels, European Commission COM(2001)262 final. 45 pp.

- **CE 2004.** Directive 2004/73/CE du 29 avril 2004, portant vingt-neuvième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

- **Donald, J. M., Monserrat, L. E., Hooper, K., Book, S. A. and Chernoff, G. F. (1992).** "Prioritizing candidate reproductive/developmental toxicants for evaluation." Reprod Toxicol **6**(1): 99-108.

- **ECB (European Chemicals Bureau) 2004.** <http://ecb.jrc.it/> Lien Classification and Labelling, search Annex I and Working Database.

- **Hansen, B., Van Haelst, A., Van Leeuwen, K. and Van der Zandt, P. (1999).** "Priority setting for existing chemicals : european union risk ranking method." Environmental Toxicology and Chemistry **18**(4): 772-779.

- **INRS (Institut National de la Recherche et de la Sécurité) 2002.** Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction : classification réglementaire, Cahiers de notes documentaires. Hygiène et sécurité du travail ND 2168-187-02. 59 pp.

- **IPCS INCHEM (International Program of Chemical Safety) 2004.** Joint Expert Committee on Food Additives & Joint Meeting on Pesticides Residues (JECFA & JMPR). Site Internet www.inchem.org

- **Health Canada 2004.** Site Internet <http://www.hc-sc.gc.ca> Concentrations/ doses journalières admissibles et concentrations/ doses tumorigènes des substances d'intérêt prioritaire calculées en fonction de critères sanitaires.

- **Ministère de la Justice (1999).** Loi Canadienne pour la Protection de l'Environnement, Canada.

- **Mitchell, R., Summer, C., Blonde, S., Bush, D., Hurlburt, G., Snyder, E. and Giesy, J. (2000).** "SCRAM : A scoring and ranking system for persistent, bioaccumulative, and toxic substances for the North American Great Lakes. Resulting chemical scores and ranking." Human and ecological risk assessment **8(3)**: 537-557.

- **Mosqueron Luc, Nedellec Vincent. 2002.** Observatoire de la qualité de l'air intérieur. Hiérarchisation sanitaire des paramètres mesurés dans les bâtiments par l'observatoire de la qualité de l'air intérieur. Novembre 2002. Rapport final. 98p.

- **NEPC (National Environment Protection Council) 1999.** National Pollutant Inventory (NPI). Technical Advisory Panel. Finale report to NEPC. Australia. January 1999. 49p + annex.

- **NTP (National Toxicology Program) 2004.** Site Internet <http://ntp-server.niehs.nih.gov/> NTP Documents and Publications – Abstracts and Organ Systems Toxicity Studies.

- **OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) 2004a.** List of chemicals known to the state to cause cancer and reproductive toxicity. <http://www.oehha.ca.gov/>

- **OEHHA 2004b.** Site Internet <http://www.oehha.ca.gov/> Public Health Goals and air (chronic & acute RELs).

- **OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 2004.** Site Internet <http://www.who.int>. Critères de qualité d'air (air quality guidelines) et critères de qualité de l'eau potable (water sanitation).

- **PEC (Pesticides Education Center) 2004.** Site Internet www.pesticides.org Summary Table of Animal Toxicology Data on Pesticides from Cal-EPA (September 2002) – Marion Moses Oct. 2002 "Reproductive Outcome and Pesticide Exposure".

- **RIVM (Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu) 2004.** Site Internet <http://www.rivm.nl> Maximum Permissible Risk Levels.

- **Snyder, E., Snyder, S., Giesy, J., Blonde, S., Hurlburt, G., Summer, C., Mitchell, R. and Bush, D. (2000a).** "SCRAM: A Scoring and Ranking System for Persistent, Bioaccumulative, and Toxic Substances for the North American Great Lakes Part II. Bioaccumulation Potential and Persistence." Environmental Science and Pollution Research **7**.

-
- **Snyder, E., Snyder, S., Giesy, J., Blonde, S., Hurlburt, G., Summer, C., Mitchell, R. and Bush, D. (2000b).** "SCRAM: A Scoring and Ranking System for Persistent, Bioaccumulative, and Toxic Substances for the North American Great Lakes Part III. Acute and Subchronic or Chronic Toxicity." Environmental Science and Pollution Research 7.

 - **Snyder, E., Snyder, S., Giesy, J., Blonde, S., Hurlburt, G., Summer, C., Mitchell, R. and Bush, D. (2000c).** "SCRAM: A Scoring and Ranking System for Persistent, Bioaccumulative, and Toxic Substances for the North American Great Lakes Part IV. Results from Representative Chemicals, Sensitivity Analysis, and Discriminatory Power." Environmental Science and Pollution Research 7.

 - **Snyder, E., Snyder, S., Giesy, J., Blonde, S., Hurlburt, G., Summer, C., Mitchell, R. and Bush, D. (2000d).** "SCRAM: A Scoring and Ranking System for Persistent, Bioaccumulative, and Toxic Substances for the North American Great Lakes. Part I. Structure of the scoring and ranking system." Environmental Science and Pollution Research 7.

 - **US EPA (US Environmental Protection Agency) 1991.** Guidelines for developmental toxicity risk assessment. Washington DC, US EPA, Risk Assessment Forum EPA/600/FR-91/001. 83 pp.

 - **US EPA 1994a.** Chemical hazard evaluation for management strategy. A method for ranking and scoring chemicals by potential human health and environmental impacts. Cincinnati, OHIO, Office of research and development EPA/600/R-94/177. 120 pp.

 - **US Environmental Protection Agency (US EPA) 1994b.** Comparative evaluation of chemical ranking and scoring methodologies. University of Tennessee. Center for Clean Products and Clean Technologies. EPA order No. 3N-3545-NAEX. 193 pp.

 - **US EPA 1996.** Guidelines for reproductive toxicity risk assessment. Washington DC, US EPA, Risk Assessment Forum EPA/630/R-96/009. 143 pp.

 - **US EPA 2004.** Base IRIS (Integrated Risk Information System). Site Internet <http://www.epa.gov/iris/>. IRIS substances list.

 - **Vaillant, M., Jouany, J. and Devillers, J. (1995).** "A multicriteria estimation of the environmental risk of chemicals with the SIRIS method." Toxicology Modeling 1(1): 57-72.

- **Vincent R and Bonthoux F. 2000.** Evaluation du risque chimique : hiérarchisation des “risques potentiels”. Hygiène et sécurité du travail. Cahiers de notes documentaires. N°178, 1^{er} trimestre 2000. INRS. ND2121-178-00. 34p.

- **Winder C and Gonzalez-Calderon D. 1998.** Use of EC criteria for determining health and environmental hazards for classification of chemicals for environmental risk, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 27, 1998 : 38-46.

