

## II. Les risques reprotoxiques

---

De nombreuses publications rapportent une augmentation de l'incidence des pathologies ayant trait à la reproduction et le développement dans les populations résidant autour des décharges. La controverse scientifique est cependant importante, d'autant que certaines études épidémiologiques solides sur le plan méthodologique ont montré, sur certains sites, que le risque encouru était du même ordre de grandeur, voire plus important, avant l'implantation de la décharge qu'après son implantation, suggérant une interférence avec des facteurs socio-économiques et culturels [Elliot, 2001 et 2002].

De nombreuses raisons sont avancées pour tenter d'expliquer les difficultés de ces études :

- la grande hétérogénéité des décharges tant dans leurs modalités de gestion que sur les déchets admissibles. Cela empêche une transposition sans réserves des résultats obtenus en un lieu vers un autre lieu ;
- la faiblesse des risques relatifs rapportés, compris entre 1,01 et 1,07 pour les malformations congénitales et inférieurs à 1,4 pour les excès d'anomalies chromosomiques ; la différence est rarement statistiquement significative, cependant, ces résultats paraissent globalement concordants en faveur d'une augmentation de l'incidence des malformations congénitales ;
- les difficultés de mesures des expositions des populations résidant à proximité de ce type de sites. En retenant comme indicateur d'exposition la seule distance au site, ces travaux ne prennent en compte ni la nature des polluants ni leur concentration dans les milieux en contact avec l'homme [Goldberg, 1999 ; Dolk, 1998] ; d'autres études retiennent l'exposition *via* l'eau, la contamination connue de cette ressource servant de base à l'évaluation de l'exposition des populations concernées ;
- la caractérisation incomplète de la population, notamment en matière de niveau socio-économique et de carences nutritionnelles possiblement associées [Dolk, 1998 ; Johnson, 1999 ; Elliot, 2001a et b ; Vrijeid, 2002].

De son côté, la démarche d'évaluation quantitative des risques est encore trop rarement mise en oeuvre pour analyser ces situations. Les conclusions d'un travail mené, en France, sur un centre de stockage de déchets ménagers, ciblé sur les émissions atmosphériques, n'indiquent pas de conséquences particulières pour les populations exposées de manière quotidienne pendant plusieurs décennies [Dor, 2000]. Cette étude ne se prononce

cependant pas explicitement sur la survenue de pathologies liées à la reproduction et au développement.

L'élargissement des recherches bibliographiques aux articles méthodologiques montre que depuis 1980, des réflexions ont été menées pour apprécier la nécessité de construire un référentiel spécifique sur les effets reprotoxiques. Ces effets survenant au delà d'un seuil de dose, les développements méthodologiques qui s'appuient sur une approche sans seuil sont considérés comme inappropriés. D'autres propositions ont été publiées sans que, pour le moment, un consensus soit établi.

Au plan toxicologique, le raisonnement actuel est que les VTR sont construites sur l'effet critique, c'est-à-dire l'effet sanitaire indésirable apparaissant le premier aux doses les plus faibles administrées ou estimées. Ainsi, si les effets sur la reproduction ou le développement ne sont pas retenus comme effet critique car survenant pour des doses plus élevées, alors, la VTR est considérée comme de nature à protéger contre leur manifestation. Dans le cas où il est nécessaire de répondre explicitement sur les effets reprotoxiques, l'OMS propose d'ajouter un facteur de sécurité de 10 supplémentaire dans la construction de la VTR. L'US-EPA s'est vu imposer en 1996, par un vote du Congrès américain, l'application de ce même facteur de sécurité pour assurer la protection des foetus et des enfants contre les risques d'atteinte du développement liés aux pesticides dans l'alimentation.

L'application de cette règle manque cependant de clarté. Les différentes publications ne permettent pas de comprendre le ou les cas où ce facteur 10 doit être ajouté, cas de figure qui peuvent se résumer comme suit :

- la substance est suspectée reprotoxique mais l'on ne dispose pas d'informations fiables permettant de construire une VTR spécifique ; alors, par précaution, ce facteur doit être appliqué ;
- la VTR est d'emblée construite sur un effet critique reprotoxique ; alors on peut s'interroger sur le bien fondé d'ajouter ce facteur supplémentaire ;
- la VTR est élaborée sur un effet critique autre que l'effet reprotoxique, ce dernier survenant à une dose supérieure à celle engendrant l'effet critique ; la VTR est donc censée protéger de la survenue des effets reprotoxiques.

Pour pouvoir répondre spécifiquement à la survenue de ces effets, il faudrait reprendre une procédure d'élaboration d'une VTR. Pour la majorité des substances, l'analyse des doses qui engendrent l'effet critique et des effets reprotoxiques indique des écarts entre les doses inférieurs (voire nettement inférieurs) à un facteur 10. L'application systématique de la règle

proposée par les instances précitées conduirait alors à fixer des VTR plus sévères que celles existantes.

Au plan de l'exposition, les effets reprotoxiques imposent également une réflexion originale. Concernant le développement embryo-fœtal, c'est le contact pendant la période de gestation qui est primordiale, voire certaines périodes bien définies de cette gestation, telles l'organogenèse. La durée d'exposition à prendre en compte se compte en jours ou en semaines plutôt qu'en mois, et sûrement pas en années. Les doses d'exposition de pointe, survenant lors de périodes critiques de l'organogénèse, par exemple, sont plus pertinentes que les doses moyennes d'exposition sur des jours ou semaines. Concernant les effets sur les fonctions de reproduction, c'est non seulement la période de la gestation qui doit être prise en compte (altérations des organes reproducteurs), mais également d'autres périodes, plus longues, telles que de la naissance à la puberté ou lors de la vie d'adulte jeune, notamment dans le contexte d'activités professionnelles, lesquelles ont d'ailleurs conduit à l'objectivation de troubles de la fécondité.

Cela rajoute une complexité supplémentaire à l'élaboration de VTR reprotoxiques car les effets pouvant survenir pour des durées d'exposition différentes, ne peuvent conduire à l'élaboration d'une seule VTR universelle ; plusieurs VTR doivent être envisagées. Ces premiers éléments méthodologiques indiquent la difficulté de répondre spécifiquement sur la survenue des pathologies relevant du domaine de la reproduction à travers la démarche d'évaluation des risques. Cela souligne la nécessité d'approfondir la réflexion pour asseoir une méthode d'analyse appropriée. Le conseil scientifique de ce travail souligne cette nécessité mais n'était pas en mesure d'en établir les bases méthodologiques car cela requiert des compétences spécifiques.

Dans ces conditions, il est préférable de rester en retrait et de ne pas chercher à tirer des conclusions trop hâtives qu'elles soient alarmistes ou rassurantes sur les risques pour la reproduction liés ou non aux centres de stockage. Cependant, dans le souci d'approfondir la réflexion, il convient de commencer à organiser les données disponibles, sans prétendre à l'exhaustivité, et de proposer des pistes d'analyse pour une prise en compte effective de cette question.

## **1. Définition des effets reprotoxiques**

L'INRS, en reprenant les textes européens, propose de structurer des effets reprotoxiques de la manière suivante [INRS, 2002]. Il distingue :

- les atteintes portées au développement de l'enfant au cours de la gestation et après la naissance. Cela comprend notamment les avortements spontanés, la mortinatalité, les petits poids à la naissance, les malformations congénitales et les altérations du développement mental et physique, jusqu'à et y compris le développement pubertaire normal ;
- les atteintes de la fertilité. Elles comprennent les effets sur la libido, la spermatogenèse, l'oogenèse, la fécondation elle-même, jusqu'à et y compris l'implantation.

On s'apercevra que les frontières de cette distinction sont floues, voire pas communément admises. Par exemple, l'ATSDR, dans ses « Toxicological Profiles », place indifféremment certains effets, tels que les avortements spontanés, dans l'une et l'autre des atteintes, voire même les développe dans les deux catégories pour une même substance.

De manière globale, les connaissances scientifiques sur les altérations du développement embryo-fœtal sont de natures épidémiologique et toxicologique ; en revanche, celles acquises jusqu'à aujourd'hui sur les troubles de la reproduction proviennent principalement d'expérimentations menées chez les animaux de laboratoire.

## **2. Classification des substances**

Les effets reprotoxiques étant des effets graves, au même titre que les effets cancérigènes, des classifications des substances sont proposées par diverses instances compétentes.

- Les classifications européenne et française

La France a transcrit en droit français la directive européenne 67/548/CEE relative à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses. L'annexe de ces textes liste les substances qui ont fait l'objet d'une expertise et pour lesquelles une classification est proposée. Cette liste est actualisée au fur et à mesure de la classification de nouvelles substances. Ce sont les « adaptations au progrès technique » (APT). On notera qu'il peut exister un décalage entre la liste établie au niveau européen et celle reprise en France, décalage lié aux délais de transcription.

Les substances sont réparties en catégories 1, 2 ou 3. La catégorie 1 regroupe les substances pour lesquelles l'effet reprotoxique est avéré chez l'homme. Les catégories 2 et 3 rassemblent les substances pour lesquelles cet effet a été observé chez l'animal. La distinction entre ces deux dernières catégories est liée à la qualité des données disponibles

(données humaines incertaines en catégorie 2 ; absence de données humaines et données animales incertaines en catégorie 3), et donc au degré d'assurance sur le caractère toxique de la substance.

- La classification de l'OEHHA

L'OEHHA est le bureau de l'Etat de Californie pour l'évaluation des risques sanitaires liés à l'environnement (Office of Environmental Health Hazard Assessment). Ce service a en charge de porter à la connaissance des citoyens une liste de substances susceptibles d'engendrer des pathologies cancéreuses ou sur la reproduction et le développement des enfants, dans le cadre d'un programme intitulé « The Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act », voté en 1986. Il correspond à la « proposition 65 ». Cette liste est actualisée au moins annuellement en fonction des nouvelles connaissances disponibles. L'expertise est structurée et codifiée. Elle conduit à statuer sur les preuves scientifiques acquises sur chaque substance. Il n'est pas proposé de catégories en fonction d'une gradation de ces preuves, contrairement aux classifications européenne et française.

### **3. Connaissances toxicologiques sur les substances émises par les centres de stockage**

Pour chacune des substances détectées voire quantifiées sur les centres de stockage et faisant partie de la liste établie au chapitre 3, les informations recherchées ont trait :

- à leur éventuelle classification par un organisme ;
- la nature sommaire des effets reprotoxiques (atteintes de la reproduction ou atteintes du développement) et l'origine de ces connaissances (animales ou humaines) ;

Les effets reprotoxiques sont décrits dans les fiches toxicologiques placées en annexe 5. Elles n'ont pas été extraites pour en faire un paragraphe particulier dans ce chapitre pour ne pas alourdir inutilement le document.

- l'existence d'une VTR reposant sur des effets reprotoxiques.

#### **3.1. Les effets sanitaires**

Il n'a pas paru opportun de rédiger un paragraphe extrayant les connaissances de chacune des substances mais plutôt, sous forme synoptique, d'indiquer l'existence de ces connaissances issues tant du domaine expérimental que du domaine épidémiologique (tableau 101). La recherche des effets sanitaires des différentes substances s'est faite à

partir des seuls « Toxicological Profiles » de l'ATSDR. Cette recherche n'a donc pas été exhaustive et, pour cela, on ne peut considérer comme définitif l'absence d'information pour quelques substances. Dans ce recensement des connaissances toxicologiques, la distinction des effets reprotoxiques en fonction de la typologie établie par l'INRS n'était pas respectée par les experts de l'ATSDR, montrant ainsi l'absence de consensus international. Par ailleurs, les informations sur les conditions d'exposition étaient trop rarement rapportées, empêchant une analyse par rapport au moment et à la durée de cette exposition.

**Tableau 1 : Effets reprotoxiques des substances selon l'origine des données, et classification**

	Classification	Reproduction		Développement	
		Animal	Homme	Animal	Homme
<b>METAUX</b>					
Arsenic		+	-	+	+/-
Cadmium	E (2) – C	+		+	
Chrome hexavalent		+	+/-	+	
Cobalt		+		+	
Cuivre		-	-	+	
Manganèse		+	+	+	+
Mercure	C	+	+	+	+
Nickel	C	+	+	+	+
Plomb	E (1 à 3) – C	+	+	+	+
Zinc			+	+	+
<b>COMPOSES ORGANIQUES</b>					
Ammoniac		-	-	-	-
Benzène	C	+	+	+	+/-
Bromodichlorométhane		+/-		+	+
Butan-2-ol		AI	AI	AI	AI
Chloroéthane		+	+	+	-
Chloroforme		+	-	+	+
Chlorure de vinyle		+	+	+	+
DDT, p,p'-		+		+	
Dichlorométhane		AI	AI	AI	AI

Tableau 102 (suite)

	Classification	Reproduction		Développement	
		Animal	Homme	Animal	Homme
<b>COMPOSES ORGANIQUES</b>					
1,1 dichloroethane		-	-	+	
1,2 dichloro ethane		-		-	+/-
1,1 dichloroéthylène		-	-	+	+/-

Dieldrine		+		+	
Diméthyl sulfure					
Dioxines	C	+	+	+	?
Ethyl mercaptan					
Fluor					
HAP dont Benzo(a)pyrene	E (2)	+	+	+	
Benzo(b)fluoranthene		AI	AI	AI	AI
Dibenzo (a,h)anthracene		AI	AI	AI	AI
Naphtalène		AI	AI	AI	AI
Hexachlorobutadiene		-	-	+	
Méthyl mercaptan					
Octane		AI	AI	AI	AI
PCB	C	+	+	+	+
p-nitroaniline		AI	AI	AI	AI
Poussières		AI	AI	AI	AI
Sulfure d'hydrogène			+	+	
1,1,2,2 tétrachloréthane		-	-	-	-
Tétrachloroethylene		+	+	+	+
Tétrachlorure de carbone		+	-	-	-
Toluène	C	+	+	+	+
1,1,1, trichloroéthane		+/-		+	
1,1,2, trichloroéthane		+/-	+/-	+/-	+/-
Trichloroethylene			+/-	+	+
Phénol		+		+	+

E (X) : classée au niveau européen (catégorie dans la classification) ; C : classée par l'Etat de Californie

AI : absence d'information ; + : données disponibles ; - : données négatives ; +/- : données controversées.

### 3.2. Les VTR

La consultation des bases de données (ATSDR et US-EPA) rassemblant des VTR n'indique pas de focalisation particulière sur les effets reprotoxiques. A travers ses guidelines, l'US EPA indique l'importance de prendre en considération de manière spécifique les effets sur le développement embryo-fœtal plus que sur la reproduction [US-EPA, 1991]. Il ne semble pas que des textes ultérieurs viennent concrétiser ces premières réflexions. L'ATSDR en propose principalement pour des expositions de courtes (1 à 14 jours) et de moyennes (15 à 365 jours) durées, alors que l'EPA, par l'intermédiaire de sa base IRIS, en propose pour des durées d'exposition chroniques, c'est à dire supérieures à au moins 7 années.

Le tableau 102 rassemble les VTR recensées reposant spécifiquement sur des effets reprotoxiques ; très peu de substances sont concernées. Ces VTR ont été construites conformément aux pratiques classiques des instances qui les ont élaborées ; on ne trouve pas trace de procédures exceptionnelles qui auraient été mises en place. On note avec intérêt l'élaboration, par l'ATSDR, de VTR pour des expositions de courtes durées, respectant ainsi les modalités d'exposition spécifiques, notamment en période de gestation.

La lecture des deux tableaux 97 et 98 révèle une sorte de paradoxe : ce n'est pas parce qu'une substance est classée reprotoxique qu'une VTR a été construite pour cet effet en particulier ; et inversement, une substance non classée reprotoxique peut disposer d'une VTR fondée sur cet effet, ce qui est plus étonnant. Ces VTR, quelle que soit la durée d'exposition retenue, sont fixées indifféremment pour des effets sur le développement embryo-fœtal et l'altération des fonctions de reproduction. Or, l'importance de la durée d'exposition a déjà été notée précédemment selon que le contact a lieu pendant ou en dehors de la période de gestation.

**Tableau 2 : VTR reposant sur des effets reprotoxiques**

<b>Substance</b>	<b>Voie d'exposition</b>	<b>VTR</b>	<b>Effet sanitaire</b>	<b>Source</b>
Phénol	orale	RfD = 0,3 mg/kg/j	Foetotoxicité	IRIS 2003
Chloroéthane	respiratoire	MRLa = 15 ppm	Foetotoxicité	ATSDR 1998
Chlorure de vinyle	respiratoire	MRLa = 0,5 ppm	Développement	ATSDR 1997
<i>p-p'</i> DDT	orale	MRLa = 0,0005 mg/kg/j	Développement neurologique	ATSDR 2000
Dioxines	orale	MRLc = 1 10 <sup>-6</sup> µg/kg/j	Développement	ATSDR 1998
PCB	orale	MRLi = 0,03 µg/kg/j	Développement neurologique après naissance	ATSDR 2000
Trichloroéthylène	orale	MRLa = 0,2 mg/kg/j	Développement après naissance	ATSDR 1997
Dieldrine	orale	MRLi = 0,0001 mg/kg/j	Développement neurologique	ATSDR 2000

MRLa : Minimal Risk Level pour des expositions courtes (inférieures à 14 jours)

MRLi : Minimal Risk Level pour des expositions intermédiaires (de 14 à 365 jours)

MRLc : Minimal Risk Level pour des expositions chroniques (supérieures à 365 jours)

RfD : Reference Dose établie pour des expositions chroniques

## **4. La caractérisation du risque**

Les VTR recensées au tableau précédent sont celles utilisées dans les chapitres antérieurs sur les risques chroniques et les expositions de courte durée. Pour les substances pour lesquelles cela était possible (dioxines, chlorure de vinyle, plomb, trichloréthylène) des expositions avaient été estimées. Les ratios de danger et les excès de risque qui ont été calculés sont inférieurs aux repères classiquement retenus par les instances nationales et internationales pour statuer sur l'importance de la situation pour des expositions chroniques ou aiguës.

En première approximation, pour les substances pour lesquelles l'effet critique n'est pas reprotoxique et pour lesquelles on dispose non seulement d'une VTR mais également d'une estimation de l'exposition, on pourrait considérer, au vu des résultats des chapitres précédents, qu'une discussion sur un éventuel risque de pathologies reprotoxiques ne devrait être entreprise que lorsque les ratios de danger découlant de la procédure d'évaluation du risque sont supérieurs au repère de 1. Cela signifie que les niveaux d'expositions sont plus élevés que les doses engendrant l'effet critique sur lequel la VTR a été construite. Mais ce niveau d'exposition est-il si élevé que d'autres effets, notamment reprotoxiques, puissent se manifester ? Répondre à cette question nécessite de disposer d'informations sur les relations dose-effet afin de positionner le niveau de dose engendrant des effets reprotoxiques par rapport à celui retenu pour la construction de la VTR. Le conseil scientifique n'avait pas pour objectif, dans le temps imparti pour ce travail, d'effectuer cette analyse.

Pour toutes les substances ayant un ratio de danger inférieur à 1, la VTR sélectionnée est censée protéger des effets reprotoxiques, l'effet critique sur laquelle elle repose survenant, a priori, pour des doses inférieures, en l'état actuel des données disponibles.

## **5. Discussion - conclusion**

Cette réflexion spécifique sur les effets reprotoxiques met en lumière les limites actuelles de la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires dès lors que l'on veut apporter des éclairages sur des risques de survenue de pathologies clairement identifiées. La construction des VTR et l'élaboration des scénarios d'exposition doivent être pensés spécifiquement pour les effets reprotoxiques. Concernant les VTR, une réflexion autour de la mise en place de procédures spécifiques aux effets reprotoxiques doit être menée. Elle s'attachera notamment à connaître l'ensemble de la relation dose-effet et non pas à s'arrêter à la seule définition de l'effet critique. Les scénarios d'exposition doivent se fonder sur les

modalités d'exposition et les circonstances de survenue telles qu'elles sont observées en population humaine ou lors des expérimentations animales.

Cependant, un gros écueil reste présent, tant pour les VTR que pour les modalités d'exposition : il s'agit de la transposition à l'espèce humaine des données acquises au cours d'expérimentations animales. Certains processus de gestation, et leur calendrier, sont différents en fonction des espèces, réduisant fortement les raisonnements par analogie. A l'heure actuelle, en l'absence d'éléments tangibles, la prudence et la précaution conduisent à considérer que tout effet observé chez l'animal doit être considéré comme pouvant se produire chez l'homme même si la manifestation de la toxicité n'est pas forcément la même. D'autres limites, plus classiques, peuvent être évoquées, comme l'absence de prise en compte des interactions des substances.

L'émoi important manifesté par les populations en matière de risques pour la reproduction en lien avec des nuisances environnementales nécessite de se pencher sur le renforcement des connaissances et des méthodes sans tarder.