

Comité d'experts spécialisé
« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »

Procès-verbal de la réunion
du « 30 mars 2017 »

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

- Membres du comité d'experts spécialisé
 - BARIL Marc
 - BILLET Sylvain
 - BISSON Michèle
 - CHEVALIER Anne
 - CLINARD François
 - EL GHISSASSI Fatiha
 - EL-YAMANI Mounia
 - EMOND Claude
 - GARCON Guillaume
 - GUERBET Michel
 - LAFON Dominique
 - LE HEGARAT Ludovic
 - MALARD Véronique
 - MICHELS Fabrice
 - SIMONNARD Alain
 - SORG Olivier
 - SPARFEL Lydie
 - THIREAU Jérôme
- Expert rapporteur
 - Pour les VTR phtalates : LAFON Dominique
 - Pour les VTR du perchloroéthylène : BARIL Marc, EMOND Claude, SCHROEDER Henri
- Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

- PAYAN Jean-Paul
- SCHROEDER Henri

Présidence

M. GUERBET Michel assure la présidence de la séance pour la journée.



1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

1. élaboration de VTR reprotoxiques par voie orale pour 3 phtalates : le phtalate de diisobutyle (DIBP), le phtalate de diisoctyle (DIOP) et le phtalate de di-n-octyle (DnOP) (saisines n°2015-SA-0131, 0132, 0133) ;
2. l'élaboration de valeur toxicologique de référence (VTR) par inhalation pour le perchloroéthylène (saisine n°2016-SA-0117).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTERETS

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

3. SYNTHESE DES DEBATS, DETAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

1. Elaboration de VTR reprotoxiques par voie orale pour 3 phtalates : le phtalate de diisobutyle (DIBP), le phtalate de diisoctyle (DIOP) et le phtalate de di-n-octyle (DnOP)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 20 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

Ce travail fait suite aux travaux de l'Agence sur les phtalates ayant donné lieu à un rapport publié en 2015 (Anses, 2015a, b et c), réalisé dans le cadre d'une saisine de la Direction générale de la santé de juin 2009 (2009-SA-0331) relative aux substances reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens (PE). Ce rapport a mis en évidence la nécessité de proposer une VTR reprotoxique pour le phtalate de diisobutyle (DIBP), le phtalate de diisoctyle (DIOP) et le phtalate de di-n-octyle (DnOP).

Pour chacune de ces substances, les discussions ont porté sur le profil toxicologique, l'élaboration de la VTR, plus particulièrement sur le choix de l'effet critique, de la dose critique, des ajustements et des facteurs d'incertitude, et le niveau de confiance des valeurs de référence.

- **DIBP** : Le jeu d'études actuellement disponible avec le DIBP est relativement limité en termes de niveaux de doses, de durées d'exposition et d'effets analysés. On ne peut exclure que certains effets qui n'ont pas été évalués dans les études actuellement disponibles puissent apparaître à des doses plus faibles. Par conséquent, la construction d'une VTR sur la base des données spécifiques au DIBP serait associée à un niveau élevé d'incertitude. Au vu des similarités structurales, physicochimiques et toxicologiques entre le DIBP et le DnBP (phtalate de n-dibutyle), les experts du CES considèrent que le DIBP pourrait induire des effets comparables aux DnBP dans les mêmes conditions d'exposition. Par conséquent, une lecture croisée entre le DIBP et le DnBP a été jugée pertinente par le CES pour dériver une VTR reprotoxique pour le DIBP. Plusieurs VTR reprotoxiques pour le DnBP ont été retrouvées dans la littérature. La VTR du DnBP construite par l'Afsset (2009) a été jugée pertinente par les experts du CES et a donc été retenue comme VTR pour le DIBP. L'effet critique retenu est une diminution spermatocytaire et des dysplasies mamelonaires observées dans la descendance à partir d'une étude de toxicité pré- et péri-natale par voie orale chez le rat Sprague-Dawley (GD15-PND21) (Lee et al., 2004). Le point de départ est un LOAEL de 2 mg/kg/j.



Des facteurs d'incertitude prenant en compte la variabilité inter-espèces, interindividuelle et l'utilisation d'un LOAEL (UF global = 1000) ont été appliqués à la dose critique conduisant à une VTR de **0,002 mg/kg/j**.

Le CES « Substances » a attribué un niveau de confiance **moyen** à cette VTR reprotoxique par voie orale.

- **DIOP** : Le jeu d'études actuellement disponible avec le DIOP est très limité en termes de doses testées, de durées d'exposition et d'effets analysés. Ainsi, la construction d'une VTR sur la base des données spécifiques au DIOP serait associée à un niveau élevé d'incertitude. Au vu des similarités toxicologiques entre le DnBP et le DIOP, les experts du CES considèrent que le DIOP pourrait induire des effets comparables aux DnBP dans les mêmes conditions d'exposition, mais à des doses deux fois plus élevées. Par conséquent, une lecture croisée entre le DIOP et le DnBP a été jugée pertinente par le CES pour dériver une VTR reprotoxique pour le DIOP après ajustement de leur toxicité respective. Plusieurs VTR reprotoxiques pour le DnBP ont été retrouvées dans la littérature. La VTR du DnBP construite par l'Afsset (2009) a été jugée pertinente par les experts du CES et a donc été retenue comme base pour la construction de la VTR pour le DIOP. A partir du LOAEL de 2 mg/kg/j identifié pour le DnBP, un LOAEL de 4 mg/kg/j a été retenu comme point de départ pour la VTR du DIOP pour prendre en compte la différence de toxicité entre ces deux substances. Après application d'un UF global de 1000, une VTR de 0,004 mg/kg/j a été obtenue. Le CES « Substances » a attribué un niveau de confiance moyen à cette VTR reprotoxique par voie orale.
- **DnOP** : La seule étude disponible (Saillenfait *et al.*, 2011) permet d'identifier un LOAEL de 250 mg/kg/j pour le DnOP avec comme effet observé la présence d'une côte lombaire surnuméraire. Sachant que ce type de malformation peut être fréquent chez le rat, avoir un déterminisme varié et être réversible, ce type d'anomalie peut être considéré comme normal par rapport au processus développemental et se révéler le plus souvent sans incidence sur la santé. Ainsi, cet effet n'a pas été jugé adéquat par les experts pour dériver une VTR pour cette substance. De plus, contrairement à d'autres phtalates (en particulier de chaîne moyenne), le DnOP ne semble pas induire d'effet sur le système endocrinien. Cependant, il faut noter le peu d'étude disponible dans la littérature ayant investigué ce type d'effets avec le DnOP. En conclusion, aucune VTR reprotoxique n'est proposée pour le DnOP.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote.

L'avis et les 3 rapports associés sont validés à l'unanimité (17 experts présents) sous réserve de la prise en compte des modifications demandées en séance. Les modifications apportées dans l'avis devront être reportées dans les rapports associés.

2. Elaboration de valeur toxicologique de référence (VTR) par inhalation pour le perchloroéthylène

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 18 experts sur 20 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

Dans le cadre des évaluations de risques réalisées dans le traitement des dossiers relatifs aux installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ou à la gestion des sites et sols pollués, les Agences régionales de santé (ARS) ou les bureaux d'étude signalent à la DGS des questions relatives au choix des VTR de certaines substances. Ce choix s'effectue au regard de la note d'information N° DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des VTR pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués.

Dans cette note, l'Anses a été désignée comme agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR. Or, pour certaines substances, telles que le perchloroéthylène (PCE), l'Anses ne



Procès-verbal du CES « Substances » – 30/03/2017

recommande qu'un excès de risque par inhalation (correspondant à une VTR sans seuil). L'Anses a ainsi été saisie pour proposer pour ces substances des VTR par inhalation aigüe, subchronique et chroniques.

Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre mai 2016 et novembre 2016. Ils ont été adoptés le 30 mars 2017 par le CES « Substances ».

Les discussions ont porté sur le profil toxicologique, l'élaboration des VTR, plus particulièrement sur le choix des effets critiques, des doses critiques, des ajustements et des facteurs d'incertitude, et des niveaux de confiance de ces VTR.

- **VTR aigue** : L'effet critique retenu est une baisse des performances dans les tests de coordination et de vigilance observée dans une étude d'exposition contrôlée chez des volontaires (Altmann *et al.*, 1992). Le point de départ est une NOAEC de 69 mg.m^{-3} . Un ajustement temporel a été réalisé, conduisant à une NOAEC_{ADJ} de $13,8 \text{ mg.m}^{-3}$. Un facteur d'incertitude de 10 prenant en compte la variabilité interindividuelle a été appliqué à la dose critique ajustée permettant d'obtenir une VTR de **$1,38 \text{ mg.m}^{-3}$** .

Le CES « Substances » a attribué un niveau de confiance **fort** à cette VTR aigue par inhalation.

- **VTR chronique** : L'effet critique retenu est une diminution de la vision des couleurs observée dans une étude chez l'Homme (Cavalleri *et al.*, 1994). Le point de départ est une LOAEC de 50 mg.m^{-3} . Un ajustement temporel a été réalisé, conduisant à une NOAEC_{ADJ} de 12 mg.m^{-3} . Des facteurs d'incertitude prenant en compte la variabilité interindividuelle et l'utilisation d'une LOAEC (UF global = 30) ont été appliqués à la dose critique ajustée permettant d'obtenir une VTR de **$0,4 \text{ mg.m}^{-3}$** .

Le CES « Substances » a attribué un niveau de confiance **fort** à cette VTR chronique par inhalation.

- **VTR subchronique** : Le VTR chronique a été retenue comme VTR subchronique.

Le CES « Substances » a attribué un niveau de confiance fort à cette VTR chronique par inhalation.

- **VTR sans seuil (effets cancérogènes)** : En 2013, l'Anses avait retenu la VTR sans seuil proposée par l'US EPA pour les effets cancérogènes par inhalation (Anses, 2013b). Les connaissances disponibles ne permettant pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action du PCE dans l'apparition des tumeurs hépatiques, l'Anses avait considéré par défaut un mécanisme d'action cancérogène sans seuil (Anses 2012). Cette VTR de $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ était basée sur une étude animale (JISA, 2013) avec comme effet critique l'augmentation concentration dépendante des adénomes/carcinomes hépatocellulaires. Le point de départ était une BMC_{10%L_{95%}} = $3,9 \cdot 10^5 \mu\text{g.m}^{-3}$. Aucune nouvelle VTR ou nouvelle étude ne remet en cause le choix fait par l'Anses en 2013. Le niveau de confiance attribué à cette VTR sans seuil est **moyen**.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote.

L'avis et le rapport sont validés à l'unanimité (17 experts présents en séance et un par téléphone) sous réserve de la prise en compte des modifications demandées en séance. Les modifications apportées dans l'avis devront être reportées dans le rapport.

Pour validation du procès-verbal

Michel GUERBET,
Président du CES « Caractérisation
des dangers des substances et
valeurs toxicologiques de référence »