

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Procès-verbal de la réunion des 21 et 22 juin 2018

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
 - Le 21 juin 2018
 - Mmes Bisson, Chevalier, El Yamani (matin), Hoet, Iwatsubo (après-midi), Kairo, Platel
 - MM. Baril, Binet, Emond, Fitzgerald, Garnier, Michiels, Schroeder, Sorg, Thireau, Viau, Vincent
 - Le 22 juin 2018
 - Mmes, Bisson, Chevalier, El Yamani, Iwatsubo, Kairo, Platel
 - MM. Baril, Emond, Fitzgerald, Garnier, Michiels, Schroeder, Sorg, Thireau, Viau,
- Coordination scientifique de l'Anses

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

- Le 21 juin 2018
 - Mmes El Ghissassi, El Yamani (après-midi), Iwatsubo (matin), Lakhal, Maître, Pillière
 - MM. Lirussi
- Le 22 juin 2018
 - Mmes El Ghissassi, Hoet, Lakhal, Maître, Pillière
 - MM. Binet, Lirussi, Vincent

Présidence

M. Michiels assure la présidence de la séance pour la journée et demie.



1. ORDRE DU JOUR

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

1. Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle du chlore (Saisine n° 2010-SA-0322)
2. Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle de l'Octaméthylcyclotérasiloxane (D4) (Saisine n° 2012-SA-0076)
3. Valeurs Toxicologiques de Référence par inhalation pour le trichloroéthylène (Saisine n° 2016-SA-0116)

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

3.1. Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le chlore (Saisine n° 2010-SA-0322) – jeudi 21 juin 2018 après-midi

Validation des travaux d'expertise collective, de la synthèse et des conclusions suite à la phase de consultation publique relative au chlore.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt et présents pour ce point de l'ordre du jour.

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à l'élaboration de recommandations quant à la conduite à tenir en cas d'existence de profils d'exposition particuliers tels que ceux sous forme de pics.

Un premier rapport de l'Afsset a permis d'émettre des recommandations sur la conduite à tenir en cas d'existence de VLEP-8h sans valeur limite court terme (VLCT) (Afsset, 2009).

Dans un second rapport de l'Anses, publié en 2010, il était recommandé d'étudier les 36 substances disposant, en France, d'une VLCT sans valeur moyenne d'exposition (VME) pour proposer des valeurs sanitaires issues de la littérature scientifique la plus récente (Anses, 2010).

Actuellement, la France dispose pour le chlore d'une valeur limite d'exposition contraignante sur 15 minutes de $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (0,5 ppm). Cette valeur a été fixée par le décret n° 2007-1539 du 26 octobre 2007 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes pour certains agents chimiques et modifiant le code du travail.

Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP ») (mandat 2010 - 2013) lors des réunions du 20 septembre 2012, 10 octobre 2013 et 13 décembre 2013 et au sein du CES « VLEP » (mandat 2014 - 2017) lors des réunions du 11 mai 2015, 30 juin 2015, 13 octobre 2015, 15 décembre 2015, 10 octobre 2016 et 13 décembre 2016.



Lors de ces séances, les discussions ont porté essentiellement sur la qualité des données disponibles (études humaines et animales), sur l'effet critique à retenir, sur l'étude clé à utiliser pour la construction des valeurs limites, sur le type de valeur limite à recommander ainsi que sur l'évaluation des méthodes de mesure existantes.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES « VLEP » (mandat 2014 - 2017) le 13 décembre 2016.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 30/01/2018 au 30/03/2018. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation.

L'ajout des éléments relatifs à la procédure de consultation publique et des ajouts permettant de clarifier certains paragraphes (notamment l'argumentaire pour la construction des VLEP) ont permis la finalisation de ces travaux d'expertise par le CES « VSR » lors de la séance du 21 juin 2018.

Les experts du CES « VSR » présents valident les conclusions suivantes :

Sur la base des données actuellement disponibles, le CES :

- recommande une VLCT-15 min pour le chlore de 1,5 mg.m⁻³
- recommande une valeur plafond pragmatique pour le chlore de 12 mg.m⁻³
- ne recommande pas de fixer une VLEP-8h pour le chlore
- ne recommande pas de mention « peau »
- ne recommande pas la mention « bruit ».

En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure du chlore sur les lieux de travail, le CES :

- recommande en vue d'un contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min ou du suivi des expositions court terme la méthode suivante :

| Méthode | Protocole | Catégorie | |
|---|------------|---|---|
| | | Pour le contrôle réglementaire de la VLCT-15min | Pour le suivi de l'exposition court terme |
| Prélèvement actif par pompage sur cassette triple étage et membrane en argent – Désorption dans le thiosulfate de sodium et analyse par chromatographie ionique | NIOSH 6011 | 1B | 1B |

- ne recommande aucune méthode de mesure pour le suivi de la valeur plafond. En effet, parmi les trois méthodes de mesure recensées, aucune n'est validée et ne permet de mesurer en continu la concentration en chlore pour suivre la valeur plafond dans l'air des lieux de travail de manière fiable ;
- recommande de favoriser la recherche pour pouvoir effectuer des mesures de chlore en continu dans l'air des lieux de travail afin de permettre le contrôle de la valeur plafond.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les 17 experts sur 23 présents au moment de la délibération adoptent le rapport, la synthèse et les conclusions de l'expertise relative au chlore.



3.2. Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour l'octaméthylcyclotérasiloxane (D4) (Saisine n° 2012-SA-0076) – jeudi 21 juin 2018 après-midi

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt et présents pour ce point de l'ordre du jour.

Validation des travaux d'expertise collective, de la synthèse et des conclusions suite à la phase de consultation publique relative au D4.

L'Anses, a été saisie le 3 février 2012 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de VLEP pour l'octaméthylcyclotérasiloxane (D4). La France ne dispose à ce jour d'aucune VLEP pour le D4. La DGT a demandé à l'Anses d'évaluer cette substance et de proposer des valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires pour le D4.

Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES « Substances ») (mandat 2014 - 2017) lors des réunions du 13 mars, 10 avril, 15 mai, 12 juin et 9 octobre 2014, 7 mai et 10 décembre 2015, 11 février, 10 mars, 12 mai, 15 septembre et 20 octobre 2016. Il a également été discuté au sein du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP ») (mandat 2014 - 2017) lors des réunions des 14 octobre 2014, 08 mars, 09 mai, 05 juillet et 12 décembre 2016 et 15 mai 2017.

Lors de ces séances, les discussions ont porté essentiellement sur la qualité des données disponibles (études humaines et animales), sur l'effet critique à retenir, sur l'étude clé à utiliser pour la construction des valeurs limites, sur le type de valeur limite à recommander ainsi que sur l'évaluation des méthodes de mesure existantes. Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES « VLEP » (mandat 2014 - 2017) le 15 mai 2017.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 22/11/2017 au 22/01/2018. Un commentaire de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) a été reçu lors de la consultation. Il a été examiné et discuté par le CES « VSR » le 21 juin 2018. Le commentaire reçu portait sur le développement d'une nouvelle méthode de mesure du D4 par l'INRS.

L'ajout des éléments relatifs à la procédure de consultation publique et l'intégration de l'évaluation de cette nouvelle méthode de mesure du D4 menée avec le GT « métrologie » (mandat 2017-2020) ont permis la finalisation de ces travaux d'expertise par le CES « VSR » lors de la séance du 21 juin 2018.

Les experts du CES « VSR » présents valident les conclusions suivantes :

Sur la base des données actuellement disponibles pour le D4, le CES recommande de fixer une VLEP-8h de 130 mg.m⁻³. Cette recommandation vise à protéger des effets sur la reproduction (diminution du nombre de sites d'implantations et diminution du nombre de fœtus viables), effets considérés comme les plus robustes, observés à partir des études animales disponibles et ne pouvant pas être exclus chez l'Homme.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander d'une VLCT-15 min pour le D4. Aussi conformément à sa méthodologie, le CES recommande de ne pas dépasser 5 fois la valeur de la VLEP-8h (soit 650 mg.m⁻³) sur une durée de 15 minutes.

Le CES ne recommande pas l'attribution de la mention « peau ».

Le CES ne recommande pas l'attribution de la mention « bruit ».



En ce qui concerne l'évaluation des méthodes de mesure du D4 sur les lieux de travail, le CES recommande les méthodes indicatives suivantes, selon l'état dans lequel le D4 se trouve dans l'air :

| Méthode | Protocoles | Classement | | |
|--|--|--|--|-----------------------------------|
| | | Pour le contrôle technique réglementaire | | Suivi des expositions court terme |
| | | VLEP-8h | VLCT-15min pragmatique | |
| Prélèvement passif sur badge SKC N° 575-001, charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID(*) | ISO 16200-2 (2000) <i>appliquée avec le badge SKC 575-001</i> | 2 (phase vapeur) | 3 (phase vapeur) (non recommandée) | |
| Prélèvement actif sur filtre en fibre de quartz et tube de charbon actif, désorption solvant, analyse par GC/FID | MétroPol M-427 (2018) | | 2 (phase vapeur ou phase mixte) | |

(*) le CES attire l'attention sur le fait que les données de validation disponibles ne concernent que le badge SKC 575-001. La mise en œuvre d'autres supports passifs doit faire l'objet d'une évaluation complète

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les 17 experts sur 23 présents au moment de la délibération adoptent le rapport, la synthèse et les conclusions de l'expertise relative au D4.

3.3. VTR par inhalation pour le trichloroéthylène (saisine n°2016-SA-0116) – vendredi 22 juin 2018

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 15 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

L'Anses a été saisie le 18 mars 2016 par la Direction générale de la santé (DGS) afin de sélectionner ou élaborer des VTR par inhalation pour plusieurs substances dont le trichloroéthylène (TCE).

Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) (mandat 2014 - 2017) lors des réunions des 9 juin, 20 octobre 2016, 30 mars, 11 mai et 22 juin 2017 puis du CES « VSR » les 18 janvier, 8 mars, 4 mai, 21 et 22 juin 2018.

Un profil toxicologique a été réalisé afin d'identifier les effets induits par le TCE, ainsi qu'un recensement des VTR existantes par inhalation (aiguë, subchronique, chronique à seuil et sans seuil).

Pour la VTR aiguë, les effets sur le système nerveux central ont été retenus comme effet critique. Des discussions ont eu lieu sur la pertinence et la possibilité de proposer une VTR aiguë au vu des données disponibles. Le CES n'a pas identifié, dans la littérature, de données quantitatives de qualité suffisante sur des expositions court terme par inhalation pour construire une VTR aiguë, malgré l'existence d'effets neurologiques. Ainsi, le CES ne propose pas de VTR aiguë.

Pour la VTR chronique à seuil. Il a réalisé une analyse critique des VTR chroniques existantes. Celles-ci n'ont pas été retenues car elles ne sont pas basées sur les effets rénaux et/ou ne suivent pas la méthode de construction de l'Anses (2017). Le CES a donc décidé de construire une VTR chronique.



Outre le choix de l'effet critique, les discussions ont porté sur la construction de la VTR et notamment sur le choix de l'étude clé à utiliser, la réalisation ou non d'un ajustement temporel, l'application de facteurs d'incertitude et l'attribution d'un niveau de confiance.

Le CES a retenu comme effet critique : les effets rénaux, comme étude clé : l'étude de Maltoni *et al.* (1988). Une Benchmark concentration a été dérivée à laquelle un ajustement temporel et un ajustement allométrique (via un modèle PBPK) ont été appliqués. Un facteur d'incertitude global de 75 a été utilisé pour prendre en compte la variabilité inter et intra-espèce et l'insuffisance de donnée. Une VTR de $3,2 \text{ mg.m}^{-3}$ a été obtenue. Un niveau de confiance moyen/fort a été attribué à cette VTR

Pour la VTR subchronique, le CES a retenu la VTR chronique de $3,2 \text{ mg.m}^{-3}$. Un niveau de confiance moyen/fort a été attribué à cette VTR.

Pour la VTR chronique sans seuil (effets cancérogènes), le CES a retenu l'excès de risque unitaire de l'US EPA basé uniquement sur le cancer rénal, soit $10^{-6} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$. Un niveau de confiance moyen/fort a été attribué à cette VTR.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente : 14 experts présents au moment de la délibération sur les 23 experts du CES adoptent le rapport, la synthèse et les conclusions de l'expertise relative aux VTR du trichloroéthylène. Un expert s'est abstenu et a envoyé son argumentaire après le CES : « *L'expertise qui a été menée par le groupe est complète et de bonne qualité, toutefois, il aurait été intéressant de pouvoir proposer une valeur utilisable pour des expositions aigües. La démarche a bien été discutée lors des différentes étapes de genèse du dossier mais n'a pas permis d'aboutir à un consensus en raison de la faiblesse des données disponibles.* »

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DES 21 ET 22 JUIN 2018

Le procès-verbal de la réunion des 21 et 22 juin 2018 a été validé par le CES VSR le 13 septembre 2018.

*Date et signature du Président du CES
F. Michiels*