

Direction de l'évaluation des risques

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Procès-verbal de la réunion du 29 novembre 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
 - Mmes Bisson, Chevalier, El Ghissassi (matin), Hoet, Iwatsubo (après-midi), Kairo, Lakhal, Platel
 - MM. Baril, Binet, Emond, Fitzgerald, Garnier, Lirussi, Michiels, Sorg, Thireau, Viau
- Coordination scientifique de l'Anses

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

- Mmes El Ghissassi (après-midi), El Yamani, Iwatsubo (matin), Maitre, Pillière
- MM. Schroeder, Vincent

Présidence

M. Michiels 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. Exposition au cadmium (CAS n°7440-43-9) – Propositions de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urine, ...) et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales
2. Valeur toxicologique de référence par voie respiratoire pour le dioxyde de titane nanométrique

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT 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. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1 Exposition au cadmium – Propositions de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urine, ...) et de niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes et supports de culture permettant de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales (saisine 2015-SA-0140)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'Anses a été saisie le 22 juin 2015 par la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), la Direction générale du travail (DGT), la Direction générale de l'alimentation (DGAI) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) sur l'exposition au cadmium et plus particulièrement pour émettre un avis sur les questions suivantes :

Question 1. Pour ce qui concerne les populations riveraines de sites pollués susceptibles d'être surexposées au cadmium :

- a) Quelles VTR par ingestion (adultes, enfants, ...) faut-il retenir dans le cadre de la réalisation des évaluations quantitatives des risques sanitaires ?
- b) Quelles valeurs sanitaires repères du cadmium faut-il retenir dans les milieux biologiques (sang, urines, ...), selon l'âge, dans le cadre de la prise en charge sanitaire ?

Question 2. Pour ce qui concerne les populations de travailleurs en contact avec des matières fertilisantes, des produits ou procédés impliquant du cadmium, ou intervenant sur des sites pollués, et à la lumière des informations qui pourraient être obtenues dans le cadre de la saisine adressée à l'InVS (Institut National de Veille Sanitaire devenu depuis le 1er Mai 2016 Santé Publique France) :

- a) Les risques liés à l'exposition au cadmium dans ces contextes professionnels sont-ils bien évalués au titre des réglementations santé et sécurité au travail (à l'aide d'une enquête de filière par exemple) ?
- b) Quels sont les niveaux de contamination qui pourraient être estimés selon les activités ou situations professionnelles ?



c) Quelles conclusions peuvent en être tirées en comparaison des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) et des valeurs limites biologiques (notamment celles recommandées par l'Anses)?

Question 3. Dans l'ensemble des matières fertilisantes et supports de culture, quels seraient les niveaux en cadmium permettant, en prenant en compte les travaux européens susmentionnés et la spécificité de ces produits, de maîtriser la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales ?

A l'issue d'un point d'étape avec les ministères, il a été convenu de ne pas considérer dans les travaux d'expertise de la saisine, les problématiques liées aux sites et sols pollués et de ne considérer que la population des travailleurs en contact avec des MFSC dans l'expertise de la question 2.

Ces travaux relèvent du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (CES Substances) puis depuis septembre 2017 du CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR).

L'Anses a confié les expertises spécifiquement à des experts rapporteurs des CES « Évaluation des risques chimiques liés aux aliments » (CES ERCA), « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP), « Matières fertilisantes et supports de culture » (CES MFSC), CES Substances et CES VSR.

Concernant les premières questions (1a et 1b), les travaux des experts nommés pour ces questions ont fait l'objet d'une présentation aux membres du CES ERCA et du CES VLEP lors des réunions des 12 octobre 2015 et 8 mars 2016, respectivement.

Un recensement des VTR par voie orale existantes ainsi qu'un profil toxicologique identifiant/décrivant les effets induits par le cadmium ont été réalisés.

Le CES VSR retient comme effet critique les effets osseux qui sont considérés comme les effets les plus sensibles documentés à ce jour. Le CES VSR n'a pas retenu les VTR existantes car elles n'étaient pas fondées sur l'effet critique choisi et s'est orienté vers la construction d'une nouvelle VTR chronique.

Pour l'élaboration de la VTR chronique par voie orale, outre le choix de l'effet critique, les discussions ont porté notamment sur le choix de l'étude clé à utiliser, la réalisation d'un ajustement allométrique avec un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK), l'application de facteurs d'incertitude et l'attribution d'un niveau de confiance. Le CES a retenu comme étude clé : l'étude de Engström *et al.* (2011 et 2012) mettant en évidence une concentration urinaire de $0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine, correspondant à un NOAEL. Le modèle PBPK de Kjellström et Nordberg (Kjellström et Nordberg, 1978) a été utilisé. La construction de la VTR du cadmium par voie orale reposant sur des études épidémiologiques menées sur la population générale, il a été décidé de ne pas appliquer de facteur d'incertitude supplémentaire. Un niveau de confiance moyen/fort a été attribué à cette VTR de $0,35 \mu\text{g Cd.kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Le même modèle PBPK a également été utilisé pour estimer l'évolution de la concentration urinaire limite de cadmium à ne pas dépasser, dès la naissance, afin d'éviter d'atteindre un dépassement de la VTR interne ($0,5 \mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine) à l'âge de 60 ans. Le CES recommande des valeurs sanitaires repères du cadmium (au niveau urinaire en $\mu\text{g.g}^{-1}$ de créatinine en fonction de l'âge) à ne pas dépasser afin de respecter cette VTR interne à l'âge de 60 ans.

Le rapport d'expertise collective relatif à la question 1 de l'expertise a été validé le 23 novembre 2017 par le CES VSR. Il est à noter qu'un expert du CES VSR a exprimé un avis divergent sur le



rapport d'expertise collective de la question 1. Cet avis divergent porte sur le choix de l'effet osseux comme effet critique pour l'établissement de la VTR orale du cadmium. En effet pour cet expert les lésions tubulaires rénales constituent l'effet toxique le plus important lié à une exposition au cadmium, selon les évaluations menées par le JECFA (2010), l'EFSA (2009) et l'ATSDR (2012).

Les travaux des experts nommés pour la question 2 ont fait l'objet d'une présentation devant le CES Substances lors de la réunion du 12 mai 2016 et devant le CES VSR lors des réunions des 16 octobre 2017, 18 octobre 2018 et 29 novembre 2018. Le rapport d'expertise collective relatif à cette question 2 a été validé le 29 novembre 2018 par le CES VSR.

En vue de répondre à la question 2 de la saisine, une étude de filière a permis d'identifier les secteurs industriels inclus dans la filière MFSC. Les travailleurs susceptibles d'être exposés au cadmium sont principalement ceux du secteur des engrais phosphatés, des secteurs industriels générant et épandant des matières fertilisantes d'origine résiduaire (MAFOR) et les utilisateurs de MFSC (agriculteurs, agents chargés de l'entretien des espaces verts...). Cette étude de filière a permis de mettre en évidence l'absence de résultats de mesures biologiques pour évaluer les expositions au cadmium. Il ressort également de cette étude que les expositions essentiellement prises en compte par les entreprises lorsqu'elles réalisent leur évaluation des risques sont celles liées aux poussières et non celles liées spécifiquement au cadmium. Un nombre limité de mesures atmosphériques (concentrations en poussières inhalables et en cadmium) ayant été identifiées, les données recensées ne peuvent pas être considérées comme représentatives de l'exposition au cadmium des travailleurs de ces secteurs, ni de la filière MFSC. Concernant les professionnels des secteurs de la distribution d'engrais phosphatés, de l'épandage des MFSC, et la population des agriculteurs, aucune donnée d'exposition n'a pu être identifiée. Ainsi, seule une estimation grossière de l'exposition au cadmium des travailleurs de la filière MFSC, des producteurs aux utilisateurs finaux, a pu être réalisée.

Les rares données de concentration atmosphérique en cadmium ont été comparées aux VLEP préconisées récemment par l'Anses ($3 \mu\text{g.m}^{-3}$, 2018) et le SCOEL ($1 \mu\text{g.m}^{-3}$, 2017). À partir des données de la base COLCHIC (Système de COLlecte des données d'exposition CHImiques des laboratoires des Caisses régionales d'assurance maladie), des dépassements de ces seuils ont notamment été observés pour les travailleurs issus de la filière production d'engrais phosphatés. Pour les travailleurs des autres secteurs (distribution-utilisation de MFSC, épandage, agriculteurs, etc.), l'absence de données de concentration atmosphérique en poussières inhalables ne permet pas de se prononcer formellement sur l'exposition atmosphérique au cadmium de ces travailleurs.

Il est à noter que le cadmium est un agent dont la toxicité est liée à la dose cumulée dans le temps. En conséquence, il faut interpréter avec beaucoup de prudence une valeur d'exposition exprimée en concentration atmosphérique de cadmium mesurée ou estimée, d'autant plus si la durée d'exposition annuelle est très faible ou mal caractérisée. Seules des estimations, fondées sur des jugements d'experts en hygiène industrielle, ont pu être faites. L'évaluation de l'exposition par la biométrie des travailleurs de la filière des MFSC permettrait de diminuer les incertitudes.

Concernant la troisième question, les travaux des experts nommés pour cette question ont fait l'objet de plusieurs présentations devant le CES ERCA, le CES Substances, le CES VSR et le CES MFSC entre septembre 2016 et juin 2018. Les travaux liés à cette question et le rapport d'expertise collective ont fait l'objet d'une validation le 20 juin 2018 par le CES ERCA et ont été endossés par le CES VSR le 22 juin 2018.

L'objectif de ce travail était de proposer des niveaux en cadmium dans les matières fertilisantes permettant de réduire la pollution des sols agricoles et la contamination des productions végétales, et *de facto* l'exposition alimentaire du consommateur.

Un modèle mathématique a été construit pour estimer au cours du temps l'évolution de la teneur en cadmium dans les sols français, la contamination des productions végétales et par conséquent, l'exposition alimentaire associée, en tenant compte des spécificités françaises. Ce modèle



mathématique a permis prioritairement d'évaluer le transfert du cadmium depuis l'apport de la matière fertilisante dans le sol jusqu'à la plante suite à une action à la source, et tenant compte de l'ensemble des voies d'entrée (matières fertilisantes, dépôts atmosphériques, eaux d'irrigation) et des voies de sortie du cadmium du sol (culture à vocation alimentaire et lixiviation). Le travail d'expertise s'est dans un premier temps focalisé sur l'emploi des engrais phosphatés commercialisés (source majoritaire identifiée d'apport en cadmium dans les sols), puis a été élargi à l'ensemble des matières fertilisantes en se basant sur des calculs de flux.

Ainsi, dans le but de maîtriser la pollution des sols agricoles, la contamination des productions agricoles et, par conséquent, l'exposition alimentaire associée, il est recommandé que le flux annuel d'apport en cadmium n'excède pas $2 \text{ g Cd} \cdot \text{ha}^{-1} \cdot \text{an}^{-1}$, quelles que soient la nature (engrais/amendement, origine organique/minérale...) et la quantité totale de matière(s) fertilisante(s) apportée(s) au sol agricole. Il a été également conclu qu'une teneur en cadmium égale ou inférieure à $20 \text{ mg Cd} \cdot \text{kg P}_2\text{O}_5^{-1}$ dans les produits de type engrais minéraux phosphatés pouvant être régulés à la source, permet de ne pas dépasser ce flux annuel de $2 \text{ g Cd} \cdot \text{ha}^{-1} \cdot \text{an}^{-1}$.

A l'issue des discussions de la séance du 29 novembre 2018, 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. Seize experts sur 18 présents au moment de la délibération adoptent l'analyse et les conclusions des CES pour les trois questions de l'expertise relative à l'exposition au cadmium.

Deux experts se sont abstenus :

- expert 1 : « La motivation de mon abstention concernant la question 1 est que cette partie de l'avis a été élaborée alors que je n'étais pas encore membre du CES VSR et qu'ayant récemment travaillé sur les effets sur la santé du cadmium et les relations dose-réponse, j'aurais retenu les effets tubulaires rénaux comme effet critique, plutôt que la déminéralisation osseuse et ses conséquences. Le retentissement sur la VTR du changement d'effet critique (rénal *versus* osseux) ne me semble pas tel qu'il motive une remise en question de la position collégiale élaborée avant mon arrivée dans le CES : d'où mon abstention, plutôt qu'un avis défavorable et l'expression d'une position dissidente. »
- expert 2 : « N'ayant pas participé à la réalisation des travaux de la question Q1, je souhaite m'abstenir ».

3.2 Valeur toxicologique de référence par voie respiratoire pour le dioxyde de titane (TiO_2) sous forme nanométrique (saisine 2017-SA-0162)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'Anses a été saisie par la DGS, la DGPR et la DGT le 4 juillet 2017 pour définir une VTR chronique par inhalation pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique. En parallèle de cette saisine, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) a demandé à l'Anses dans un courrier reçu le 28 juin 2017 son avis sur une proposition de valeurs repères en toxicologie applicables au dioxyde de titane à l'état nanoparticulaire. M Bisson, rédactrice du rapport de l'INERIS, a été auditionnée lors de la séance d'octobre 2017. Elle n'a donc pas participé aux discussions sur l'analyse de ces valeurs repères. Cependant, il a été considéré que M Bisson ne présentait pas de conflit d'intérêt concernant la seconde partie de l'expertise relative à la construction d'une VTR chronique par inhalation.

Compte tenu de travaux en cours à l'Agence sur cette substance (en particulier le processus d'évaluation dans le cadre de REACH), et des compétences multiples nécessaires, un groupe d'experts rapporteurs issus de différents CES (VSR, REACH-CLP, agents physiques) a été



constitué. Ce groupe s'est réuni à 4 reprises. L'expertise collective a ensuite été réalisée par le CES « Valeurs sanitaires de référence ». Les travaux ont été présentés et discutés au sein du CES VSR lors des réunions du 15 septembre et 16 octobre 2017, 03 mai, 13 septembre, 18 octobre et 29 novembre 2018.

Le CES a réalisé une analyse critique de la valeur repère toxicologique proposé par l'INERIS (seul organisme à proposer pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique une valeur pour des expositions environnementales par voie respiratoire). Lors de la séance du 16 octobre, les experts du CES ont tenu à souligner la qualité du travail réalisé compte tenu notamment du temps imparti et de la complexité du sujet. Néanmoins, le CES a décidé de ne pas retenir les valeurs repères élaborées par l'INERIS compte tenu :

- de la nécessité de remettre à jour la bibliographie pour pouvoir prendre en compte les données les plus récentes ;
- du choix et de la qualité des études clé ainsi que des points de départ retenus pour la construction des valeurs repères;
- de la non prise en compte par l'INERIS des études épidémiologiques existantes;
- des nombreuses questions qui se posent sur la caractérisation des formes de TiO_2 utilisées dans les études et de sa prise en compte dans la dérivation de valeurs repères, insuffisamment détaillées dans le rapport de l'INERIS.

Le CES a donc décidé de construire une VTR chronique par inhalation. Celle-ci a été élaborée selon la méthodologie décrite dans le guide d'élaboration de VTR de l'Anses (Anses, 2017).

Lors des réunions du CES, les discussions ont essentiellement porté sur le choix de l'effet critique à retenir, le choix de la dose critique, la réalisation d'un ajustement allométrique et temporel, l'application de facteurs d'incertitude et l'attribution d'un niveau de confiance.

Le CES a retenu comme effet critique l'inflammation pulmonaire (effet apparaissant aux concentrations les plus faibles) et comme étude clé, une étude subchronique par inhalation, l'étude de Bermudez *et al.* (2004), réalisée chez 3 espèces, rats, souris et hamsters. Cette étude a mis en évidence un NOAEC de $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (les données n'ont pas permis la construction d'une BMD) chez le rat, espèce la plus sensible, auquel des ajustements allométrique et temporel (*via* le modèle MPPD) ont été appliqués. Un facteur d'incertitude global de 225 a été utilisé pour prendre en compte la variabilité inter et intra-espèce (UF_A et UF_H), la transposition subchronique-chronique (UF_S) et l'insuffisance de donnée (UF_D). La VTR proposée au final est de $0,12 \text{ } \mu\text{g.m}^{-3}$. Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR. Cette valeur est uniquement applicable au P25 (anatase/rutile 80/20; 21 nm) qui est le matériel testé dans l'étude de Bermudez *et al.* (2004). En effet, au regard des connaissances actuelles, il ne peut pas être établi que les données disponibles sur le P25 soient représentatives de toutes les formes de TiO_2 -NP. Il ne peut pas également être exclu, en l'état actuel des connaissances, que le P25 soit moins toxique que d'autres formes de TiO_2 -NP. En conséquence, l'applicabilité de cette VTR aux autres formes de TiO_2 devra faire l'objet d'une nouvelle expertise.

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 présents sur 23 adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à la VTR par voie respiratoire du TiO_2 nano.



4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 29 NOVEMBRE 2018

Le procès-verbal de la réunion du 29 novembre 2018 a été validé par le CES VSR le 24 janvier 2019.

Date et signature du Président du CES

F. Michiels