



Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Procès-verbal de la réunion du 17 octobre 2019

*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
 - Mmes Chevalier, El Ghissassi, Hoet, Iwatsubo, Kairo, Lakhal, Maître
 - MM. Baril, Emond, Fitzgerald, Garnier, Lirussi, Michiels, Sorg, Viau, Vincent
- Coordination scientifique de l'Anses

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

- Mmes Bisson, Platel
- MM. Binet, Garnier (absent pour le point VLEP PSES), Schroeder, Thireau

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 :

- Études des alternatives potentielles au formaldéhyde en anatomie et cytologie pathologiques humaines (Saisine n°2014-SA-0236)
- Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle des poussières sans effet spécifique (PSES) (partie effets sanitaires à partir de recommandations scientifiques existantes) (Saisine n°2017-SA-0148)
- Valeur toxicologique de référence pour la saxitoxine (Saisine n° 2016-SA-0299)

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 a mis en évidence un risque de conflit pour R Garnier au regard du point relatif à la Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle des



poussières sans effet spécifique (PSES) (Saisine n°2017-SA-0148). De ce fait, il n'assistera pas à ce point.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Études des alternatives potentielles au formaldéhyde en anatomie et cytologie pathologiques humaines (Saisine n°2014-SA-0236)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 16 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'Anses a été saisie le 09 octobre 2014 de manière conjointe par la direction générale du travail (DGT), la direction générale de la santé (DGS), la direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) et la direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour se prononcer sur l'intérêt des substituts par rapport au formaldéhyde dans les différents secteurs d'activités suivants : l'anatomie et cytologie pathologiques, la thanatopraxie, la production et l'utilisation de produits alimentaires en alimentation animale et humaine.

Il est ainsi demandé à l'Anses d'éclairer les pouvoirs publics sur l'intérêt du formaldéhyde par rapport aux autres substituts pour le diagnostic en matière d'anatomie et cytologie pathologiques dans les situations de routine et dans des situations particulières pour lesquelles le formaldéhyde reste indispensable et qu'il conviendra de préciser.

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) et depuis septembre 2017 du CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Formaldéhyde et substituts » pour élaborer le rapport relatif au secteur de l'anatomopathologie.

Les travaux du GT relatifs à la substitution du formaldéhyde en anatomie et cytologie pathologiques humaines ont été présentés tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES Substances les 08 décembre 2016 et 11 mai 2017 et au CES VSR les 21 juin et 18 octobre 2018.

L'Anses a développé une méthode de travail afin de pouvoir comparer et évaluer des substituts à une substance chimique dangereuse en s'appuyant sur une revue de la littérature. La description de cette méthode fait l'objet d'un rapport de l'Anses intitulé « Document méthodologique de comparaison des alternatives à une substance chimique ». Cette méthode a été appliquée aux substituts identifiés dans les secteurs d'activités ciblés dans la saisine dont celui de l'anatomopathologie.

En complément d'une analyse et synthèse de la littérature, afin d'améliorer la compréhension de la problématique de la substitution, de collecter des informations sur l'utilisation du formaldéhyde ainsi que sur les tentatives de substitution menées dans le secteur de l'anatomopathologie, l'Anses a auditionné les différentes organisations suivantes : le Syndicat des Médecins Pathologistes Français (SMPF) ; l'Institut d'Histopathologie de Nantes (IHP) ; le Club des Cadres d'Anatomie et cytologie Pathologiques (CCAP) et la société Microm Microtech France (MM France).

Dans le secteur de l'anatomopathologie, trois phases d'activité distinctes permettant de décrire les différentes étapes suivies par un échantillon de son prélèvement jusqu'à son élimination ont été identifiées :

- la phase pré-analytique qui consiste à collecter et à transporter le prélèvement vers les laboratoires d'analyses ;



- la phase analytique qui consiste à préparer les échantillons et à mener des analyses de type tissulaire, cellulaire et moléculaire à des fins de diagnostic
- la phase post-analytique qui correspond à l'élimination des déchets et à la conservation par archivage des échantillons.

La méthode de comparaison des alternatives n'a été appliquée que sur les 2 phases dans lesquelles le formaldéhyde est potentiellement utilisé, c'est-à-dire au cours de la phase pré-analytique et au cours de la phase analytique. La méthode a consisté à :

- Identifier les alternatives

Au total, 3 procédés alternatifs potentiels lors de la phase pré-analytique et 58 alternatives potentielles à l'utilisation du formaldéhyde comme fixateur lors de la phase analytique ont été identifiés.

- Comparer ces alternatives

La première étape séquentielle de la méthode consiste à étudier les différentes alternatives au travers de 3 modules successifs contenant chacun des critères d'exclusion :

- le module « capacité technique » ;
- le module « réglementation » ;
- le module « danger » *via* l'utilisation de l'outil QCAT.

Les 3 alternatives ainsi retenues pour la phase pré-analytique (transfert direct de la pièce fraîche à température ambiante au laboratoire avant analyses, conservation de la pièce fraîche à 4°C, technologie de mise sous vide couplée au froid à 4°C) et les 4 alternatives retenues pour la phase analytique (Excell Plus®, Hydrosafe®, FineFix®, RCL2®) ont ensuite été comparées en parallèle au travers des 4 modules de la phase simultanée :

- le module « **danger** » *via* l'utilisation de l'outil GreenScreen
- le module « **estimation des coûts de substitution** »
- le module « **conditions d'exposition** »
- le module « **autres impacts** ».

Conformément à la méthodologie de comparaison des substituts, les résultats finaux sont présentés dans des tableaux qui présentent les différentes alternatives avec leurs avantages et leurs inconvénients de manière à laisser le décideur retenir la meilleure option en toute connaissance de cause, au regard des critères qu'il jugera comme prioritaires et acceptables.

Les travaux ont été validés par le CES VSR le 18 octobre 2018 pour mise en consultation publique (du 11 mars 2019 au 11 mai 2019). Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le GT « formaldéhyde et substituts » le 24 septembre 2019 puis par le CES VSR le 17 octobre 2019.

Les commentaires reçus portaient essentiellement sur le caractère substituable ou non du formaldéhyde, les matériels étudiés en anatomopathologie, l'évaluation des coûts financiers.

L'ajout des éléments relatifs à la consultation publique ainsi que des amendements, dont les objectifs sont rapportés ci-dessous, ont permis la finalisation de ces travaux d'expertise par le CES VSR le 17 octobre 2019 :

- mieux décrire les matériels étudiés en anatomie et cytologie pathologiques humaines et concernés par la saisine,
- ajouter dans le module « Autres impacts » de la phase analytique deux nouveaux impacts liés à l'arrivée au sein du laboratoire de prélèvements frais à température ambiante (ou à 4°C) ou sous-vide à 4°C ; apporter quelques précisions dans le module « estimation des coûts de substitution ».



Le président du CES a proposé une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il a rappelé que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente. Les experts ont adopté à l'unanimité les conclusions et recommandations de l'expertise relative à l'étude des alternatives potentielles au formaldéhyde dans le secteur de l'anatomie et cytologie pathologiques (16 experts présents).

3.2. Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle des poussières sans effet spécifique (PSES) (partie effets sanitaires à partir de recommandations scientifiques existantes) (Saisine n°2017-SA-0148)

Validation des travaux d'expertise collective, de la synthèse et des conclusions à la suite de la phase de consultation publique relative aux PSES (partie effets sanitaires à partir de recommandations scientifiques existantes).

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 15 experts sur 20 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt et présents pour ce point de l'ordre du jour.

L'Anses a été saisie le 18 novembre 2015 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la révision des valeurs limites d'exposition professionnelle pour les poussières dites sans effet spécifique (PSES), c'est-à-dire « qui ne sont pas en mesure de provoquer seules sur les poumons ou sur tout autre organe ou système du corps humain d'autre effet qu'un effet de surcharge » (circulaire DGT du 9 mai 1985).

La France dispose actuellement de valeurs réglementaires contraignantes pour les PSES (article R.4222-10 du code du travail) : une valeur moyenne d'exposition sur 8h en poussières totales de 10 mg.m⁻³ et une valeur moyenne d'exposition sur 8h pour les poussières alvéolaires de 5 mg.m⁻³.

La DGT a demandé à l'Anses de réévaluer prioritairement ces valeurs, suite à la publication de l'avis de l'Anses relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et des risques associés chez les travailleurs.

La demande de mise en priorité pour la révision de ces valeurs a conduit à proposer une organisation des travaux d'expertise en deux temps :

- dans un premier temps, la recommandation de nouvelles VLEP-8h sur la base d'une analyse critique des rapports et expertises scientifiques internationaux déjà existants ;
- dans un second temps, la réalisation d'une analyse de toute la littérature scientifique existante afin de recommander des valeurs selon la méthodologie de construction des VLEP habituellement mise en œuvre à l'Anses.

Les présents travaux relèvent de la première phase des travaux d'expertise uniquement pour la partie relative aux effets sanitaires.

Les travaux d'expertise relatifs à la partie sur les effets sanitaires en vue de la recommandation de VLEP pour les PSES à partir de recommandations scientifiques existantes ont été présentés et discutés 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 du 13 mars, 16 mai et 04 juillet 2017 puis au sein du CES « Valeurs Sanitaires de référence » (CES « VSR ») (mandat 2017-2020) lors des réunions du 09 mars 2018 et 22 mars 2019.

Lors de ces séances, les discussions ont porté essentiellement sur l'effet critique retenu par les différents organismes et la méthodologie de construction employée par les différents organismes pour l'établissement des VLEP.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES « VSR » (mandat 2017 - 2020) le 22 mars 2019.

Le rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 13 mai au 13 juillet 2019. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES « VSR » le 17 octobre 2019.



Les commentaires reçus ont porté essentiellement sur le choix de la valeur de la densité des poussières pour la recommandation de la VLEP pour la fraction alvéolaire.

L'ajout des éléments relatifs à la procédure de consultation publique ainsi que la modification de la valeur de la densité à retenir pour la recommandation de la VLEP pour la fraction alvéolaire ont permis la finalisation de ces travaux d'expertise relatifs aux effets sanitaires pour la recommandation de VLEP à partir d'expertises scientifiques existantes par le CES VSR lors de la séance du 17 octobre 2019.

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

Sur la base des expertises scientifiques actuellement disponibles, le CES :

- recommande une VLEP-8h pour la fraction inhalable à partir des expertises scientifiques existantes pour les PSES de 4 mg.m^{-3} ;
- recommande une VLEP-8h pour la fraction alvéolaire à partir des expertises scientifiques existantes pour les PSES de $0,9 \text{ mg.m}^{-3}$;
- souligne que ces valeurs pourront être revues de façon plus précise à l'issue de la seconde phase des travaux à mener, mais elles constituent néanmoins une base permettant une première révision des valeurs réglementaires des PSES actuellement en vigueur ;
- suggère d'appliquer cette VLEP à toute exposition à des poussières inhalables ou alvéolaires qui n'ont pas d'effet spécifique suspecté, quelle qu'en soit la distribution granulométrique.

Le président du CES 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 15 experts sur 20 présents au moment de la délibération adoptent le rapport, la synthèse et les conclusions de l'expertise relative aux effets sanitaires pour la recommandation de VLEP à partir d'expertises scientifiques existantes pour les PSES.

3.3. Valeur toxicologique de référence pour la saxitoxine (Saisine n° 2016-SA-0299)

Le président du CES vérifie que le quorum est atteint avec 16 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

L'Anses a été saisie le 19 juillet 2016 par la Direction générale de la santé (DGS) pour actualiser une précédente expertise réalisée en 2006, relative à l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leurs toxines dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), à la baignade et autres activités récréatives (Afssa-Afsset, 2006). Cette saisine fait notamment suite à la détection de cyanobactéries susceptibles de produire des cyanotoxines, pour lesquelles il n'existe à ce jour, aucune valeur sanitaire acceptable dans des retenues d'eau destinées à produire de l'eau destinée à la consommation humaine, et à la constatation de difficultés de gestion des risques des eaux de baignade contaminées par des cyanobactéries. L'objectif de ce travail est d'actualiser la liste des espèces de cyanobactéries toxigènes et les valeurs limites de qualité relatives à la concentration de cyanobactéries et/ou de toxines dans les eaux destinées à l'alimentation et les eaux de baignade.

Pour ce faire, une actualisation du corpus documentaire relatif à la toxicité de la saxitoxine a été réalisée et une VTR aiguë par voie orale est proposée.



Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « VSR » lors des réunions des 5 mai et 29 novembre 2018 et 24 janvier, 10 mai, 13 juin et 17 octobre 2019.

Un profil toxicologique a été réalisé afin d'identifier les effets induits par la saxitoxine, ainsi qu'un recensement des VTR par voie orale existantes.

La dysfonction des muscles squelettiques engendrée par le blocage des canaux Na, observé dans les études expérimentales, a été retenue comme effet critique. Le CES a réalisé une analyse critique des VTR existantes. Celles-ci n'ont pas été retenues. Le CES a donc décidé de construire une VTR aiguë par voie orale sur la base des études expérimentales disponibles.

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, de la dose critique, la réalisation d'un ajustement allométrique, l'application de facteurs d'incertitude et l'attribution d'un niveau de confiance.

Le CES a retenu comme effet critique : la dysfonction des muscles squelettiques observée dans l'étude de Munday *et al.* (2013). La dose critique retenue est donc un NOAEL de 163 µg/kg/j qui a fait l'objet d'un ajustement allométrique. Un facteur d'incertitude de 250 a été appliqué pour prendre en compte la variabilité inter- et intra-espèce et le manque de données et obtenir une VTR de 0,1 µg/kg pc/j. Un niveau de confiance faible 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 21 experts du CES adoptent les travaux d'expertise relatifs à la VTR de la saxitoxine.

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 17 OCTOBRE 2019

Le procès-verbal de la réunion du 17 octobre 2019 a été validé par le CES VSR le 28 novembre 2019.

Président du CES

F. Michiels