

Comité d'experts spécialisé CES Valeurs sanitaires de référence - CES VSR 2024-2028

**Procès-verbal de la réunion
du 7 et 8 novembre 2024**

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).

Étaient présents le 7 novembre 2024 – après-midi :

- Membres du comité d'experts spécialisé

Monsieur Jérôme THIREAU (président de séance)

Monsieur Marc BARIL, Monsieur Nicolas CHEVALIER, Monsieur Mihai Ciprian CIRTIU, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Madame YuriKO IWATSUBO, Madame Magali LABADIE, Monsieur Fabrice MICHIELS, Madame Gladys MIREY, Madame Christelle MONTEIL, Monsieur Johnny MORETTO, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Renaud PERSOONS, Monsieur Julien ROUSSEL, Monsieur Rachid SOULIMANI, Madame Maylis TELLE-LAMBERTON, Madame Maeva WENDREMAIRE

- Coordination scientifique de l'Anses

Étaient absents ou excusés :

Madame Michèle BISSON, Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Kevin HOGVEEN, Monsieur Jérôme LANGRAND, Monsieur Stéphane PERSONNE, Monsieur Antoine VILLA

Étaient présents le 8 novembre 2024 - Matin :

- Membres du comité d'experts spécialisé

Monsieur Jérôme THIREAU (président de séance)

Monsieur Marc BARIL, Monsieur Mihai Ciprian CIRTIU, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Madame YuriKO IWATSUBO, Madame Magali LABADIE, Monsieur Jérôme LANGRAND, Monsieur Fabrice MICHIELS, Madame Gladys MIREY, Madame Christelle MONTEIL, Monsieur Johnny MORETTO, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Renaud PERSOONS, Monsieur Julien ROUSSEL, Monsieur Rachid SOULIMANI, Madame Maylis TELLE-LAMBERTON, Madame Maeva WENDREMAIRE

- Coordination scientifique de l'Anses

Étaient absents ou excusés :

Madame Michèle BISSON, Monsieur Nicolas CHEVALIER, Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Kevin HOGVEEN, Monsieur Stéphane PERSONNE, Monsieur Antoine VILLA

Présidence

Monsieur Jérôme THIREAU 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 :

- Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs d'imprégnation populationnelle pour l'oxyde d'éthylène (CAS n°75-21-8) (saisine n°2023-MPEX-0161),
- Élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par voie orale et respiratoire et d'une VTR interne pour l'aluminium (CAS n°7429-90-5) et ses composés inorganiques (saisine n°2023-MPEX-0137).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI et des saisines n°2023-MPEX-0161 et n° 2023-MPEX-0137 à l'ordre du jour n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts. Cependant, N Chevalier a souhaité se porter en déport pour la saisine n°2023-MPEX-0137. Il ne participe pas à l'examen de la saisine concernée.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

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

3.1. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs d'imprégnation populationnelle pour l'oxyde d'éthylène (CAS n°75-21-8)

Dans le cadre du protocole d'accord entre l'Anses et le ministère du travail pour la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs limites atmosphériques et biologiques pour les expositions professionnelles, établi en juillet 2018 et reconduit en 2023, la direction générale du travail (DGT) a saisi l'Anses, afin d'identifier, à partir des recommandations existantes, un ou plusieurs indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et les valeurs biologiques associées pouvant être utilisés pour la surveillance des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène.

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence (VSR) » l'instruction de cette saisine. Celui-ci a mandaté le groupe de travail (GT) « indicateurs biologiques

d'exposition (IBE) » pour cette instruction. Les travaux ont été présentés au CES VSR tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 27 septembre et 7 novembre 2024. Ils ont été adoptés par le CES VSR le 7 novembre 2024.

Dans le cadre de cette expertise, compte tenu de la demande et de sa contrainte temporelle, l'ensemble des étapes usuelles d'analyse de la littérature scientifique lorsque l'Anses propose des IBE et des valeurs de référence associées n'a pas été suivi. Ainsi, ces travaux s'appuient en particulier sur les rapports de l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR 2022), du *National Toxicology Program* (NTP 2021), de la *German Research Foundation* (DFG) (Bolt 2012; Eckert *et al.* 2022; Eckert *et al.* 2024), de l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH 2001, 2019) et du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC 2008, 2012). Une recherche bibliographique complémentaire a ensuite été effectuée dans les bases de données (PubMed® et Scopus®) couvrant la période 2022 à mai 2024.

Sur cette base, les discussions ont porté essentiellement sur :

- la pertinence des IBE déjà proposés par les organismes reconnus aux niveaux européen et international pour cet agent chimique (les adduits à l'hémoglobine N-(2-hydroxyéthyl)valine ou HEV dans le sang et l'acide S-(2-hydroxyéthyl)mercapturique ou HEMA dans les urines), et l'identification d'autres IBE (et/ou indicateurs biologiques d'effets) potentiels ;
- les valeurs limites biologiques existantes et les valeurs issues des données d'imprégnation en population générale ;
- les données disponibles permettant de caractériser les relations 1) des effets sanitaires avec les concentrations des IBE et 2) des concentrations atmosphériques avec les concentrations des IBE ;
- les distributions des concentrations de ces IBE, en population générale ;
- les méthodes de mesure existantes pour les adduits HEV à l'hémoglobine (ou HEV dans le sang) et l'HEMA dans les urines ;
- les facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats des mesurages de ces IBE ;

Les experts du CES VSR présents valident les conclusions ci-dessous :

L'analyse des données disponibles conduit à identifier deux IBE utilisables pour la surveillance biologique des expositions professionnelles à l'oxyde d'éthylène, bien que non spécifiques de l'exposition à cette seule substance, à savoir l'HEMA urinaire et les adduits HEV à l'hémoglobine :

- **Concernant l'HEMA urinaire**, sa demi-vie d'élimination étant estimée inférieure à 5 heures, la mesure de la concentration urinaire de l'HEMA en fin de poste est un indicateur reflétant l'exposition journalière.
 - o il est possible de l'utiliser pour situer, par rapport à celle de la population générale non-fumeurs, l'exposition d'une personne exposée à une ou plusieurs sources spécifiques d'oxyde d'éthylène. Le prélèvement urinaire doit être réalisé en fin de poste de travail, n'importe quel jour de la semaine. **La VIP recommandée est de 3,53 µg/g de créatinine.** Elle correspond au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration urinaire de l'HEMA, dans la population générale d'adultes non-fumeurs. Le 95^{ème} percentile de la distribution est 3 à 4 fois plus élevé chez les fumeurs (12 µg/g de créatinine) parce que la fumée de tabac constitue une source spécifique d'exposition à l'oxyde d'éthylène et un facteur de confusion aux niveaux d'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène faibles ou modérés. Une valeur inférieure au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration urinaire en HEMA

chez les fumeurs ne permet pas d'exclure une exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène.

- les données disponibles ne permettent pas d'identifier de valeur sanitaire de référence et, en particulier, de VLB.
- **Concernant les adduits HEV à l'hémoglobine**, ils reflètent une exposition cumulée sur 3 à 4 mois.
 - il est possible de les utiliser pour situer, par rapport à celle de la population générale de non-fumeurs, l'exposition d'une personne exposée à une ou plusieurs sources spécifiques d'oxyde d'éthylène. Le prélèvement de sang peut être réalisé à n'importe quel moment, mais pour le premier contrôle en cas d'exposition répétée, au moins 3 mois après le début de l'exposition. **La VIP identifiée est de 45 pmol/g d'hémoglobine.** Elle correspond au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration sanguine, dans la population générale d'adultes non-fumeurs. Le 95^{ème} percentile de la distribution est 10 fois plus élevé chez les fumeurs (458 pmol/g d'hémoglobine), parce que la fumée de tabac constitue une source spécifique d'exposition à l'oxyde d'éthylène et un facteur de confusion pour les expositions professionnelles faibles ou modérées à l'oxyde d'éthylène. Autrement dit, une valeur inférieure au 95^{ème} percentile de la distribution de la concentration sanguine en adduits HEV à l'hémoglobine chez les fumeurs, ne permet pas d'exclure une exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène.
 - les données disponibles permettent une caractérisation des associations de la concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine avec l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène, d'une part et avec les effets sanitaires, en particulier le risque de cancer d'autre part.
 - à la VLEP actuelle de 1 ppm d'oxyde d'éthylène correspond une concentration de 4000 à 6800 pmol/g d'hémoglobine d'adduits HEV, d'après les différentes évaluations disponibles. Une réévaluation des associations entre l'exposition externe à l'oxyde d'éthylène et les risques sanitaires, d'une part, la concentration des adduits HEV à l'hémoglobine, d'autre part, est un préalable nécessaire à l'identification d'une VLB pour cet IBE. Les experts soulignent qu'en utilisant la relation dose-réponse établie d'une part par la DFG et d'autre part par le SCOEL, les concentrations d'adduits HEV à l'hémoglobine seraient :
 - respectivement de 4000 et 6800 pmol/g d'hémoglobine pour une exposition à une concentration atmosphérique de 1 ppm ;
 - respectivement de 400 et 680 pmol/g d'hémoglobine pour une exposition à une concentration atmosphérique de 0,1 ppm.

Or, le 95^{ème} percentile de cet IBE mesuré dans la population générale d'adultes fumeurs étant de 458 pmol/ g d'hémoglobine, cet IBE ne pourrait plus être utilisé pour évaluer les expositions professionnelles de fumeurs correspondant à une concentration atmosphérique de 0,1 ppm en supposant que les corrélations utilisées par la DFG et le SCOEL sont adéquates.

La concentration urinaire de l'HEMA mesurée sur un prélèvement réalisé en fin de poste de travail est un indicateur de l'exposition à l'oxyde d'éthylène pendant ce poste. La concentration des adduits HEV à l'hémoglobine est un indicateur de l'exposition cumulée des 3-4 mois précédant le prélèvement. En fonction du profil d'exposition, il pourrait donc y avoir un intérêt à combiner les mesures de ces deux IBE. En pratique, il n'y a pas de VLB identifiable pour la concentration urinaire

d'HEMA et il y en a potentiellement une pour les adduits HEV à l'hémoglobine, ce qui justifie d'employer, en première intention, ce second IBE plutôt que le premier.

Le tabagisme, exposant à l'oxyde d'éthylène, interfère avec la surveillance biologique de l'exposition professionnelle à cette substance. Quand la population de travailleurs professionnellement exposés à l'oxyde d'éthylène comprend des fumeurs, cette interférence peut être gérée en couplant biométrie et surveillance atmosphérique de l'exposition à l'oxyde d'éthylène.

Les experts tiennent à indiquer que, préalablement à tout travail d'expertise visant à établir des relations entre les concentrations atmosphériques et les concentrations des adduits HEV à l'hémoglobine, un travail visant à actualiser les corrélations entre les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène et les effets sanitaires sera nécessaire.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 19 experts sur 25 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

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.

Dix-huit experts sur 25 adoptent les conclusions de l'expertise relative à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs d'imprégnation populationnelle pour l'oxyde d'éthylène et 1 expert s'abstient¹.

3.2. Élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) par voie orale et respiratoire et de VTR interne pour l'aluminium (CAS n°7429-90-5) et ses composés inorganiques

L'agence régionale de santé (ARS) des Hauts de France a informé la DGS d'une possible exposition à l'aluminium par voie respiratoire dans le cadre de l'exploitation d'une fonderie de lingots d'aluminium, située en milieu urbain dense. Une évaluation des risques sanitaires et/ou une interprétation environnementale devront être réalisées par l'exploitant du site. Afin de pouvoir interpréter les résultats à des fins sanitaires, une VTR pour la voie respiratoire est demandée par la DGS et la DGPR.

Dans ce contexte, l'aluminium a été inscrit au programme de travail de l'Anses en juillet 2023, afin de proposer des VTR respiratoires à court et long terme.

Les travaux d'expertise ont été présentés et discutés au sein du CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) lors des réunions des 25 janvier, 15 mars, 16 mai, 27 juin, 27 septembre et 8 novembre 2024.

Une synthèse des données toxicologiques a été réalisée sur la base des rapports réalisés par des organismes reconnus au niveau international et complétée par une recherche bibliographique sur les effets toxiques de l'aluminium et ses composés inorganiques couvrant la période de 2007 à juillet 2023.

Sur cette base, les discussions ont porté essentiellement sur :

- le type de valeur à dériver (VTR interne, VTR par voie orale, VTR court et long termes par voie respiratoire) et leur pertinence au regard du caractère ubiquitaire de l'aluminium, qui présente de multiples sources et voies d'exposition,

¹ *Motivation de l'abstention* : L'expert a souhaité s'abstenir en raison de la suppression de la VIP fumeurs du format définitif du document. Il considère qu'il aurait été utile de laisser deux VIP, une chez les non fumeurs et une chez les fumeurs afin d'informer les médecins du travail sur les niveaux d'imprégnation dans ces deux catégories et sur l'interférence majeure du tabagisme sur les taux d'adduits à l'hémoglobine.

- le choix de(s) indicateurs biologique(s) pertinent(s), dans le cadre de la construction de la VTR interne,
- la construction des VTR, et plus particulièrement, le choix des effets critiques et des études clés, le choix du point de départ (PoD), l'ajustement allométrique et les facteurs d'incertitude (FI) appliqués et l'extrapolation voie à voie,
- les niveaux de confiance,
- la proposition d'une valeur d'imprégnation populationnelle (VIP).

Ainsi, plusieurs VTR ont été construites pour l'aluminium et ses composés inorganiques et une VIP a été proposée :

- une VTR interne pour l'aluminium urinaire fondée sur des effets cognitifs à partir de données humaines issues d'expositions professionnelles,
- une VIP pour l'aluminium urinaire dans la population générale, sur la base de l'étude « IMEPOGE »,
- une VTR long terme par voie orale, fondée sur les effets cognitifs observés chez le rat après une exposition de 3 mois,
- une VTR long terme par voie respiratoire, élaborée à partir d'une extrapolation de la voie orale à la voie respiratoire.

D'autre part, il n'a pas été possible de dériver une VTR court terme par voie respiratoire, en l'absence de donnée par voie respiratoire.

Le CES VSR recommande l'utilisation de la VTR interne et de la VIP pour l'aluminium et ses composés inorganiques dans la population générale.

Tableau 1 : VTR par voie orale et respiratoire, VTR interne et VIP

VR	Organisme	Anses			
	Année	2024			
	Nom	VTR Long terme, orale *	VTR Long terme, respiratoire *	VTR interne	VIP
	Valeur	0,036 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	0,0125 mg.m ⁻³	20 µg.g ⁻¹ créatinine, prélèvement le matin	13,3 µg.g ⁻¹ créatinine
	IBE	NC	NC	Aluminium urinaire	Aluminium urinaire
Effet critique		Effets cognitifs	Effets cognitifs	Effets cognitifs	NC
Étude clé	Référence	Cao et al. 2016	Cao et al. 2016	Buchta et al. 2003 ; Kiesswetter et al. 2009	Etude IMEPOGE, 2008 – 2010 (Nisse et al. 2017)
	Population de l'étude ou espèce	Rats	Rats	Travailleurs	n=1992 (1016 femmes, 976 hommes)
	Exposition (durée, voie)	3 mois par voie orale (gavage)	3 mois par voie orale (gavage)	4,7 ans ± 1,6 Inhalation, ingestion, cutanée au travail	NC
Point de départ (PoD)		NOAEL = 10 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL = 10 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL = 38 µg.g ⁻¹ créatinine	P95 observé
Ajustement temporel		NA	NA	NA	NC
Ajustement allométrique		NOAEL _{HED} = 2,83 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL _{HEC} = 0,99 mg.m ⁻³	NA	NC
Facteurs d'incertitude (FI)		79 (FI _A 2,5 ; FI _H 10 ; FI _S √10)	79 (FI _A 2,5 ; FI _H 10 ; FI _S √10)	2 (FI _A 1 ; FI _H 2 ; FI _L 1 ; FI _S 1 ; FI _B 1)	NC

Niveau de confiance	Moyen-Fort	Moyen	NC	NC
---------------------	------------	-------	----	----

NA : non appliqué ; NC : non concerné ; NOAEL/C : No Observed Adverse Effect Level/Concentration ; HED/C : Dose/Concentration équivalente humaine ; FI : facteur d'incertitude

* Le CES ne recommande pas l'utilisation de VTR externes pour l'aluminium, en particulier de la VTR respiratoire, étant donné que i) l'exposition à l'aluminium de la population générale se fait principalement par voie orale et ii) le respect de la VTR externe respiratoire ne garantit pas l'absence de surexposition dans la population générale.

Le CES VSR recommande la réalisation d'études permettant de mieux caractériser les effets respiratoires de l'aluminium.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 18 experts sur 25 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

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 experts adoptent à l'unanimité les conclusions de l'expertise relative à l'élaboration de valeur toxicologique de référence (VTR) par voie orale et respiratoire et de VTR interne pour l'aluminium (CAS n°7429-90-5) et ses composés inorganiques.

M. Jérôme THIREAU
Président du CES VSR 2024-2028