

**Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »
- CES VSR 2021-2023**

**Procès-verbal de la réunion
des 10 et 11 mars 2022**

*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 10 mars 2022 - Matin :

▪ **Membres du comité d'experts spécialisé**

Monsieur Fabrice MICHIELS (président de séance)

Monsieur Luc BELZUNCES, Madame Michèle BISSON, Madame Céline BOTINEAU, Madame Anne CHEVALIER, Monsieur François CLINARD, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Madame Perrine HOET, Monsieur Kevin HOGEVEEN, Madame Yuriko IWATSUBO, Monsieur Frédéric LIRUSSI, Madame Anne MAITRE, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Olivier SORG, Monsieur Jérôme THIREAU, Madame Maeva WENDREMAIRE

▪ **Coordination scientifique de l'Anses**

Étaient absents ou excusés :

Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Henri SCHROEDER

Étaient présents le 10 mars 2022 - Après-midi :

▪ **Membres du comité d'experts spécialisé**

Monsieur Fabrice MICHIELS (président de séance)

Monsieur Luc BELZUNCES, Madame Céline BOTINEAU, Madame Anne CHEVALIER, Monsieur François CLINARD, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Madame Perrine HOET, Monsieur Kevin HOGEVEEN, Madame Yuriko IWATSUBO, Madame Anne MAITRE, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Olivier SORG, Monsieur Jérôme THIREAU, Madame Maeva WENDREMAIRE

▪ **Coordination scientifique de l'Anses**

Étaient absents ou excusés :

Madame Michèle BISSON, Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Frédéric LIRUSSI, Monsieur Henri SCHROEDER

Étaient présents le 11 mars 2022 - Matin :

▪ **Membres du comité d'experts spécialisé**

Madame Anne MAITRE (présidente de séance)

Monsieur Luc BELZUNCES, Madame Michèle BISSON, Madame Céline BOTINEAU, Monsieur François CLINARD, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Madame Perrine HOET, Monsieur Kevin HOGEVEEN, Madame Yuriko IWATSUBO, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Henri SCHROEDER, Monsieur Olivier SORG, Monsieur Jérôme THIREAU, Madame Maeva WENDREMAIRE

▪ **Coordination scientifique de l'Anses**

Étaient absents ou excusés :

Madame Anne CHEVALIER, Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Frédéric LIRUSSI, Monsieur Fabrice MICHIELS

Présidence

Monsieur Fabrice MICHIELS assure la présidence de la séance pour la journée du 10 mars 2022 et Madame Anne MAITRE pour le 11 mars 2022 (matin).

1. ORDRE DU JOUR

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

- valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour l'acroléine (saisine n°2021-MPEX-0149),
- appui scientifique et technique relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant l'éthyl *tert*-butyl éther (ETBE) (saisine n°2019-SA-0214),
- demande d'avis relatif à la pertinence d'évaluer un potentiel risque cumulé pour les substances toluène, xylène et benzène (saisine n°2018-SA-0152),
- état des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges - réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence (saisines n°2016-SA-0101 et 2018-SA-0152).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI¹ et de l'ensemble des points à l'ordre du jour n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts. 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. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour l'acroléine (saisine n°2021-MPEX-0149)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 19 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

Dans le cadre du programme de travail de la mission d'expertise sur les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) de l'Anses, un travail d'expertise en vue de la fixation de VGAI court et long termes a été réalisé pour l'acroléine (Anses, 2012). La démarche de construction d'une VGAI étant similaire à celle d'une VTR par voie respiratoire, l'Anses a valorisé le travail réalisé en proposant des VTR aiguë, subchronique et chronique par inhalation pour l'acroléine (Anses, 2019). Suite à la réévaluation du potentiel cancérigène de l'acroléine par le CIRC en 2021, l'Anses s'est auto-saisie pour évaluer la pertinence de mettre à jour la VTR chronique, au regard des conclusions du CIRC et proposer de nouvelles VTR si pertinent.

La monographie du CIRC a permis d'identifier de nouvelles données permettant la mise à jour des travaux relatifs aux VTR par inhalation de l'acroléine.

Les discussions ont porté sur :

- l'étude de Matsumoto *et al.* (2021), en particulier sur les effets observés et leur pertinence ;
- les données de génotoxicité spécifiques à l'acroléine recensées par le CIRC, leur mise en perspective par rapport aux données de génotoxicité existantes pour d'autres aldéhydes (formaldéhyde, acétaldéhyde) et leur interprétation pour identifier ou non un seuil de dose pour les effets cancérigènes.

Sur la base de l'étude chronique de Matsumoto *et al.* (2021), le CES a mis à jour la VTR chronique comme indiqué dans le tableau ci-dessous et a abouti à une VTR de 0,2 µg.m⁻³.

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

Organisme	Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Anses (2022)	Inflammation de l'épithélium respiratoire et hyperplasie de l'épithélium respiratoire chez les souris femelles Mastumoto <i>et al.</i> , 2021	LOAEC = 0,4 ppm NOAEC = 0,1 ppm <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 0,018 ppm (0,04 mg.m ⁻³) <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 0,002 ppm (0,005 mg.m ⁻³)	25 UF _{A-TD} 2,5 UF _H 10 UF _{L/B} 1	0,2 µg.m ⁻³ (8.10 ⁻⁵ ppm) Niveau de confiance Fort

Une seule étude de cancérogénicité par inhalation mettant en évidence des effets cancérogènes chez l'animal a été identifiée : Matsumoto *et al.* (2021). Bien que cette étude soit de bonne qualité, elle ne montre d'augmentation de l'incidence de tumeurs des fosses nasales qu'à la plus forte concentration testée.

Malgré des caractéristiques toxicologiques (effets irritants, cytotoxiques, inducteurs d'une prolifération cellulaire, génotoxiques et cancérogènes) très semblables à celles du formaldéhyde qui est un cancérogène à seuil de dose, les données disponibles sur les effets irritants et cancérogènes de l'acroléine sont (contrairement aux données équivalentes pour le formaldéhyde) insuffisantes pour démontrer que ses effets cancérogènes sont à seuil de dose. En conséquence, le CES recommande de retenir l'hypothèse par défaut de l'absence d'un seuil pour les effets cancérogènes de l'acroléine et d'encourager la conduite de nouvelles études *in vivo* pour identifier le mécanisme de ces effets cancérogènes.

Dans l'hypothèse d'effets cancérogènes sans seuil de dose, les données disponibles (l'étude de Masumoto *et al.*, 2021) ne permettent pas de caractériser une relation dose-réponse. En conséquence, il n'est pas possible de dériver un excès de risque unitaire (ERU). Sur la base de ces éléments, le CES conclut qu'il n'est pas possible de construire une VTR sans seuil pour un effet cancérogène pour l'acroléine.

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 la proposition de VTR par inhalation pour l'acroléine.

3.2. Appui scientifique et technique relatif à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant l'éthyl *tert*-butyl éther (ETBE) (saisine n°2019-SA-0214)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 18 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts. Il est noté que l'experte Mme BISSON MICHELE, n'a pas pu participer à ce point de l'ordre du jour.

La direction générale du travail (DGT) a saisi l'ANSES pour qu'elle identifie des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et des valeurs biologiques pour le suivi des expositions professionnelles à l'ETBE.

Avant de procéder à l'expertise demandée, le groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE) a mené une recherche des données scientifiques pertinentes disponibles (sans analyse approfondie) afin d'évaluer la possibilité de recommander des VLB et/ou VBR. Ces données concernent notamment :

- les informations générales relatives à la substance d'intérêt (données physico-chimiques, données sur les usages, données d'exposition, nombre de travailleurs exposés, existence de valeurs de référence en milieu professionnel) ;
- les données disponibles sur les effets sanitaires et le type de relation dose-réponse ;
- les données disponibles sur les indicateurs biologiques d'exposition potentiels et notamment les données disponibles permettant de caractériser les relations 1) des effets sanitaires avec les concentrations des IBE et 2) des doses externes avec les IBE ;
- la disponibilité de concentrations retrouvées en population générale.

Une revue de littérature a été effectuée à partir de la base de données MEDLINE jusqu'en 2020. Ce document est également basé sur le rapport de l'US EPA (2021).

Ces travaux ont fait l'objet d'une note d'appui scientifique et technique. Ils ont été présentés et discutés au sein du CES « Valeurs Sanitaires de référence » (CES VSR) lors des réunions du 18 novembre 2021 et du 10 mars 2022.

Lors de ces séances, les discussions ont porté principalement sur les usages de l'ETBE en France, les données disponibles sur les IBE potentiels, l'absence de VLEP, la possibilité ou non de proposer une VLB basée sur des effets sanitaires ou sur une exposition à la VLEP-8h, la disponibilité ou non de données d'imprégnation en population générale.

La note d'appui scientifique et technique a été adoptée par le CES « Valeurs sanitaires de référence » le 10/03/2022.

Les experts du CES VSR présents valident les conclusions suivantes :

Dans le cas de l'ETBE, l'ensemble des données disponibles ne permet pas de dériver une VLB fondée sur une relation dose-effet entre les concentrations d'indicateurs biologiques et des effets sur la santé.

Il existe peu de données permettant de caractériser l'association entre la concentration atmosphérique d'ETBE et celle d'un IBE. En outre, aucune VLEP n'est disponible en France (ou même en Europe, laissant penser à une future transposition en droit français). En l'état actuel des connaissances, il est donc impossible de dériver une VLB pour le suivi biologique des expositions professionnelles à l'ETBE.

De plus, contrairement au MTBE pour lequel on dispose de quelques données d'imprégnation dans différents pays, une seule étude de biosurveillance a été identifiée pour l'ETBE. Elle ne permet pas de proposer de valeur biologique de référence (VBR) pour le suivi des expositions professionnelles à l'ETBE.

Le CES « Valeurs sanitaires de référence » conclut qu'il n'est pas réalisable, en l'état actuel des connaissances, de produire une VLB et/ou d'identifier une VBR pour l'ETBE.

La recommandation d'une VLB reste envisageable (pour certains IBE, tels que l'ETBE dans le sang mais aussi le TBA urinaire et sanguin), par dérivation à partir d'une VLEP-8h mais son préalable est la construction d'une VLEP-8h basée sur des effets systémiques. L'utilisation de plus en plus largement répandue de l'ETBE (notamment en remplacement du MTBE) et l'identification d'effets sanitaires chez l'animal rend souhaitable le suivi des expositions des travailleurs via une VLEP-8h et VLCT-15 min.

Le GT IBE recommande également de développer les études en milieu de travail afin d'obtenir des informations sur les relations entre les effets sanitaires et les niveaux d'exposition de l'ETBE.

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 18 experts sur 21 présents au moment de la délibération adoptent les conclusions de l'expertise relative à la recommandation de valeurs biologiques pour la surveillance des expositions professionnelles concernant le l'ETBE.

3.3. Demande d'avis relatif à la pertinence d'évaluer un potentiel de risque cumulé pour les substances toluène, xylène et benzène (saisine n°2018-SA-0152) et état des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges - réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence (saisines n°2016-SA-0101 et 2018-SA-0152)

La vice-présidente vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'Anses s'est autosaisie le 24 avril 2016 pour la réalisation d'une expertise collective en vue d'élaborer des valeurs de référence (VR) pour des mélanges de substances chimiques (saisine 2016-SA-0101). Les réflexions associées ont été mises en œuvre selon plusieurs phases d'expertise collective avec des objectifs distincts :

- un état des connaissances sur les approches existantes considérant les mélanges, en évaluation des risques sanitaires et pour l'élaboration des valeurs de référence, travaux adoptés par le CES VSR,
- l'élaboration de VGAI pour un mélange de substances : étude de cas pour un mélange de substances irritantes, travaux adoptés par le CES Air.

Les travaux d'expertise relatifs à l'état des connaissances ont été soumis régulièrement au CES VSR (pour le mandat 2014-2017² le 8 décembre 2016, pour le mandat 2017-2020 les 24 novembre 2017 et 3 mai 2018 et pour le mandat 2021-2023 le 11 mars 2022) et CES Air (17 décembre 2015, 11 mai et 15 décembre 2017, 6 avril 2018, 8 octobre 2020, 14 janvier et 4 octobre 2021) tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport méthodologique a fait l'objet d'une consultation publique du 7 juin au 19 septembre 2021. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR et le CES Air.

D'autre part, l'Anses a été saisie la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction de la prévention des risques (DGPR) le 2 juillet 2018 pour la réalisation de l'expertise suivante : pertinence d'évaluer un potentiel risque cumulé pour les substances toluène, xylène et benzène (saisine 2018-SA-0152). L'Anses a traité cette saisine en proposant une méthode d'élaboration de VTR pour les mélanges puis en l'appliquant au mélange benzène, toluène, xylènes et éthylbenzène, cette dernière substance étant généralement présente dans l'environnement conjointement avec le toluène, les xylènes et le benzène.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES VSR (pour le mandat 2017-2020 les 21 juin et 13 septembre 2018, 24 janvier 2020, pour le mandat 2021-2023 les 19 novembre 2021 et 11 mars 2022), tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Ces travaux d'expertise traitant d'une même thématique, le CES VSR les a traités de manière conjointe. Pour la même raison, un avis commun a été réalisé.

² CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » devenu CES VSR après fusion avec le CES « Valeurs limites d'exposition professionnelle »

- Etat des connaissances sur les approches existantes considérant les mélanges, en évaluation des risques sanitaires et pour l'élaboration des valeurs de référence (saisine 2016-SA-0101)

L'Anses a dressé un état des lieux des méthodes existantes pour prendre en compte les mélanges dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires et de la construction de VR. Ce rapport propose une série de recommandations méthodologiques, d'une part sur le choix des contaminants, et d'autre part sur les méthodes à employer pour la construction de VR pour un mélange.

Les discussions ont principalement porté sur :

- pour le CES Air,
 - o la mise en perspective de la démarche proposée dans l'étude de cas à partir des résultats de campagne de mesure,
 - o la question des méthodes de mesure disponibles et applicables sur le terrain pour le mélange,
- pour le CES VSR,
 - o les définitions des hypothèses d'additivité et d'interaction,
 - o la composition des mélanges,
 - o la mise en œuvre de cette méthode et des recommandations à un exemple concret.
- Proposition d'une méthode d'élaboration de VTR pour les mélanges et évaluation de la pertinence d'un potentiel risque cumulé pour les BTEX et dans la mesure du possible, de construire une VTR pour ce mélange (saisine 2018-SA-0152)

Lors de cette expertise, deux volets ont été développés :

- une méthode d'élaboration de VTR pour un mélange de substances :
- une application pour le mélange BTEX (VTR chronique par inhalation).

La méthode générale d'élaboration de VTR pour un mélange de substances et l'arbre de décision proposé ont été discutés.

Concernant l'application au mélange BTEX, les discussions ont porté sur :

- le choix de l'approche à suivre (approche globale vs par constituant). Du fait de l'absence de donnée disponible sur le mélange BTEX permettant de dériver une VTR_{BTEX} , l'approche par constituant a été retenue ;
- le choix de l'effet commun. Le CES VSR a retenu la neurotoxicité comme effet commun.

Les VTR du toluène et des xylènes étant toutes les deux fondées sur la neurotoxicité, elles peuvent être utilisées pour évaluer les risques du mélange BTEX pour cet effet commun (cf. tableau ci-dessous). Elles sont ainsi égales aux valeurs toxicologiques du mélange pour l'effet neurotoxique commun ($VTM_{neurotoxicité}$). Ces $VTM_{neurotoxicité}$ ont donc été élaborées pour les 2 autres constituants du mélange dont la VTR n'est pas fondée sur un effet neurotoxique (benzène et éthylbenzène). La construction de ces $VTM_{neurotoxicité}$ pour ces substances a été discutée en CES VSR, en particulier, le choix de l'étude clé, la pertinence de réaliser une transposition voie à voie, le choix du point de départ et des facteurs d'incertitude. Les $VTM_{neurotoxicité}$ retenues sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Elles permettent d'évaluer les risques pour les constituants du mélange BTEX.

Enfin, le CES VSR a formulé des recommandations en lien avec l'utilisation de ces $VTM_{neurotoxicité}$.

VTM_{neurotoxicité} par voie respiratoire

Constituants du mélange	Organisme	Effet critique (étude clé)	PoD	UF	VTM _{neurotoxicité}
Benzène en mélange	Anses (2022)	Effets neurologiques (diminution de la coordination et de l'activité motrice) Rafati <i>et al.</i> , 2015 : étude de 28 jours chez le rat par gavage	LOAEL _{neurotoxicité} = 200 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Ajustement allométrique:</u> LOAEL _{HED-neurotoxicité} = 46,2 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ VTM _{neurotoxicité orale} = 18,5 µg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Transposition voie à voie</u> VTM _{neurotoxicité-respiratoire} = VTM _{neurotoxicité-orale} x 70kg/20m ³ .j ⁻¹	2500 UF _{A-TD} = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 10 UF _{B/L} = 10 UF _D = 1	VTM_{neurotoxicité} = 0,065 mg.m⁻³ (0,02 ppm)
Toluène	Anses (2017)	Effets neurologiques (troubles de la vision des couleurs) Zavalic <i>et al.</i> , 1998 : étude épidémiologique chez des travailleurs	NOAEC = 123 mg.m ⁻³ (32 ppm) <u>Ajustement temporel</u> (utilisation d'un modèle PBPK ; équivalence de dose ajustée sur la vie entière) : NOAEC _{ADJ} = 96 mg.m ⁻³ (25 ppm)	5 UF _H = 5	VTM_{neurotoxicité} = VTR = 19 mg.m⁻³ (5 ppm)
Éthylbenzène en mélange	Anses (2022)	Effet neurologique (test de motricité) Li <i>et al.</i> , 2010 : étude de 90 jours chez le rats par gavage	NOAEL _{neurotoxicité} = 500 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED-neurotoxicité} = 500 x (0,339/70) ^{0,25} = 131 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ = 131 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ VTM _{neurotoxicité orale} = 1,74 mg.kg p.c ⁻¹ .j ⁻¹ <u>Transposition voie à voie</u> VTM _{neurotoxicité-respiratoire} = VTM _{neurotoxicité-orale} x 70kg/20m ³ .j ⁻¹	75 UF _{A-TD} = 2,5 UF _H = 10 UF _S = 3	VTM_{neurotoxicité} = 6 mg.m⁻³ (1,4 ppm)
Xylènes	US EPA (2003)	Effets neurologiques Altération de la coordination motrice (test du rotarod) Korsak <i>et al.</i> , 1994 : étude de 90 jours chez le rat par inhalation corps entier, 6h/j, 5j/sem	NOAEC = 217 mg.m ⁻³ (50 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 38,75 mg.m ⁻³ <u>Ajustement allométrique</u> NOAEC _{HEC} = 38,75 mg.m ⁻³	300 UF _{A-TD} = 3 UF _H = 10 UF _S = 3 UF _D = 3	VTM_{neurotoxicité} = VTR = 0,1 mg.m⁻³ (0,03 ppm)

La vice-présidente propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Elle rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

16 experts sur 17 présents au moment de la délibération adoptent les conclusions de l'expertise relative à la demande d'avis relatif à la pertinence d'évaluer un potentiel de risque cumulé pour les substances toluène, xylène et benzène (saisine n°2018-SA-0152) et à l'expertise relative à l'état des connaissances sur les approches existantes pour la prise en compte des mélanges - réflexion pour l'élaboration de valeurs de référence (saisines n°2016-SA-0101 et 2018-SA-0152). Un expert s'est abstenu. Le motif de son abstention est le suivant : il a estimé ne pas être en mesure d'avoir un avis suffisamment éclairé pour valider ces travaux, n'ayant pu assister à l'ensemble de la présentation des différents éléments de ces expertises et aux discussions associées lors de la séance du CES VSR du 11 mars.

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 10 ET 11 MARS 2022

Le procès-verbal de la réunion des 10 et 11 mars 2022 a été validé par le CES VSR le 14 avril 2022.

M. Fabrice MICHIELS
Président du CES VSR 2021-2023

Mme Anne Maitre
Vice-présidente du CES VSR 2021-2023