



Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Procès-verbal de la réunion Des 19 et 20 mars 2020

*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 :

- Jeudi 19 mars 2020
 - Membres du comité d'experts spécialisé
 - Mmes Bisson, Chevalier, El Ghissassi, Iwatsubo, Kairo, Lakhal, Maître, Platel
 - MM. Emond, Fitzgerald, Garnier, Lirussi, Michiels, Schroeder, Sorg, Thireau, Viau, Vincent
 - Coordination scientifique de l'Anses
- Vendredi 20 mars 2020
 - Membres du comité d'experts spécialisé
 - Mmes Bisson, Chevalier, El Ghissassi, Iwatsubo, Lakhal, Maître
 - MM. Emond, Fitzgerald, Garnier, Michiels, Schroeder, Sorg, Thireau, Vincent
 - Coordination scientifique de l'Anses

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

- Jeudi 19 mars 2020
 - Mmes Hoet
 - MM. Baril, Binet
- Vendredi 20 mars 2020
 - Mmes Hoet, Kairo, Platel
 - MM. Baril, Binet, Lirussi, Viau

Présidence

M. Michiels assure la présidence de la séance pour les journées.



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 pisciculture (Auto-saisine n°2016-SA-0022, Saisine liée n°2014-SA-0236)
- Élaboration de valeurs de référence chroniques par voie orale et respiratoire pour le 1,5-cyclooctadiène (CAS n°111-78-4) et 1,5,9-cyclododécatène (CAS n°4904-61-4) (saisines n°2018-SA-0143 et 2018-SA-0144)

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 conflit d'intérêt en lien avec les sujets traités dans ce PV.

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

3.1. Études des alternatives potentielles au formaldéhyde en pisciculture (Auto-saisine n°2016-SA-022, Saisine liée n°2014-SA-0236)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 18 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'Anses a été saisie le 9 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 humaines, la thanatopraxie, la production et l'utilisation de produits alimentaires en alimentation animale et humaine. En complément des travaux menés dans le cadre de cette saisine, l'Anses s'est auto-saisie le 8 février 2016 pour élargir le champ d'expertise de la précédente saisine au secteur de la pisciculture (auto-saisine 2016-SA-022). Cette auto-saisine porte sur l'identification d'alternatives possibles au formaldéhyde pour la lutte antiparasitaire en pisciculture.

Ces travaux relèvent du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (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 la pisciculture.

Les travaux du GT relatifs à la substitution du formaldéhyde en pisciculture ont été présentés tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES VSR le 24 janvier 2019 ; le 9 mai 2019 et le 13 juin 2019.

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 et l'auto-saisine, et donc dans celui de la pisciculture.

En complément d'une analyse et synthèse de la littérature et 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 la pisciculture, l'Anses a



auditionné les organisations suivantes : le comité interprofessionnel des produits de l'aquaculture (CIPA) et le président de la commission aquacole de la société nationale des groupements techniques vétérinaires (SNGTV).

La production piscicole française est centrée majoritairement sur la production en eau douce de truites arc-en-ciel. Les parasitoses cutanéobranchiales sont largement répandues dans les élevages piscicoles et sont responsables de pertes de l'intégrité des barrières corporelles associées fréquemment à des surinfections pouvant être responsables de problèmes de bien-être animal, de mortalité et de pertes économiques. Toutes les espèces de poissons sont réceptives et sensibles à des degrés variables aux ectoparasites et aucune classe d'âge n'est épargnée. Cependant, ces maladies se rencontrent plus fréquemment chez les juvéniles (alevins).

Le formaldéhyde en solution aqueuse à 24% est utilisé en balnéation pour le traitement des poissons contre certaines ectoparasitoses cutanéobranchiales des poissons (costiase notamment).

La méthode de comparaison des alternatives a été appliquée à l'utilisation du formaldéhyde en pisciculture et a consisté à :

- Identifier les alternatives

Au total, 81 alternatives au formaldéhyde ont été identifiées comme pouvant être utilisées pour lutter contre les parasitoses.

- 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 5 alternatives ainsi retenues (le chlorure de sodium, le percarbonate de sodium, le produit INCIMAXX Aquatic®, le peroxyde d'hydrogène en solution à 35% et le sulfate de cuivre pentahydraté) 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 13 juin 2019 pour mise en consultation publique (du 20 septembre au 21 novembre 2019). Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le GT « formaldéhyde et substituts » le 4 février 2020 puis par le CES VSR le 19 mars 2020.

Les commentaires reçus portaient essentiellement sur des imprécisions par rapport aux éléments apportés lors de l'audition et repris dans le rapport, sur le caractère partiel des conclusions du rapport qui ne s'appliquent qu'aux alevins de salmonidés en eau douce et le manque de recommandations quant aux mesures de protection à mettre en œuvre par les professionnels vis-à-vis du formaldéhyde.

L'ajout des éléments relatifs à la consultation publique ainsi que des précisions apportées notamment sur certains points telles que les conditions environnementales et d'élevage particulières



permettant de limiter le développement des parasitoses ont permis la finalisation de ces travaux d'expertise par le CES VSR le 19 mars 2020.

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 la pisciculture (18 experts présents).

3.2. Élaboration de valeurs de référence chroniques par voie orale et respiratoire pour le 1,5-cyclooctadiène (CAS n°111-78-4) et 1,5,9- cyclododécatriène (CAS n°4904-61-4) (saisines n°2018-SA-0143 et 2018-SA-0144)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 14 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

Depuis 2014, le 1,5-cyclooctadiène (COD, CAS N° 111-78-4) et le 1,5,9-cyclododécatriène (CDT, CAS N° 4904-61-4) ont été détectés dans les eaux souterraines prélevées par l'exploitant d'un site industriel situé sur le territoire de la commune de Berre-L'Etang. La pollution provient du site localisé, au sein du complexe pétrochimique qui est composé d'installations de raffinage dont la production est stoppée depuis 2012 et en arrêt définitif depuis 2016. Suite à la détection de ces substances dans les eaux souterraines, l'exploitant a proposé, en 2014, des valeurs de référence chroniques par voies orale et respiratoire pour la population professionnelle. Au regard de ces éléments, l'Anses a été saisie par la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction Générale de la Prévention des Risques (DGPR) en mai 2018 pour évaluer les valeurs proposées par l'exploitant, en particulier au regard des populations exposées (adultes, femmes enceintes, enfants), et le cas échéant en proposer d'autres.

Les rapports d'expertise collective ont été présentés et discutés au sein du CES « VSR » lors des réunions des 22 juin 2018, 30 novembre 2018, 24 janvier, 10 mai, 18 octobre 2019, 23 janvier et 20 mars 2020.

Un profil toxicologique a été réalisé pour chacune des substances sur la base des rapports réalisés par des organismes reconnus au niveau international (US EPA, 2010 et 2011 ; NIHS, 2008), les données disponibles sur le site de l'ECHA, complétés par une recherche bibliographique réalisée jusqu'en octobre 2019 sur les bases Pubmed et Scopus.

Le CES a réalisé une analyse critique des valeurs proposées par l'exploitant et considère que la démarche de construction des VTR par voie orale et respiratoire suivie par l'exploitant est cohérente avec le référentiel choisi (ECHA, 2003 et ECETOC, 2010) tant dans la démarche générale que dans l'application de la méthode. Cependant, malgré la qualité du travail réalisé, ce référentiel conduisait à des différences méthodologiques importantes par rapport aux recommandations de l'Anses. En conséquence, les valeurs de référence proposées pour le COD et le CDT n'ont pas pu être retenues en l'état par l'Anses.

Pour le **CDT**, le CES n'a pas été en mesure de proposer des VTR chroniques au regard du peu de données disponibles, en particulier concernant la durée des études disponibles. Cependant le CES a proposé des valeurs toxicologiques indicatives (VTi) chroniques par voies orale et respiratoire. La VTi est une valeur indicative moins robuste que la VTR et présente ainsi un niveau de confiance faible. À la différence d'une VTR, une VTi ne devrait être utilisée que dans le contexte qui l'a vu naître.

Les discussions du CES ont porté principalement sur :



- le type de valeur à dériver (VTR ou VTi ou VTR pour une fraction d'hydrocarbures) au regard des données disponibles,
- des effets induits par le CDT,
- des études utilisables pour proposer une VTR chronique,
- des ajustements et facteurs d'incertitude à appliquer.

La VTi chronique par voie orale du CDT de 0,04 mg/kg/j est fondée sur une diminution du poids corporel et de la prise de poids observée à la dose de 100 mg/kg/j chez des rates. Un ajustement allométrique a été réalisé sur le NOAEL puis un facteur d'incertitude de 225 a été appliqué (UF_{A-TD} : 2,5 ; UF_H : 10 ; UF_L : 1 ; UF_S : 3 ; UF_D : 3).

Une VTi par voie respiratoire de 0,07 mg.m⁻³ a été élaborée suite à une transposition voie à voie.

Pour le **COD**, le CES n'a pas été en mesure de proposer des VTR chroniques au regard du peu de données disponibles et du doute sur le caractère néfaste des effets critiques retenus. Cependant le CES a proposé des VTi chroniques par voies orale et respiratoire.

Les discussions du CES ont porté principalement sur :

- le type de valeur à dériver (VTR ou VTi ou VTR pour une fraction d'hydrocarbure) au regard des données disponibles,
- des effets induits par le COD,
- des études utilisables pour proposer une VTR chronique,
- des ajustements et facteurs d'incertitude à appliquer.

La VTi chronique par voie orale du COD de 0,2 mg/kg/j est fondée sur une réduction du gain de poids chez les rats (mâles et femelles) et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires uniquement chez les rates observée à la dose de 600 mg/kg/j. Un ajustement allométrique a été réalisé sur le NOAEL puis un facteur d'incertitude de 225 a été appliqué (UF_{A-TD} : 2,5 ; UF_H : 10 ; UF_L : 1 ; UF_S : 3 ; UF_D : 3).

Une VTi par voie respiratoire de 0,35 mg.m⁻³ a été élaborée suite à une transposition voie à voie.

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 relatif aux VTR du COD et du CDT.

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DES 19 ET 20 MARS 2020

Le procès-verbal de la réunion des 19 et 20 mars 2020 a été validé par le CES VSR le 14 mai 2020.

Date et signature du Président du CES

F. Michiels