

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Procès-verbal de la réunion Des 14 et 15 mai 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 14 mai 2020
 - Membres du comité d'experts spécialisé
 - Mmes Bisson, Chevalier, El Ghissassi, Hoet, Lakhal, Maître
 - MM. Baril, Binet, Emond, Garnier, Lirussi, Michiels, Schroeder, Thireau, Viau, Vincent
 - Coordination scientifique de l'Anses
- Vendredi 15 mai 2020
 - Membres du comité d'experts spécialisé
 - Mmes Bisson, Chevalier, El Ghissassi, Hoet, Iwatsubo, Lakhal, Maître
 - MM. Baril, Binet, Emond, Fitzgerald, Garnier, Lirussi, Michiels, Schroeder, Thireau, Vincent
 - Coordination scientifique de l'Anses

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

- Jeudi 14 mai 2020
 - Mmes Iwatsubo, Kairo, Platel
 - MM. Fitzgerald, Sorg
- Vendredi 15 mai 2020
 - Mmes Kairo, Platel
 - MM. Sorg, 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 :

- Evaluation des effets sur la santé sur le lieu de travail pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique (saisine n°2019-SA-0109)
- Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le trichloroéthylène (saisine n° 2013-SA-0105)

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. Evaluation des effets sur la santé sur le lieu de travail pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique (saisine n°2019-SA-0109)

Validation des travaux d'expertise collective, de la synthèse et des conclusions à la suite de la phase de consultation publique relative au TiO₂ nanométrique P25.

Le président 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 par la direction générale de la santé, la direction générale de la prévention des risques et la direction générale du travail le 4 juillet 2017 pour définir une valeur toxicologique de référence (VTR) chronique par inhalation pour le dioxyde de titane (TiO₂) sous forme nanométrique. Un avis a été publié par l'Anses en avril 2019 définissant une VTR de 0,12 µg.m⁻³ applicable uniquement à la forme P25 du TiO₂. Suite à cet avis, et conformément au protocole d'accord relatif aux valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs limites biologiques (VLEP et VLB) établi entre le ministère du travail et l'Anses, l'Anses a lancé les travaux pour l'élaboration de VLEP.

Les travaux d'expertise en vue de la recommandation de VLEP pour le TiO₂ nanométrique P25 ont été présentés et discutés au sein du CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) lors des réunions du 21 mars, 13 juin, 17 octobre et 28 novembre 2019.

Lors de ces séances, les discussions ont porté essentiellement sur la qualité des données disponibles, sur l'effet critique à retenir, sur l'étude clé à utiliser, sur la méthode de construction des valeurs limites, en particulier sur le choix des facteurs d'ajustement ainsi que sur le type de valeur limite à recommander.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES VSR le 28 novembre 2019.

Le rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 24/02/2020 au 24/04/2020. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR le 14 mai 2020.

Les commentaires reçus ont porté essentiellement sur l'effet critique retenu, le modèle MPPD, le calcul d'une concentration équivalente humaine et l'identification du couple LOAEC/NOAEC.



Les éléments relatifs à la procédure de consultation publique ont été ajoutés et certains paragraphes ont été modifiés. Ceux-ci concernaient notamment l'apport de précisions sur les recommandations scientifiques décrites, sur la partie décrivant les données humaines et animales et sur la partie construction de la VLEP-8h. Les travaux d'expertise ont ainsi été validés par le CES VSR lors de la séance du 14 mai 2020.

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

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

- recommande une VLEP-8h de $0,80 \mu\text{g.m}^{-3}$. Cette valeur est directement applicable au P25 qui est la forme de TiO_2 testée dans l'étude de Bermudez *et al.* (2004) ;
- précise que la pertinence de cette valeur pour les autres formes de TiO_2 -NP n'a pu être évaluée considérant l'existence de plus de 350 formes différentes de TiO_2 , ayant des propriétés physicochimiques variées ;
- recommande une VLCT-15 min pragmatique de $4 \mu\text{g.m}^{-3}$ afin de ne pas dépasser sur 15 minutes la valeur correspondant à 5 fois la VLEP-8h recommandée ;
- ne recommande pas de mention « peau » au regard de l'absence de pénétration cutanée du TiO_2 -NP ;
- ne recommande pas de mention « bruit » car aucune étude disponible ne suggère d'effet ototoxique du TiO_2 -NP.

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 : 12 experts présents au moment de la délibération sur les 21 experts du CES adoptent les travaux d'expertise relatif à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le TiO_2 nano P25. Trois experts du CES VSR maintiennent leur position divergente et un expert son abstention lors du vote du fait de leur désaccord avec les facteurs d'ajustement liés à la variabilité inter espèces, à une transposition subchronique à chronique et à l'insuffisance de données.

3.2. Évaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le trichloroéthylène (saisine n° 2013-SA-0105)

Validation des travaux d'expertise collective, de la synthèse et des conclusions suite à la phase de consultation relative au trichloroéthylène.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

L'Afsset, devenue Anses en juillet 2010, a été saisie le 12 juin 2007 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le trichloroéthylène (TCE).

La France dispose actuellement d'une valeur moyenne d'exposition au TCE sur 8 heures indicative de 405 mg.m^{-3} (75 ppm) et d'une valeur limite d'exposition court terme indicative de 1080 mg.m^{-3} (200 ppm) (circulaire¹ de 1983).

¹ Circulaire du 1er décembre 1983 complétant l'annexe de la circulaire du 19 juillet 1982 relative aux valeurs admises pour les concentrations de certaines substances dangereuses dans l'atmosphère des lieux de travail



La DGT a demandé à l'Anses de réévaluer les valeurs françaises et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Cette saisine a été confiée au CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », dit CES VLEP qui, en avril 2013, a rendu un rapport qui recommandait pour le TCE :

- de fixer une VLEP-8h pragmatique de 40 mg.m^{-3} (soit 7 ppm) ;
- de ne pas dépasser sur 15 minutes la concentration correspondant à 5 fois celle de la VLEP-8h soit une VLCT-15 min pragmatique de 200 mg.m^{-3} (soit 35 ppm) ;
- d'attribuer la mention « peau ».

L'Anses a souhaité compléter son expertise par l'évaluation des données de surveillance biologique en milieu professionnel pour le TCE afin d'établir la pertinence de recommander le suivi d'un ou plusieurs indicateurs en plus d'une VLEP et l'établissement de valeurs limites biologique pour l'(les) indicateur(s) biologique(s) retenu(s).

A noter que le comité scientifique européen chargé de mener l'expertise en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques (SCOEL²) recommandait en avril 2009 une VLEP sur 8 heures de 10 ppm ($54,7 \text{ mg.m}^{-3}$), une valeur sur 15 minutes de 30 ppm ($164,1 \text{ mg.m}^{-3}$). Le SCOEL proposait également d'attribuer une mention « peau » et recommandait une valeur limite biologique de 20 mg.L^{-1} d'acide trichloroacétique sanguin.

Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (mandat 2017-2020) lors des réunions du 24 janvier 2019 et 9 mai 2019.

Lors de ces séances, les discussions ont porté tout d'abord sur l'influence des différences liées au sexe sur les concentrations des IBE.

Le TCE urinaire, l'acide trichloroacétique (TCA) urinaire et le trichloroéthanol (TCOH) urinaire ont été retenus comme IBE pertinents pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle au TCE.

Compte tenu des données disponibles, aucune valeur limite biologique (VLB) fondée sur un effet sanitaire n'a pu être élaborée pour les IBE retenus. Des valeurs limites biologiques pragmatiques basées sur une exposition à la VLEP-8h ont pu être recommandées pour le TCE urinaire, le TCA urinaire et le TCOH urinaire. Des valeurs biologiques de référence ont pu être recommandées pour le TCE urinaire et le TCA urinaire.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES VSR le 9 mai 2019.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 19/12/2019 au 19/02/2020. Aucun commentaire n'a été reçu lors de la consultation.

L'ajout des éléments relatifs à la procédure de consultation publique et la correction d'une erreur de calcul ont permis la finalisation de ces travaux d'expertise par le CES VSR lors de la séance du 15 mai 2020.

² Scientific Committee on Occupational Exposure Limits



Les experts du CES VSR présents valident les conclusions suivantes :

Les valeurs limites biologiques proposées pour le suivi de l'exposition professionnelle au TCE sont :

TCE urinaire – fin de poste :

| | |
|--|------------------------|
| VLB basée sur un effet sanitaire | Aucune |
| VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m ⁻³ ou 7 ppm) | 10 µg.L ⁻¹ |
| Valeur biologique de référence | 1,5 µg.L ⁻¹ |

TCA urinaire en fin de semaine – fin de poste :

| | |
|--|--|
| VLB basée sur un effet sanitaire | Aucune |
| VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m ⁻³ ou 7 ppm) | 15 mg.g ⁻¹ de créatinine ou 21 mg.L ⁻¹ (valeur calculée ³) |
| Valeur biologique de référence | 9 µg.g ⁻¹ de créatinine ou 8 µg.L ⁻¹ (valeur mesurée) |

TCOH urinaire en fin de semaine – fin de poste :

| | |
|--|--|
| VLB basée sur un effet sanitaire | Aucune |
| VLB pragmatique basée sur une exposition à la VLEP-8h (40 mg.m ⁻³ ou 7 ppm) | 30 mg.g ⁻¹ de créatinine ou 40 mg.L ⁻¹ (valeur calculée ³) |
| Valeur biologique de référence | / |

Ces valeurs biologiques ne permettent pas de prévenir les effets cancérogènes du TCE en milieu professionnel.

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 sur 21 présents au moment de la délibération adoptent à l'unanimité le rapport, la synthèse et les conclusions de l'expertise relative au TCE.

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 14 MAI 2020

Le procès-verbal de la réunion du 14 mai 2020 a été validé par le CES VSR le 25 juin 2020.

Le Président du CES

F. Michiels

³ Utilisation d'une valeur de créatinine par défaut de 1,4 g.L⁻¹ (Anses, 2017a)