

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

**Procès-verbal de la réunion
du 16 décembre 2021**

*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 16 décembre 2021 - 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 Anne MAITRE, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Olivier SORG, Monsieur Jérôme THIREAU, Madame Maeva WENDREMAIRE

▪ **Expert rapporteur**

Madame Bénédicte JACQUEMIN
Monsieur Nicolas CHEVALIER

▪ **Coordination scientifique de l'Anses**

Étaient absents ou excusés :

Madame Fatiha EL GHISSASSI, Madame Yuriko IWATSUBO, Monsieur Frédéric LIRUSSI, Monsieur Henri SCHROEDER

Étaient présents le 16 décembre 2021 - Après-midi :

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

Monsieur Fabrice MICHIELS : président de séance sauf pour le point relatif aux travaux exposant aux fumées de soudage (saisine n°2017-SA-0237) où la présidence est assurée par la vice-présidente, Madame Anne MAITRE.

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 HOGVEEN, 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

- **Expert rapporteur**

Monsieur Jean-François DORE

- **Coordination scientifique de l'Anses**

Étaient absents ou excusés :

Madame Fatiha EL GHISSASSI, Madame Yuriko IWATSUBO, Monsieur Henri SCHROEDER

Présidence

Monsieur Fabrice MICHIELS assure la présidence de la séance pour la journée à l'exception du point relatif aux travaux exposant aux fumées de soudage (saisine n°2017-SA-0237) pour lequel la présidence est assurée par Madame Anne MAITRE.

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 des particules de l'air ambiant extérieur (saisine n°2019-SA-0198)
- Pertinence de la ré-évaluation de la VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorates (saisine n°2019-SA-0116)
- Identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes - Expertise relative aux travaux exposant aux fumées de soudage (saisine n°2017-SA-0237)

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI des saisines n°2019-SA-0116 et 2017-SA-0237 à l'ordre du jour n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts.

La saisine n°2019-SA-0198 faisant apparaître un lien d'intérêt induisant un risque potentiel de conflit pour Monsieur Robert GARNIER, cet expert 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. Valeurs Toxicologiques de Référence des particules de l'air ambiant extérieur (saisine n°2019-SA-0198) (16 décembre matin)

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

À l'issue de l'expertise de l'Anses visant à sélectionner les polluants à prendre en compte dans les évaluations des risques sanitaires réalisées dans le cadre des études d'impact des infrastructures routières (Anses 2012), l'agence a souligné le besoin de VTR pour les particules de l'air ambiant afin d'estimer les impacts et permettre d'informer la population des risques potentiels sur la santé.

Dans ce contexte, l'Anses s'est auto-saisie afin de déterminer la faisabilité de construire des VTR pour des expositions à long terme et court terme aux particules de l'air ambiant (PM₁₀ et PM_{2,5}, carbone suie (BC), particules ultrafines (PUF)) et, le cas échéant, de construire les VTR pour les PM₁₀ et PM_{2,5}.

Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « VSR » lors des réunions des 23 janvier, 26 juin, 23 octobre et 10 décembre 2020, des 08 avril, 28 mai, 2 juillet, 24 septembre, 19 novembre et 16 décembre 2021.

Les discussions du CES ont porté sur :

- la méthode de recherche bibliographique réalisée par le GT,
- l'adaptation de la méthode de dérivation des VTR aux particules de l'air ambiant et en particulier :
 - o l'existence ou l'absence d'un seuil pour les effets induits par ces particules,
 - o le choix de différents effets adverses pour proposer des VTR candidates,
 - o l'analyse et la sélection des fonctions expositions-risques, de la méthode de construction de la relation concentration-ERI (choix de la forme de la relation dose-réponse, méthode simple vs. par table de survie).

Pour **les VTR long terme des PM_{2,5}**, le CES VSR a sélectionné une VTR parmi les VTR candidates élaborées en retenant la plus protectrice : un excès de risque unitaire de $1,28 \cdot 10^{-2} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ fondée sur les décès toutes causes non accidentelles observés dans l'étude de Stark *et al.* (2021) (niveau de confiance fort). Pour les concentrations en PM₁₀, une approche par conversion en concentrations PM_{2,5} couplée à la VTR long terme des PM_{2,5} a été retenue. Les incertitudes liées à la construction de la VTR proposée et les conditions d'application de cette VTR ont été largement discutées, en particulier en lien avec la gamme de concentration et les compositions physico-chimiques spécifiques des particules.

VTR long terme par voie respiratoire pour les PM_{2,5} de l'air ambiant

Effet (étude clé)	Fonction Concentration-Excès de risque ou concentration(s) équivalente(s)	VTR
Décès toutes causes non accidentelles Strak <i>et al.</i> (2021) : analyse poolée de 8 cohortes européennes réalisée dans le cadre du projet ELAPSE	Fonction non linéaire d'hazard ratio*	ERU = 1,28.10⁻² (µg.m⁻³)⁻¹ <i>Pour affiner, utiliser la fonction paramétrique ci-dessous :</i> ELR = 2,19.10⁻⁵ x [PM_{2,5}]³ - 1,51.10⁻³ x [PM_{2,5}]² + 3,61.10⁻² x [PM_{2,5}] - 8,83.10⁻²
		Niveau de confiance : Fort

[PM_{2,5}] : concentration moyenne annuelle en PM_{2,5}. * Fonction SCHIF - Shape-Constrained Health Impact Functions, modèle « ensemble ». ELR : excès de risque vie entière (excess lifetime risk), autrement appelé excès de risque individuel (ERI) en évaluation quantitative des risques sanitaires.

Pour les **PM₁₀**, une extrapolation aux PM₁₀ à partir de la VTR long terme PM_{2,5} de l'air ambiant a été réalisée.

Extrapolation aux PM₁₀ à partir de la VTR long terme PM_{2,5} de l'air ambiant

<p><i>Pour évaluer les risques sanitaires à partir de données d'exposition en concentration PM₁₀, il est recommandé de convertir la concentration PM₁₀ en concentration PM_{2,5} avec le ratio [PM_{2,5}] : [PM₁₀] propre à la zone géographique évaluée ou avec tout autre modèle plus sophistiqué, et d'utiliser la VTR long terme pour les PM_{2,5} (tableau précédent) :</i></p> $ELR = [PM_{10}] \times \frac{[PM_{2,5}]}{[PM_{10}]} \times ERU_{PM_{2,5}}$ <p>Où $ERU_{PM_{2,5}} = 1,28.10^{-2} (\mu g.m^{-3})^{-1}$</p> <p><i>Pour affiner, utiliser la fonction paramétrique ci-dessous :</i></p> $ELR = 2,19.10^{-5} \times ([PM_{10}] \times [PM_{2,5}] : [PM_{10}])^3 - 1,51.10^{-3} \times ([PM_{10}] \times [PM_{2,5}] : [PM_{10}])^2 + 3,61.10^{-2} \times ([PM_{10}] \times [PM_{2,5}] : [PM_{10}]) - 8,83.10^{-2}$
--

[PM₁₀] : concentration moyenne annuelle en PM₁₀. [PM_{2,5}] : concentration moyenne annuelle en PM_{2,5}. * Fonction SCHIF - Shape-Constrained Health Impact Functions, modèle « ensemble ». ELR : excès de risque vie entière, autrement appelé excès de risque individuel (ERI) en évaluation quantitative des risques sanitaires.

Concernant la faisabilité d'élaborer des VTR pour

- le **BC** : plusieurs indicateurs de santé présentant une plausibilité de lien de causalité suffisante pour dériver des VTR ont été identifiés et une analyse des fonctions concentration-risque a été réalisée permettant de conclure à la faisabilité de VTR court et long terme pour le BC.
- les **PUF** : malgré les effets sanitaires mis en évidence, la construction d'une VTR pour les PUF n'est pas actuellement faisable compte tenu des données épidémiologiques analysées et jugées encore insuffisantes.

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 16 experts sur 21 présents au moment de la délibération adoptent les conclusions de l'expertise et le rapport relatif aux Valeurs Toxicologiques de Référence des particules de l'air ambiant extérieur.

3.2. Pertinence de la ré-évaluation de la VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorates (saisine n°2019-SA-0116) (16 décembre matin)

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

L'Anses a été saisie le 25 juin 2019 par la Direction Générale de la Santé (DGS) pour étudier la pertinence de la réévaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorates dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) à la lumière des travaux de l'*United States Environmental Protection Agency* (US EPA) publiés le 23 mai 2019 ». Un premier livrable, publié le 16 mars 2021, n'a pas remis en cause la VTR de l'Anses à $0,7 \mu\text{g.kg p.c.}^{-1}.\text{j}^{-1}$ à la lumière des travaux de l'US EPA, du fait notamment d'incertitudes majeures sur la capacité prédictive du modèle utilisé. Cette VTR chronique par voie orale, établie en 2011 par l'Anses, était fondée sur la dose sans effet observée (NO(A)EL) issue de l'étude de Greer *et al.* (2002). Suite à la publication des études de Weterings *et al.* (2016), de Bruce *et al.* (2018) et de Haber *et al.* (2021), l'Anses s'est auto-saisie afin de déterminer l'opportunité de modifier la VTR précédemment citée.

Les travaux relatifs au présent avis ont été présentés au CES « VSR » le 24 septembre 2021, au CES « Eaux » le 2 novembre 2021 et au CES « ERCA » les 20 octobre et 9 décembre 2021.

L'expertise a été menée sur la base de la publication de Haber *et al.* (2021), des avis précédents de l'Anses et des autres articles scientifiques publiés depuis les derniers travaux de l'Anses.

Le GT « Perchlorates » a analysé les différentes propositions d'élaboration de VTR par l'approche *Benchmark Dose* (BMD) à partir des données de Greer *et al.* (2002), rapportées dans la littérature scientifique, afin de statuer si elles justifient de reconsidérer la VTR chronique par voie orale retenue par l'Anses fondée sur une approche NO(A)EL. Ainsi, le GT a mené une réflexion sur la pertinence d'une approche BMD par rapport à l'approche NO(A)EL en se fondant notamment sur une analyse critique de la publication d'Haber *et al.* (2021).

Les experts du GT « Perchlorates » et du CES « VSR », à l'instar de nombreux organismes ou auteurs, ont considéré que les résultats de l'étude de Greer *et al.* (2002) se prêtent bien à l'utilisation d'une approche BMD afin d'élaborer une VTR pour les ions perchlorates plus pertinente que celle obtenue avec l'approche NO(A)EL.

En raison de la faible plus-value de l'approche bayésienne du fait de l'absence d'information sur la distribution *a priori* des paramètres de modélisation ainsi que de la simplicité de mise en œuvre et de la facilité d'interprétation de l'approche « fréquentiste » par les utilisateurs de valeurs sanitaires, cette dernière a été retenue par le GT.

S'agissant de la BMR¹, les experts reconnaissent l'intérêt de l'approche hybride proposée par Haber *et al.* (2021), fondée sur l'excès de risque d'avoir un captage de l'iode (*Radioiodine uptake* ou RAIU)² inférieur à une valeur donnée. La borne basse du RAIU retenue par Haber *et al.* (2021) étant non documentée, les experts du GT « Perchlorates » ont mené une recherche bibliographique et fixé la valeur de borne basse à 9,1% du RAIU.

¹ *Benchmark response*

² *Radioiodine uptake test*. Test de captage d'iode radiomarqué

Sur la base des approches et valeurs de paramètres retenues susmentionnées, le GT « Perchlorates » a calculé une nouvelle valeur de BMD_{10%L95%} à 15,2 µg kg p.c.⁻¹.j⁻¹ fondée sur l'inhibition du captage d'ions iodures radiomarqués par la thyroïde observée dans l'étude de Greer *et al.* (2002). À partir de cette BMDL, une VTR de 1,5 µg kg p.c.⁻¹.j⁻¹ a été élaborée pour les ions perchlorates après application d'un facteur d'incertitude de 10 prenant en compte la variabilité interindividuelle. Un niveau de confiance global moyen a été attribué à cette VTR.

Les discussions du CES ont porté sur les modalités de construction de la VTR chronique par voie orale, et principalement, sur le choix de l'effet critique et de l'étude clé, de la dose critique (pertinence de l'approche BMD par rapport à l'approche NO(A)EL) et des facteurs d'incertitude.

VTR chronique par voie orale pour les ions perchlorates

Effet critique (étude clé)	Dose critique	UF	VTR
Inhibition du captage d'ions iodures radiomarqués par la thyroïde Greer <i>et al.</i> (2002)	BMD _{10%L95%} = 0,0152 mg kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹	10 UF _A : 1 UF _H : 10 UF _{LB} : 1 UF _S : 1 UF _D : 1	VTR = 1,5 µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ Niveau de confiance Moyen

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 les conclusions de l'expertise et l'avis relatif à la pertinence de la réévaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorates dans les eaux destinées à la consommation humaine à la lumière des travaux de l'US EPA.

3.3. Identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes – Expertise relative aux travaux exposant fumées de soudage (saisine n°2017-SA-0237) (16 décembre après-midi)

La vice-présidente vérifie que le quorum est atteint avec 18 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

Le code du travail définit, dans son article R4412-60, les agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) comme étant :

- toute substance ou mélange répondant aux critères de classification dans la catégorie 1A ou 1B des substances ou mélanges CMR définis à l'annexe I du règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP) ;
- toute substance, tout mélange ou tout procédé inscrit dans **un arrêté conjoint des ministres chargés du travail et de l'agriculture fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes.**

Actuellement, la liste figurant dans cet arrêté³ est essentiellement issue de la transposition de l'annexe I de la directive 2004/37/CE (à l'exception du formaldéhyde pour lequel la décision a été prise au niveau national).

L'Anses a été saisie, via un appui scientifique et technique, **dans un premier temps**, afin de déterminer si quatre procédés identifiés par la DGT (i.e. travaux exposant aux fumées de soudage, travaux exposant à la silice cristalline, travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et travaux exposant aux cytostatiques) pour lesquels il y a une forte suspicion du caractère cancérogène (sans qu'il existe de cadre réglementaire clair pour le définir) conjugué à une forte occurrence en milieu professionnel, peuvent relever de cet arrêté.

Les travaux menés sur ces quatre procédés ont fait l'objet d'une note d'appui scientifique et technique (AST), publiée le 20 avril 2018, qui indiquait, faute de pouvoir conclure dans les délais impartis, la nécessité de poursuivre/approfondir les travaux pour les travaux exposant aux fumées de soudage, aux HAP et aux cytostatiques.

Les présents travaux visent à déterminer la pertinence de recommander les travaux exposant aux fumées de soudage pour une inclusion à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges ou procédés cancérogènes.

La problématique des rayonnements UV émis par les procédés de soudage n'a pas été traitée dans le cadre de cette expertise qui fait référence aux expositions aux fumées de soudage et non aux travaux de soudage. Une réflexion globale ultérieure sur les rayonnements UV (sources naturelles et industrielles) a été jugée préférable.

Les études relatives aux travaux exposant aux fumées de soudage en vue d'une identification en tant que procédés cancérogènes ont été présentées tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES VSR le 4 février et le 1^{er} juillet 2021.

Lors de ces séances, les discussions ont porté essentiellement sur le périmètre de l'expertise, les expositions potentielles, le caractère cancérogène des travaux exposant aux fumées de soudage ou à des fumées métalliques de procédés connexes dont le brasage tendre et le brasage fort. Le rapport d'expertise collective a fait l'objet d'une consultation publique du 27 septembre au 19 novembre 2021. L'unique commentaire reçu a été examiné et discuté par le GT « Procédés cancérogènes » le 6 décembre 2021 puis par le CES VSR le 16 décembre 2021.

Le commentaire reçu portait sur l'absence de valeur de référence pour les métaux qui sont stockés dans le corps conduisant à la non reconnaissance de certaines pathologies liées au stress oxydant.

L'ajout de clarifications relatives à l'impact des nouvelles données quant aux conclusions en matière du caractère cancérogène (suite à l'actualisation des données disponibles depuis la monographie du CIRC de 2018) avec notamment l'ajout d'un tableau récapitulatif, de clarifications en matière de recommandations pour la sensibilisation des professionnels exposés et l'ajout d'une recommandation en matière d'éléments à renseigner lors de la réalisation d'études épidémiologiques ont permis la finalisation de ces travaux d'expertise par le CES VSR le 16 décembre 2021.

³ Il s'agit de l'arrêté du 3 mai 2021 modifiant l'arrêté du 26 octobre 2020 fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes au sens du code du travail

Les experts du CES VSR présents valident les recommandations suivantes :

Au vu des éléments présentés dans le rapport, le CES émet des recommandations relatives à :

- la mise à jour de l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes (voire de l'annexe I de la directive 2004/37/UE) ;
- la protection et la sensibilisation des professionnels potentiellement exposés aux fumées métalliques cancérigènes ;
- l'amélioration des connaissances sur le risque cancérigène lié à une exposition à des fumées métalliques.

Afin de mettre à jour l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes, le CES recommande d'ajouter à l'arrêté l'intitulé suivant :

les travaux exposant aux fumées de soudage ou aux fumées métalliques de procédés connexes notamment le brasage fort, le gougeage, l'oxycoupage, la projection thermique, le rechargement.

Afin de protéger et de sensibiliser les professionnels potentiellement exposés aux fumées métalliques cancérigènes, le CES recommande :

- conformément aux dispositions du code du travail,
 - de réaliser **au moins annuellement** une évaluation du risque de cancérigénicité pour les différents personnels impliqués afin de mettre en œuvre les moyens de prévention et de protection adéquats ;
 - de mettre en place un suivi des expositions des professionnels notamment par une surveillance météorologique atmosphérique et par la réalisation d'une surveillance biologique des expositions et de développer les outils associés ;
 - d'informer le personnel exposé sur le risque cancérigène lié à des expositions directe et indirecte aux fumées de soudage ou aux fumées métalliques des procédés connexes listés et de le former à l'utilisation des protections collectives et individuelles adaptées ;
- d'informer et de former les employeurs quant au risque cancérigène lié à des expositions directe et indirecte aux fumées de soudage ou aux fumées métalliques des procédés connexes listés de façon à les inciter à l'emploi des procédés les plus adaptés et les moins émissifs selon les opérations de soudage à réaliser.

Afin d'améliorer les connaissances sur le risque cancérigène lié à l'exposition aux fumées métalliques, le CES recommande :

- de mener des études épidémiologiques sur le risque de cancers, notamment les cancers autres que les cancers broncho-pulmonaires et du larynx, lié à l'exposition aux fumées métalliques y compris chez les professionnels mettant en œuvre des techniques connexes ;
- de préciser au mieux dans ces études épidémiologiques, le détail des procédés, des métaux et alliages mis en œuvre ainsi que les expositions associées.

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.

Sur les 18 experts (sur 21), présents au moment de la délibération du CES, 16 experts adoptent l'avis, le rapport associé et les conclusions de l'expertise relative aux travaux exposant aux fumées de soudage et 2 experts s'abstiennent⁴.

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 16 DECEMBRE 2021

Le procès-verbal de la réunion du 16 décembre 2021 a été validé par le CES VSR le 27 janvier 2022.

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

M. Fabrice MICHIELS
Président du CES VSR 2021-2023

⁴ Motivations des abstentions :

Expert 1 estime que les données épidémiologiques sont trop limitées pour conclure à "preuves suffisantes" pour le cancer du larynx.

Expert 2 estime que si on a pu considérer dans ces travaux que les fumées de brasage tendre étaient QUANTITATIVEMENT pauvres en fumées métalliques, on aurait pu considérer que les fumées métalliques de brasage fort étaient QUALITATIVEMENT différentes des fumées de soudage auxquelles les travailleurs étaient exposés dans la majorité des études épidémiologiques. Déterminer si l'exposition aux fumées de brasage, et quelles fumées de brasage, doivent être insérées dans la liste des procédés cancérogènes devrait être une autre question, une autre saisine, pour cet autre procédé.