

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence du perchloroéthylène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2013

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence du perchloroéthylène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2013

Édition scientifique

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
relatif à « l'Analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation de
l'US EPA pour le trichloroéthylène et le perchloroéthylène »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est auto-saisie le 31 mai 2012 en vue de conduire une analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation élaborée par l'US EPA pour le trichloroéthylène (N° CAS : 79-01-6) et le perchloroéthylène (N°CAS : 127-18-4).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique. Par comparaison avec l'exposition, cet indice permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique), d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire) et d'un type d'effet (reprotoxique, cancérigène,...). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances.

En 2009, dans le cadre d'une auto-saisine sur les valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI), l'Agence a proposé des VGAI pour le trichloroéthylène¹ et pour le perchloroéthylène² (Afsset, 2009a et b). Le CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » avait toutefois recommandé de reconsidérer la possibilité de fixer une VGAI aiguë et long terme pour les effets non cancérigènes du trichloroéthylène et une VGAI long terme pour les effets cancérigènes du perchloroéthylène, notamment en réalisant une analyse critique des valeurs guide et VTR qui ferait l'objet de nouvelles publications.

¹ VGAI du trichloroéthylène : 0,8 mg.m⁻³ pour les effets à seuil subchroniques et 20 µg.m⁻³ pour les effets cancérigènes

² VGAI du perchloroéthylène : 1380 µg.m⁻³ pour des effets aigus, 250 µg.m⁻³ pour des effets chroniques non cancérigènes

En 2010, l'OMS a proposé des VGAI pour 9 substances ou famille de substances incluant le TCE et le PCE. Les valeurs proposées par l'OMS sont similaires à celles alors publiées par l'Agence et ne remettent donc pas en cause ces dernières.

En 2011 et 2012, l'US EPA a proposé de nouvelles VTR à seuil et sans seuil protégeant des effets chroniques cancérogènes ou non, associées à une exposition par inhalation au TCE (US EPA, 2011) et au PCE (US EPA, 2012).

Suite à la publication de ces nouvelles valeurs, l'Anses a mandaté le Comité d'experts spécialisés (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » (CES « Chimie ») afin d'analyser les VTR par inhalation du trichloroéthylène et du perchloroéthylène de l'US EPA.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du CES « Chimie ». Le CES a confié l'expertise au groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence 2 ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 10 janvier et 21 février 2013. Ils ont été adoptés par le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » réuni le 21 février 2013.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Trichloroéthylène

Les VTR par inhalation du trichloroéthylène ont été analysées aussi bien sur la méthode de construction appliquée par l'US EPA que sur les choix réalisés pour la construction de ces VTR.

- Analyse de la VTR à seuil de dose

La VTR à seuil chronique par inhalation pour le trichloroéthylène proposée en 2011 par l'US EPA (RfC ou reference concentration) est décrite dans le tableau ci-dessous :

Effet critique et étude source	Dose critique	UF	RfC candidates	VTR
<p>↘ poids du thymus chez des souris femelles pendant 30 semaines par ingestion dans l'eau</p> <p>Keil <i>et al.</i> (2009)</p>	<p>LOAEC 0,35 mg/kg/j</p> <p><i>Construction BMC + transformation en dose interne (modèle PBPK) → Point de départ interne 0,139 mg TCE oxydé/kg^{3/4}/j</i></p> <p><i>Extrapolation voie à voie + ajustement allométrique (modèle PBPK) → LOAEC_{HEC99} 0,19 mg/m³</i></p>	<p>100</p> <p>UF_L = 10 UF_A = √10 UF_H = √10 UF_S = 1</p>	0,0019 mg.m ⁻³	RfC = 0,002 mg.m⁻³
<p>↗ malformations cardiaques fœtales chez rats exposés du jour de gestation 1 – 22 par ingestion dans l'eau</p> <p>Johnson <i>et al.</i> (2003)</p>	<p><i>Construction BMC + transformation en dose interne (modèle PBPK) → BMD_{01L} 0,0142 mg TCE oxydé/kg^{3/4}/j</i></p> <p><i>Extrapolation voie à voie + ajustement allométrique (modèle PBPK) → BMC_{01LHEC99} 0,021 mg/m³</i></p>	<p>10</p> <p>UF_L = 1 UF_A = √10 UF_H = √10 UF_S = 1</p>	0,0021 mg.m ⁻³	

HEC : Concentration équivalente humaine, LOAEC : Lowest Observed Adverse Effect Concentration, BMC : Benchmark concentration, BMCL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC à 95 %, PBPK : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique, UF_A : Facteur d'incertitude inter-espèce, UF_H : Facteur d'incertitude interindividuel, UF_S : Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique, UF_L : Facteur d'incertitude lié à l'usage d'un LOAEC

Plusieurs limites relatives à la construction de la RfC de l'US EPA ont été identifiées :

- La méthode de construction employée par l'US EPA pour dériver sa RfC n'est pas habituelle. Elle consiste à calculer *a priori* des RfC candidates puis à rechercher ensuite l'étude supportant la RfC la plus faible. L'approche retenue ne suit pas les guides méthodologiques de construction de VTR de l'US EPA et n'est pas en accord avec la démarche proposée par l'Anses pour l'élaboration des VTR (Afsset, 2010).
- Du fait de cette méthode de construction atypique, le choix des études clé ne s'est pas basé sur la qualité des études ou la pertinence des effets prioritairement mais sur la plus faible valeur de RfC obtenue. Ainsi, l'étude de Johnson *et al.* présente des limites importantes décrites par l'US EPA. Quant à l'étude de Keil *et al.*, celle-ci présente également des limites : étude ne suivant pas les lignes directrices même si elle suit les bonnes pratiques de laboratoire, absence de contrôle de la consommation d'eau, effets sur le thymus non directement recherchés. Ce dernier point pose la question de la transposabilité de cet effet immunologique à l'Homme. En effet, la variation de poids du thymus chez la souris n'est pas un marqueur

spécifique d'une immunotoxicité. Ainsi, le National Toxicology Program (NTP) déconseille d'utiliser cet effet pour dériver la RfC, d'autant que l'étude Keil *et al.* met en évidence d'autres effets auto-immuns à la même dose. Ces effets, selon le NTP, auraient pu être retenus comme effet critique car ils ont une signification fonctionnelle et présentent un lien plus fort entre l'effet auto-immun observé chez l'animal et les effets auto-immuns induits par TCE chez l'Homme.

- La BMC construite à partir de l'étude de Johnson *et al.* présente certaines limites (la plus forte dose exclue, aucun effet observé à la première dose testée).
- L'US EPA a établi sa RfC en faisant la moyenne de deux RfC candidates établies à partir d'études différentes, de qualité limitée et mettant en évidence des effets différents. Le GT VTR considère que cette démarche ne garantit pas au final d'obtenir une VTR de meilleure qualité.

Au vue des limites identifiées, la RfC de l'US EPA n'est pas retenue par le GT VTR.

- Analyse de la VTR sans seuil de dose

La VTR sans seuil par inhalation proposée en 2011 par l'US EPA pour le trichloroéthylène est décrite dans le tableau ci-dessous :

Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur VTR
Carcinome rénal, lymphome non Hodgkinien et tumeurs hépatiques Charbotel <i>et al.</i> , 2006	Extrapolation linéaire à l'origine Ajustement de l'excès de risque calculé pour cancer du rein sur le risque potentiel de tumeurs sur des sites multiples (foie, lymphome non Hodgkinien) (facteur 4 : calculs basés sur US EPA, 2011 ; Raaschou-Nielsen <i>et al.</i> , 2003)	$4,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : $10^{-4} : 20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-5} : 2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-6} : 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

Plusieurs limites relatives à la construction de l'ERU de l'US EPA ont été identifiées :

- Comme pour la construction de la VTR à seuil, l'US EPA a employé une méthode de construction ne suivant pas les guides méthodologiques de construction de VTR de l'US EPA en construisant des ERU à partir de toutes les études mettant en évidence une relation dose-réponse.
- L'étude clé (Charbotel *et al.*, 2006) paraît bien menée avec une bonne évaluation rétrospective des expositions et en particulier la réalisation d'un indice cumulé qui prend en compte l'exposition cutanée et par inhalation. Les résultats montrent une association entre une forte exposition cumulée pendant une période professionnelle et le risque de cancer rénal qui reste significative après ajustement sur le tabagisme et l'indice masse corporel. En revanche, la significativité disparaît lorsque le modèle prend en compte l'exposition aux huiles de coupe et de pétrole. Cependant, l'odds ratio reste élevé. On ne peut exclure qu'une plus grande puissance de l'étude aurait pu aboutir à un résultat statistiquement significatif. Du fait des expositions concomitantes au TCE et aux huiles de coupe et de pétrole, les auteurs reconnaissent que le rôle de ces facteurs de confusion ne peut être exclu.
- La reconstruction de l'exposition est très bien documentée mais reste néanmoins un exercice difficile, compliqué ici par le fait que les expositions de certains cas ou

témoins pouvaient être très anciennes et datées d'époques au cours desquelles la qualité du TCE utilisé a pu évoluer. Le fait d'utiliser des expositions combinées (inhalation et cutanée) rend difficile l'utilisation de ces chiffres pour l'établissement d'une VTR par inhalation.

- En ce qui concerne la méthode de construction, l'application de tables de mortalité américaines associée à des données d'incidence françaises est contestable.
- Enfin, le fait d'ajuster l'excès de risque calculé pour le cancer du rein sur le risque potentiel de tumeurs multi-sites en appliquant un facteur multiplicatif est discutable, car peu habituel dans les constructions de VTR. Le cumul de tumeurs concernant différents organes est inhabituel et non recommandé par les experts du CES « chimie » et du GT « VTR 2 ».

En conséquence, **le groupe d'experts recommande de ne pas retenir l'ERU proposé par l'US EPA en 2011.**

■ Perchloroéthylène

- Analyse de la VTR à seuil de dose

La VTR à seuil chronique par inhalation proposée en 2012 par l'US EPA est décrite dans le tableau ci-dessous :

Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
Neurotoxicité (temps de réaction, effets cognitifs) chez 65 travailleurs employés dans un pressing Echeverria <i>et al.</i> , 1995	LOAEC 56 mg.m ⁻³	1000 UF _H 10 UF _L 10 UF _D 10	RfC 0,04 mg.m⁻³ (moyenne l'intervalle entre 0,056 et 0,015 mg.m ³)
Neurotoxicité (vision des couleurs) chez 35 travailleurs employés dans un pressing Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	LOAEC 15 mg.m ⁻³	1000 UF _H 10 UF _L 10 UF _D 10	

LOAEC : Lowest Observed Adverse Effect Concentration, UF_H : Facteur d'incertitude interindividuel, UF_L : Facteur d'incertitude lié à l'usage d'un LOAEC, UF_D : Facteur d'incertitude lié au manque de données

Plusieurs limites relatives à la construction de la RfC de l'US EPA ont été identifiées :

- Le choix des études clé. Celles-ci ont déjà fait l'objet d'une analyse critique dans le rapport d'expertise collective « Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le perchloroéthylène » (Anses, 2010).
- La démarche de construction, qui n'est pas en adéquation avec la méthode de construction de VTR telle que suivie par le GT VTR. Tout d'abord, la méthode ne prévoit pas de moyenniser plusieurs VTR. Ensuite, vu les données des différentes études, la dose de 15 mg.m⁻³ issue de l'étude de Cavalleri *et al.* ne peut pas être considérée comme un LOAEC. Cette valeur est considérée comme un NOAEC dans d'autres études basées sur un nombre suffisant de sujets. L'effet observé est en effet très sensible et le test utilisé également. Par ailleurs, l'absence d'aspect cumulatif (absence de corrélation avec la durée d'exposition) fait penser à un effet aigu et il semble difficile de construire une VTR chronique basée sur ce type d'effet.

- Les facteurs d'incertitude tels qu'appliqués par l'US EPA pour le PCE : un UF_L de 3 aurait été suffisant pour passer du LOAEC au NOAEC, un facteur de 5 pour la différence interindividuelle aurait également été nécessaire, du fait même de la sensibilité de l'anomalie relevée et enfin, la valeur de 10 pour l' UF_D semble excessive étant donné le nombre d'études chez l'Homme et chez l'animal disponibles sur cette substance.

En conclusion, les experts de l'Anses ne retiennent pas la RfC proposée par l'US EPA comme VTR chronique pour le PCE.

- Analyse de la VTR sans seuil de dose

L'excès de risque unitaire par inhalation proposée en 2012 par l'US EPA pour le perchloroéthylène est décrit dans le tableau ci-dessous :

Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur VTR
Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles Crj:BDF1 JISA, 1993	Calcul d'une $BMC_{10L_{95}}$ Modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011)	$2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : 10^{-4} : $400 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 10^{-5}: $40 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 10^{-6}: $4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$

Les experts du GT VTR retiennent la VTR sans seuil proposée par l'US EPA pour les effets cancérogènes par inhalation en se fondant sur des critères d'explicitation de la démarche et sur le choix de l'effet critique, de l'étude clé, de la dose critique et le calcul de l'excès de risque unitaire.

- L'US EPA a retenu les adénomes et carcinomes hépatocellulaires observés chez des souris mâles comme effets critiques pour dériver leur VTR, contrairement au rapport préliminaire de 2008 qui basait la RfC sur les leucémies mononucléaires.
- En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'identifier de manière précise le mécanisme d'action du PCE dans l'apparition des tumeurs hépatiques. Par conséquent, compte tenu de la méthode de construction des VTR pour des effets cancérogènes, les experts du GT VTR sont d'avis de considérer par défaut que le mécanisme d'action cancérogène du PCE est sans seuil, en accord avec le choix de l'US EPA. Il convient de souligner que cette approche est celle qui permet de garantir le niveau de protection le plus élevé.
- Les experts du GT VTR ne rejettent pas l'étude de JISA (1993) comme étude clé. Toutefois, cette étude n'est pas publiée et l'ensemble des données de cette étude n'est pas disponible.
- Les experts de l'Anses considèrent que, d'un strict point de vue calculatoire, la BMCL fournie par l'US EPA est de bonne qualité, et remplit les conditions d'application de cette théorie.
- Les experts du GT VTR considèrent que le modèle PBPK de Chiu et Ginsberg (2011) peut être utilisé pour les extrapolations voie à voie et de l'animal à l'Homme.

Les experts observent cependant que des incertitudes subsistent, notamment concernant le mode d'action cancérogène du PCE au niveau hépatique, l'extrapolation à l'Homme des

tumeurs du foie observées chez la souris, la part chez l'Homme de la voie métabolique de conjugaison au GSH.

Les experts soulignent également que l'ensemble des données de l'étude clé n'est pas disponible. Ainsi, en raison de ces incertitudes, le GT VTR a attribué un niveau confiance global moyen/faible à la VTR sans seuil proposée par l'US EPA et recommande de revoir ces conclusions en fonction des résultats des évaluations en cours.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur l'analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation élaborées par l'US EPA pour le trichloroéthylène et le perchloroéthylène et adopte la VTR sans seuil du perchloroéthylène.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail recommande, au vu des incertitudes identifiées, de revoir la VTR sans seuil par inhalation du perchloroéthylène en fonction des résultats des évaluations en cours.

En l'état actuel, les valeurs de référence recommandée par l'Anses pour ces substances sont les suivantes :

Substance	VGAI (référence)	VLEP (référence)	VTR par inhalation
Trichloroéthylène	VGAI court terme : / VGAI intermédiaire : 800 $\mu\text{g.m}^{-3}$ VGAI long terme - effets non cancérogène : / VGAI long terme - effets cancérogènes : 2 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un niveau de risque de 10^{-6} (Afsset, 2009)	VLEP-8h : 38,3 mg.m^{-3} VLCT : 191,4 mg.m^{-3} (Anses, 2011 draft)	/
Perchloroéthylène	VGAI court terme : 1380 $\mu\text{g.m}^{-3}$ VGAI intermédiaire : / VGAI long terme - effets non cancérogène : 250 $\mu\text{g.m}^{-3}$ VGAI long terme - effets cancérogènes : / (Afsset, 2010)	VLEP-8h : 138 mg.m^{-3} VLCT : 275 mg.m^{-3} (Anses, 2010)	ERU par inhalation : 2,6.10 ⁻⁷ ($\mu\text{g/m}^3$) ⁻¹ (400 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-4} , 40 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} , 4 $\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6})

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Trichloroéthylène, perchloroéthylène, tétrachloroéthylène, valeur toxicologique de référence, US EPA, inhalation

BIBLIOGRAPHIE

- Afsset (2009a) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Trichloroéthylène (Maisons-Alfort, Afsset) 77p.
- Afsset (2009b) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Tétrachloroéthylène. Rapport d'expertise collective. Septembre 2009 (Afsset, Maisons-Alfort) 104p.
- Afsset (2010) Valeurs Toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de valeurs toxicologiques de référence. Guide méthodologique. Février 2010 (Afsset, Maisons-Alfort) 37p.
- Anses (2010) Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Le perchloroéthylène. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Octobre 2010 (Anses, Maisons-Alfort) 59p.
- Cavalleri A, Gobba F, Paltrinieri M, Fantuzzi G, Righi E, Aggazzotti G. (1994) Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett.* 1994 Sep 26;179(1-2):162-6.
- Charbotel B, Fevotte J, Hours M, Martin JL, Bergeret A. (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Ann Occup Hyg* 50(8):777-787.
- Chiu WA, Ginsberg GL. (2011) Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 Jun 15;253(3):203-34.
- Echeverria D, White RF, Sampaio C. (1995). A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med.* 1995 Jun;37(6):667-80.
- Japan Industrial Safety association (JISA) (1993) Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice, Data No 3-1, March 31, 1993: 52 p.
- Johnson PD, Goldberg SJ, Mays MZ, Dawson BV. (2003) Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environ Health Perspect.* 2003 Mar;111(3):289-92.
- Keil DE, Peden-Adams MM, Wallace S, Ruiz P, Gilkeson GS. (2009) Assessment of trichloroethylene (TCE) exposure in murine strains genetically-prone and non-prone to develop autoimmune disease. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2009 Apr;44(5):443-53.
- US Environmental Protection Agency (US EPA) (2011) Toxicological review of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) - EPA/635/R-09/011F. (Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency) 1200p.
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2012) Toxicological review of tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-7). In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). February 2012 (Washington DC, US EPA) 1077p.

**Analyse des valeurs toxicologiques de référence par
inhalation de l'US EPA 2012 pour le perchloroéthylène
(N° CAS : 127-18-4)**

Saisine « 2012-SA-0141 »

**RAPPORT
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé
« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »
Groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence II »**

Février 2013

Mots clés

Perchloroéthylène, tétrachloroéthylène, valeur toxicologique de référence, inhalation, US EPA

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – INRS

Membres

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Docteur es science en biochimie, spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité - Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Médecin toxicologue - Institut National de Recherche et de Sécurité

Mme Cécile KAIRO – Pharmacien, évaluateur de risque - Institut de veille sanitaire

M. Bernard LEBLANC – Vétérinaire toxicologue, anatomopathologiste - Novosafe

M. Ludovic LEHEGARAT – Toxicologue, génotoxicité - Anses, Fougères

Mme Bette MEEK – Toxicologue - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien toxicologue - Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Toxicologue - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur, statistiques et modélisation - Université de Bretagne occidentale

M. Paul TOSSA – Médecin toxicologue, épidémiologie - EDF, service des études médicales

Mme Maria Pilar VINARDELL – Pharmacien toxicologue - Université de Barcelone

RAPPORTEURS

M. Michel FALCY – Médecin toxicologue - Institut National de Recherche et de Sécurité

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur, statistiques et modélisation - Université de Bretagne occidentale

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal – démission décembre 2012

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

■ Evaluation des risques liés aux substances chimiques

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

Mme Béatrice SECRETAN-LAUBY – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies su CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail– INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chargée de projet scientifique – UEDRS- Anses

Mr Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – UEDRS

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Sigles et abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	9
1.1 Contexte.....	9
1.2 Objet de la saisine.....	9
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	10
2 Analyse des VTR du perchloroéthylène proposées par l'US EPA	11
2.1 Méthode.....	11
2.2 Recueil des données toxicologiques.....	11
2.2.1 Toxicocinétique	11
2.2.2 Effets sur la santé	14
2.3 Analyse de la VTR à seuil par inhalation de l'US EPA (RfC) pour les effets chroniques.....	15
2.3.1 Description de la méthode de construction.....	15
2.3.2 Analyse de la VTR	18
2.3.3 Mise en perspective	19
2.4 Analyse de la VTR sans seuil par inhalation de l'US EPA.....	20
2.4.1 Choix de l'effet critique.....	20
2.4.2 Choix de l'hypothèse de construction	21
2.4.3 Choix de l'étude clé.....	22
2.4.4 Choix de la dose critique.....	23
2.4.5 Calcul de la VTR	24
2.4.6 Mise en perspective	25
3 Conclusions de l'expertise collective	26
4 Bibliographie.....	28
Annexe 1 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts.....	31

Notes..... 44

Sigles et abréviations

Afsset	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (États-Unis)
AUC	Area under the plasma concentration time curve ou Aire sous la courbe
BMC	Benchmark concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC à 95 %
CES	Comité d'experts spécialisés
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer (= IARC : International Agency for Research on Cancer)
CYP	Cytochrome P450
DCA	Acide dichloroacétique
EEG	Electroencéphalogramme
ERU	Excès de Risque Unitaire
ICC	Index de confusion des couleurs
IRIS	Integrated Risk Information System
γ -GT	Gamma-glutamyltransferase
GSH	Glutathion
GST	Glutathion S-transférase
GT	Groupe de travail
HEC	Human Equivalent Concentration
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
NRC	National Research Council
PBPK	Pharmacocinétique/Pharmacodynamique
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (États-Unis)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPAR	Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (peroxisome proliferator-activated receptor)
PCE	Perchloroéthylène
POD	Point of departure (= point de départ)
RAR	Risk Assessment Report
RfC	Reference concentration
Sd	Standard deviation
TCA	Acide trichloroacétique
TWA	Time-Weighted Average mean concentration
UE	Union Européenne
UF	Facteur d'incertitude (« Uncertainty Factor »)
UF _H	Facteur d'incertitude inter-individuel
UF _L	Facteur d'incertitude lié à l'usage d'un LOAEL
UF _D	Facteur d'incertitude insuffisance de données
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VG	Valeur guide
VGAI	Valeur Guide de Qualité d'Air Intérieur
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : VTR chronique à seuil par inhalation proposées par l'US EPA (2012)	18
Tableau 2 : VTR chroniques par inhalation à seuil existantes	19
Tableau 3 : Incidence des lésions hépatiques néoplasiques chez la souris (JISA, 1993).....	23
Tableau 4 : VTR chronique sans seuil proposées par l'US EPA (2012)	25
Tableau 5 : VTR sans seuil par inhalation existantes	25

Liste des figures

Figure 1 : Schéma métabolique du perchloroéthylène d'après INRS, fiche toxicologique n°29, 2012.....	13
--	----

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique. Par comparaison avec l'exposition, cet indice permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique), d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire) et d'un type d'effet (reprotoxique, cancérigène,...). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances.

Le perchloroéthylène (PCE) est utilisé dans la fabrication de produits de décoration et de consommation tels que les moquettes, tapis, peintures et vernis. Le PCE est le principal solvant utilisé dans le cadre du nettoyage à sec des vêtements.

1.2 Objet de la saisine

En 2009, dans le cadre d'une auto-saisine sur les valeurs guide de qualité d'air intérieur (VGAI), l'Agence a proposé une VGAI court terme pour des effets aigus de $1380 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,2 ppm) et une VGAI long-terme pour des effets chroniques non cancérigènes de $250 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (0,036 ppm). Concernant les effets cancérigènes, considérant que les données disponibles ne permettaient pas d'identifier le mécanisme d'action et qu'aucune valeur de référence ne répondait aux critères de qualité scientifique fixés par le groupe de travail VGAI, les experts n'avaient pu proposer aucune VGAI pour les effets chroniques cancérigènes. Le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » avait toutefois recommandé de reconsidérer la possibilité de fixer une VGAI long terme pour les effets cancérigènes, notamment en réalisant une analyse critique des valeurs guide (VG) et VTR dont les publications étaient attendues (Afsset, 2009).

En 2010, l'OMS a proposé des VGAI pour 9 substances ou famille de substances incluant le PCE (OMS, 2010). Les valeurs proposées par l'OMS pour le PCE sont similaires à celles alors publiées par l'Agence et ne remettaient donc pas en cause ces dernières.

Au début de l'année 2012, l'US EPA a proposé de nouvelles valeurs de référence dont une RfC (ou Inhalation reference concentration) protégeant des effets chroniques, cancérigènes et non cancérigènes, associés à une exposition par inhalation au PCE (US EPA, 2012). Ces valeurs ont remplacé des valeurs provisoires initialement proposées par l'US EPA en 2008 dans un rapport non finalisé mis en consultation sur le site internet (draft US EPA, 2008). Le National Research Council (NRC) a publié en 2010 un rapport d'expertise visant à évaluer ce travail de l'US EPA (NRC, 2010). Sur la base des critiques et recommandations émises dans le rapport du NRC, l'US EPA a mis à jour ses valeurs début 2012.

L'Anses s'est alors autosaisie afin d'évaluer les critères ou nouvelles données toxicologiques sur lesquels reposent ces valeurs toxicologique de référence pour le PCE.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a mandaté le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » de l'analyse des VTR du PCE, et en particulier celles récemment publiées par l'US EPA. Le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » a confié cette expertise au groupe de travail « Valeurs Toxicologiques de référence 2 » (GT « VTR »). Des experts rapporteurs, membres du GT « VTR » ou du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » ont été désignés pour analyser plus particulièrement les éléments suivants : le métabolisme du PCE, le modèle PBPK de Chiu et Ginsberg (2011) et la benchmark dose ayant permis la construction des VTR par l'US EPA.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis au CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » le 21 février 2013.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».



2 Analyse des VTR du perchloroéthylène proposées par l'US EPA

2.1 Méthode

Les VTR par inhalation du perchloroéthylène ont été analysées aussi bien sur la méthode de construction appliquée par l'US EPA que sur les choix réalisés pour la construction de ces VTR.

La méthode de construction de VTR pour une substance donnée préconisée par l'Anses (Afsset 2010) nécessite de :

- recenser et analyser les données toxicologiques disponibles,
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique (celui qui apparaît à la plus faible dose),
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choisir une (ou plusieurs) étude clé de bonne qualité (épidémiologique ou toxicologique),
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude (NOAEC, LOAEC, BMC,...) ; éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue sur l'animal, ajuster cette dose à l'Homme,
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population visée ; pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque.

Cette synthèse s'appuie sur le rapport du groupe de travail « Proposition de valeurs guide de qualité d'air intérieur – PCE » publié en 2009 ainsi que sur le rapport du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » intitulé « Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le perchloroéthylène (N° CAS : 127-18-4) » (Afsset, 2009 ; Anses, 2010) ainsi que sur le rapport récemment publié par l'US EPA à l'origine de cette nouvelle expertise (US EPA, 2012). Une synthèse de données toxicologiques utiles à la compréhension de cette expertise est jointe en annexe de ce rapport.

2.2 Recueil des données toxicologiques

De nombreuses données concernant les effets aigus et chroniques de cette substance provenant d'études menées chez l'Homme sont disponibles. Toutefois, les études expérimentales animales et les études *in vitro* publiées ont été consultées afin de compléter les données humaines, notamment concernant les effets cancérigènes, génotoxiques, reprotoxiques et le mécanisme d'action du PCE.

2.2.1 Toxicocinétique

L'inhalation apparaît comme étant la voie d'exposition prépondérante de la population générale au PCE. Le PCE est rapidement et facilement absorbé à la suite d'une exposition par inhalation. Le PCE se distribue préférentiellement dans le tissu adipeux, le foie, les reins, le cerveau et les

poumons. Il est également capable de traverser la barrière placentaire et d'atteindre le fœtus et le liquide amniotique.

Chez l'Homme, le PCE est majoritairement éliminé dans l'air exhalé sous forme inchangée, quelle que soit la voie d'exposition. L'acide trichloroacétique (TCA), métabolite de la substance, est excrété par voie urinaire.

Chez l'animal comme chez l'Homme, le métabolisme hépatique du PCE fait intervenir 2 voies majeures. La voie principale implique les cytochromes P450 aboutissant à la formation de TCA, métabolite majoritaire. A partir d'un certain niveau de dose, une seconde voie de métabolisation implique la conjugaison du PCE au glutathion et conduit à la production de métabolites génotoxiques (acide dichloroacétique, S-(1,2,2-trichlorovinyl cystéine, S-(1,2,2-trichlorovinyl glutathion, N-acétyl trichlorovinyl cystéine). Cette seconde voie peut elle-même être divisée en 2 types de réactions enzymatiques, l'une dépendante de la β -liase, l'autre non.

La répartition entre ces 2 voies métaboliques, en fonction de la dose, reste mal connue, et notamment les différences quantitatives éventuelles entre l'animal et l'Homme.

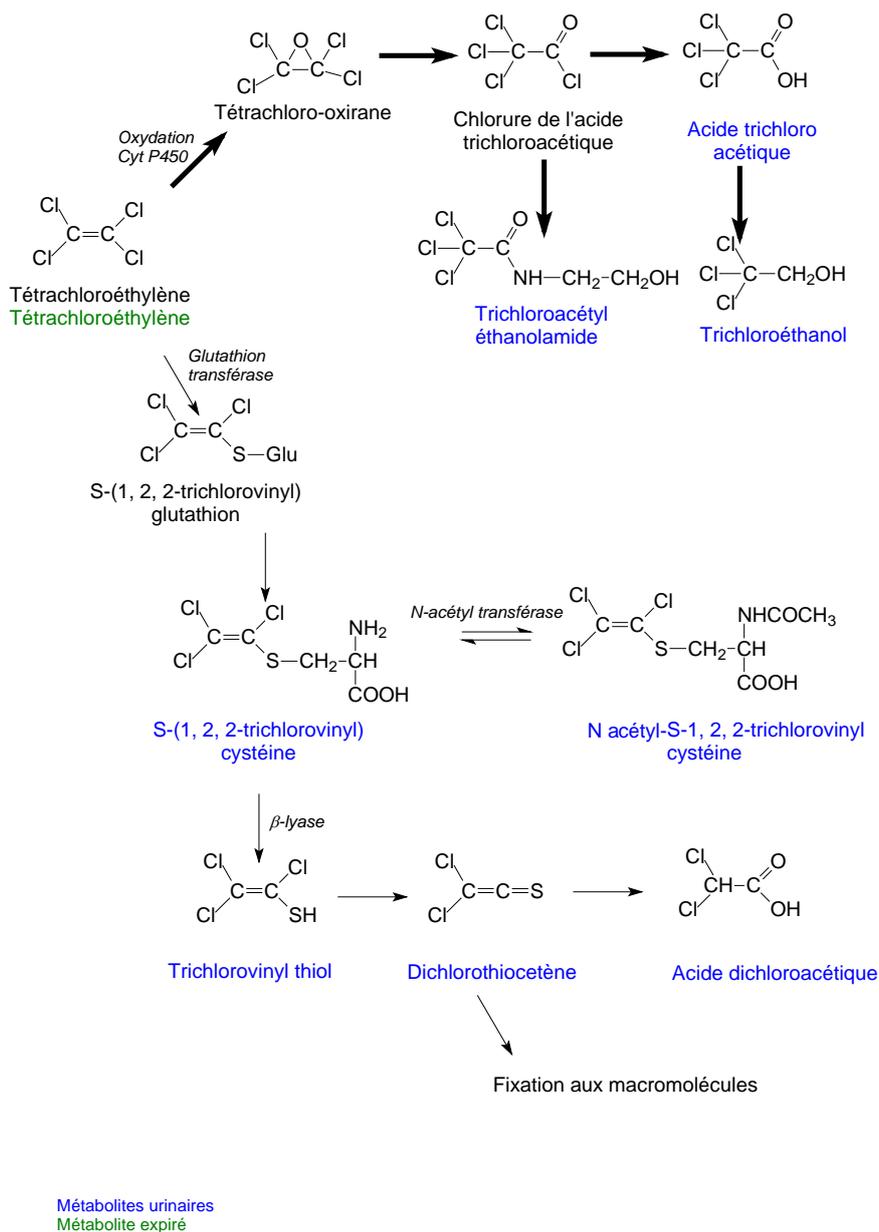


Figure 1 : Schéma métabolique du perchloroéthylène (INRS, 2012)

2.2.2 Effets sur la santé

Effets chroniques non cancérogènes

L'exposition humaine au PCE induit des effets au niveau rénal, hépatique et neurologique. Au niveau rénal et après une exposition répétée par voie respiratoire, des lésions tubulaires modérées ont été rapportées. Au niveau hépatique, les effets observés sont, une induction enzymatique avec une augmentation des γ -GT sériques (gamma-Glutamyl Transférase) ou des anomalies de structure à l'échographie (altérations parenchymateuses diffuses). Enfin, l'atteinte du système nerveux central inclut des troubles de la mémoire, une augmentation du temps de réaction, une perte de la vision des couleurs... Certains de ces effets sont persistants.

Effets cancérogènes-génotoxicité

Le PCE a été classé comme cancérogène possible C2 (nouvelle nomenclature) chez l'Homme par l'Union européenne. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'avait classé en 1994 dans le groupe 2A (« cancérogène probable chez l'Homme ») en se fondant sur des preuves limitées chez l'Homme et des preuves suffisantes chez l'animal. Quelques études épidémiologiques (principalement 5 études de cohortes) ont démontré une association positive entre l'exposition au PCE et le risque de cancers de l'œsophage, du col de l'utérus ou de lymphomes non Hodgkiniens, mais des facteurs de confusion tels que la cigarette, l'alcool et le statut socio-économique, ne pouvaient être exclus. Le lien entre le PCE et les cancers rénaux n'avait pas été jugé suffisamment probant. Chez l'animal, le PCE induit des hépatocarcinomes (souris) et des leucémies (rats).

La réévaluation récente des agents chlorés faite par le CIRC en octobre 2012 n'a pas conduit à modifier la classification du PCE. En s'appuyant sur 3 études de cohortes et 11 études cas-témoins (ou contrôle), les experts de CIRC se sont prononcés en faveur d'une association positive entre PCE et le cancer de la vessie. Pour d'autres organes à savoir l'œsophage, les reins, le col de l'utérus et les lymphomes non-Hodgkinien, les preuves épidémiologiques ont été considérées comme insuffisantes. En conclusion, sur la base des données humaines, les preuves épidémiologiques sont considérées comme limitées, vu que le travail dans le nettoyage à sec est le seul indicateur de l'exposition au PCE dans la plupart des études, le nombre des cas exposés est faible ainsi que la relation exposition-réponse (Guha *et al.*, 2012). Les études de cancérogenèse chez l'animal sont positives sur 2 espèces de rongeurs (rats et souris) et sur les 2 sexes. Des hépatocarcinomes sont observés chez la souris et des néoplasmes du système hématopoïétique, des reins, et des gliomes cérébraux sont observés chez le rat.

En l'état actuel des connaissances, les différentes hypothèses posées ne permettent pas d'identifier de manière un (ou plusieurs) mécanisme d'action. Les experts du CIRC ont conclu en faveur d'un niveau de preuve modéré à fort concernant la génotoxicité de certains métabolites du PCE (métabolites (trichlorovinyl) glutathion et le N-acétyl-trichlorovinyl-cystéine issus de la voie du GSH), un niveau de preuve faible à modéré pour le métabolite de la voie d'oxydation par les cytochrome P-450 (l'acide dichloroacétique ou DCA). L'acide trichloroacétique (TCA) n'est pas considéré génotoxique. Finalement, les preuves de la génotoxicité de PCE et du mécanisme de sa carcinogénèse au niveau rénal sont considérées modérées. Pour le cancer de la vessie, organe

cible pour le PCE, identifié chez l'Homme, il n'y a pas d'études sur les mécanismes de cancérogénèse publiées jusqu'à présent.

En se fondant sur les indications (ou preuves) ci-dessus, le CIRC a donc confirmé que le PCE est « cancérogène probable pour l'Homme » (Groupe 2A).

En conclusion, les données disponibles concernant la génotoxicité du PCE, ses voies d'activation et le rôle des métabolites actifs, incitent à une grande prudence lors de la transposition des données animales à l'Homme (différences de sensibilité, différences quantitatives dans la cinétique, entre les espèces et en fonction des niveaux d'exposition). Par ailleurs, la présence possible dans certaines solutions de PCE, d'additifs comme des amines ou des dérivés phénoliques pourraient également influencer sur les résultats et expliquer certaines différences selon les tests. Les données actuelles ne permettent donc pas de se prononcer sur l'absence ou l'existence d'un seuil pour l'induction de cancers. En l'état actuel des connaissances et compte tenu de la méthodologie de construction des VTR pour des effets cancérogènes, le groupe de travail suggère de considérer, par défaut, le PCE comme une substance potentiellement cancérogène avec un mécanisme d'action sans seuil.

Etant donné le rôle probable joué par les métabolites dans la cancérogénicité du PCE, les facteurs génétiques tels que le polymorphisme des CYP2E1, CYP3A, GST, le sexe, l'âge, l'existence d'un bruit de fond pathologique sont autant de facteurs de susceptibilité.

En juin 2008, l'US EPA a publié sous forme de draft un rapport intitulé « Toxicological Review of tetrachloroethylene (Perchloroethylene) in Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) ». Ce rapport a été soumis pour avis au National Research Council qui a soulevé un certain nombre de critiques sur les choix opérés par l'US EPA et les valeurs proposées (NRC, 2010). Le NRC a également émis des recommandations en vue d'aider l'US EPA à la construction de valeurs de référence pour le PCE. En février 2012, l'US EPA, sur la base des commentaires du NRC a publié un rapport final et proposé de nouvelles valeurs (US EPA, 2012). Le groupe de travail VTR a examiné ces différents rapports en vue d'analyser la pertinence des choix de l'US EPA concernant les VTR du PCE.

2.3 Analyse de la VTR à seuil par inhalation de l'US EPA (RfC) pour les effets chroniques

2.3.1 Description de la méthode de construction

2.3.1.1 Choix de l'effet critique

Pour justifier ce choix, une étude complète et détaillée des effets sur différents organes cibles est rapportée. L'exposition au PCE semble ainsi induire des effets au niveau du système nerveux central, des reins, du foie, du système immunitaire, des lignées sanguines ainsi que des effets sur la reproduction et le développement. Au niveau rénal et après une exposition répétée par voie respiratoire, des lésions tubulaires modérées ont été rapportées. Au niveau hépatique, les effets observés sont, une induction enzymatique avec une augmentation des γ -GT sériques (gamma-Glutamyl Transférase) ou des anomalies de structure à l'échographie (altérations parenchymateuses diffuses). Enfin, au niveau neurologique, l'exposition induit des symptômes au

niveau du système nerveux central incluant des troubles de la mémoire, une augmentation du temps de réaction, une perte de la vision des couleurs,... Certains de ces effets sont persistants. Les atteintes de la vision sont particulièrement détaillées. Les études ont été effectuées chez l'Homme ou l'animal par évaluation clinique (vision des couleurs et des contrastes), examens électroneurophysiologiques (potentiels évoqués visuels, EEG) et histologiques. D'autres éléments comme les temps de réaction, l'activité motrice ont été pris en compte. Après analyse du profil toxicologique du PCE, l'US EPA a retenu la neurotoxicité comme effet critique car elle apparaît aux plus faibles doses aussi bien par inhalation que par voie orale. La neurotoxicité observée chez l'Homme a également été rapportée chez des modèles animaux.

2.3.1.2 Choix de l'étude clé

Douze études chez l'Homme ont été analysées par l'US EPA comme pouvant potentiellement être des études clés. Parmi ces 12 études, 7 études épidémiologiques concernent une exposition de travailleurs, 3 une exposition résidentielle et les 2 autres études ont été conduites en chambre d'exposition. L'ensemble de ces études confirme les effets délétères du PCE sur les fonctions cognitives, motrices, sur le comportement et sur la vision.

Parmi ces études, 2 ont été retenues par l'US EPA comme études clé : il s'agit de Cavalleri *et al.* (1994) et de Echevarria *et al.* (1995).

Cavalleri *et al.* (1994) ont sélectionné 35 sujets (33 femmes et 2 hommes) travaillant dans des entreprises de nettoyage à sec ainsi qu'un groupe de 35 sujets témoins non exposés à des solvants ou à des neurotoxiques. Le test utilisé était le test de Lanthony D15 de discrimination des couleurs (Lanthony's New Color test). La moyenne d'exposition globale était de 6 ppm (0,4-31 ppm) : 7 ppm (0,4-31 ppm) pour les 22 opérateurs et 5 ppm (0,5-11 ppm) pour les 13 personnes affectées au repassage. La durée d'exposition moyenne était de 8,8 années. Les résultats sur les 35 personnes montrent une augmentation significative de l'Index de Confusion des Couleurs (ICC). Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des personnes affectées au repassage. Les auteurs ont aussi réalisé une analyse de régression multiple qui a montré une corrélation significative entre l'ICC et l'exposition moyenne du jour (TWA) reflétant donc les effets d'une exposition récente. En revanche, cette analyse n'a pas montré de corrélation entre l'ICC et le nombre d'années d'exposition au PCE, d'où une faible probabilité que ces effets sur la vision des couleurs soient cumulatifs. Cette étude a été évaluée par les experts de l'UE-RAR qui ont estimé que l'ICC moyen du groupe exposé (1,14) se situait dans l'intervalle de référence normal en fonction de l'âge. Ainsi, si ce faible score d'ICC était relié à l'exposition au PCE alors l'effet sur la discrimination des couleurs serait très modéré. Au total, ces experts estiment que cette étude ne fournit pas de preuve convaincante d'un effet du PEC à faible concentration sur la vision des couleurs.

Les experts du GT VTR mentionnent d'autres études qui confortent ces effets :

- Gobba *et al.* (1998) reprennent les mêmes sujets que dans l'étude précédente (2 retraités non examinés) et les séparent en deux groupes. Le premier (19 sujets) pour lesquels l'exposition a augmenté de 1,7 ppm (0,2-7,9 ppm) à 4,3 ppm (0,2-23,4), l'autre de 14 salariés pour lesquels l'exposition a baissé de 2,9 ppm (0,2-18,8 ppm) à 0,7 ppm (0,01-6,2 ppm). Dans le premier groupe l'ICC est augmenté passant de 1,16 (sd 0,15) à 1,26 (sd

0,18) alors que dans le second l'ICC n'est pas modifié. Il faut noter que, dans cette étude, l'évaluation a été réalisée par badge individuel passif seulement l'après midi (sur 4 h au lieu de 8 h pour l'étude de Cavalleri *et al.*), pour l'ensemble du groupe l'exposition n'est pas significativement différente (2,4 ppm vs 1,94 en moyenne géométrique). De même pour l'ensemble du groupe, les ICC ne sont pas statistiquement différents et les valeurs de l'ICC sont corrélées à l'âge des sujets et à la concentration de PCE. Cette étude est rapportée de façon un peu succincte et l'on ne dispose pas des informations individuelles, en particulier de l'âge moyen dans chacun des sous-groupes. Ce résultat ne permet pas de trancher entre un effet irréversible du PCE sur la vision des couleurs, l'insuffisance de la baisse de concentration ou un délai trop court entre les deux études.

- Schreiber *et al.* (2002) ont étudié 26 sujets travaillant à proximité d'installation de nettoyage à sec et ayant des expositions environnementales en moyenne de 0,3 (2 mg.m⁻³) ou 0,4 ppm ne montraient pas de différence d'ICC (évalué avec le test de Lanthony D15) avec des témoins.
- Nakatsuka *et al.* (1992) ont étudié un groupe de 64 personnes employées dans le nettoyage à sec et exposées à 13 ppm (90 mg.m⁻³; moyenne géométrique) comparé à un groupe de témoins non exposés aux solvants. Aucune information sur la durée d'emploi ou sur la méthode de recrutement (contrairement à Cavalleri *et al.*, 1994). Les auteurs, utilisant le test de Lanthony et le test Ishihara, n'ont pu montrer un effet entre le PCE et un effet sur la discrimination des couleurs. Les résultats de cette étude qui, du fait de sa méthodologie, peut certainement passer à côté d'effets subtils, ne peuvent néanmoins être complètement ignorés.
- Echeverria *et al.* (1995) ont réalisé une étude comportementale sur 65 salariés d'entreprises de nettoyage à sec répartis en trois groupes : faible exposition (24 administratifs), moyenne exposition (18 presseurs) et forte exposition (23 opérateurs). Les valeurs limite court terme étaient respectivement de 11,2 ppm (77,3 mg m⁻³), 23,2 ppm (160 mg m⁻³) ou 40,8 ppm (282 mg m⁻³) pour les 17 utilisant un procédé de transfert humide et pour les 6 utilisant un procédé totalement sec : faible (0,5 ppm ou 3,5 mg m⁻³), moyen (10,1 ppm ou 69,7 mg m⁻³) ou fort (11,1 ppm ou 76,6 mg m⁻³). Une différence significative est observée entre le groupe des sujets les moins exposés et le groupe le plus fortement exposé (moyenne de 14,6 années et pour une concentration de 41 ppm) sur plusieurs tests : reproduction visuelle, nombre correct et reconnaissances des formes. Aucun effet n'a été trouvé avec le test d'appréhension de chiffres (digit span test). Aucun effet sur la fonction cognitive n'a été trouvé chez les sujets exposés le plus longtemps au PCE, ni aucune association entre le PCE et l'humeur (tension, colère, dépression, fatigue, confusion). Cette étude est entachée d'insuffisances, telles que l'absence de groupe témoin et la non prise en compte d'expositions antérieures à des neurotoxiques. Au vu de ces insuffisances et de la relative absence de gravité des variations observées, il est difficile de tirer de cette étude une conclusion toxicologique. Toutefois l'EPA retire de cette étude une LOAEC ajustée de 56 mg m⁻³ sans fournir de donnée sur les principes de l'ajustement.

2.3.1.3 Choix de la dose critique et des facteurs d'incertitude

A partir de l'étude d'Echevarria *et al.* (1995), un LOAEC de 56 mg.m⁻³ a été proposé par l'US EPA sur la base d'une modification du temps de réaction et d'effets cognitifs. A partir de l'étude de

Cavalleri *et al.* (1994), un LOAEC de 15 mg.m⁻³ a été proposé sur la base d'une modification de la vision des couleurs. Ces 2 points de départ (POD) ont ensuite été divisés par un facteur d'incertitude de 1000 pour prendre en compte :

- la variabilité inter individuelle (UF_H =10),
- l'extrapolation d'un LOAEC à un NOAEC (UF_L= 10)
- l'insuffisance de données permettant de caractériser le danger pour l'Homme et la relation dose-réponse du PCE (UF_D=10).

Deux RfC ont alors été calculées : 0,015 et 0,056 mg.m⁻³. La moyenne des 2 est proposée par l'US EPA comme RfC pour les effets chroniques du PCE par inhalation, soit 0,04 mg.m⁻³.

Tableau 1 : VTR chronique à seuil par inhalation proposées par l'US EPA (2012)

Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
Neurotoxicité (temps de réaction, effets cognitifs) chez 65 travailleurs employés dans un pressing Echeverria <i>et al.</i> , 1995	LOAEC 56 mg.m ⁻³	1000 UF _H 10 UF _L 10 UF _D 10	RfC 0,04 mg.m⁻³ (moyenne l'intervalle entre 0,056 et 0,015 mg.m ³)
Neurotoxicité (vision des couleurs) chez 35 travailleurs employés dans un pressing Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	LOAEC 15 mg.m ⁻³	1000 UF _H 10 UF _L 10 UF _D 10	

2.3.2 Analyse de la VTR

Les experts du GT VTR ne sont pas en accord avec le choix de l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) et surtout d'Echeverria *et al.* (1995) comme études clé. Ces études ont notamment déjà fait l'objet d'une analyse critique dans le rapport d'expertise collective de juin 2009 du CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » intitulé « Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le perchloroéthylène (N° CAS : 127-18-4) » (Anses, 2010).

Les experts de l'Anses ne sont pas en accord avec la démarche de construction, qui n'est pas en adéquation avec la méthode de construction de VTR telle que suivie par le GT VTR. Tout d'abord, la méthode ne prévoit pas de moyenner plusieurs VTR. Ensuite, vu les données des différentes études il n'est pas évident que 15 mg.m⁻³ puisse être considéré comme un LOAEC. Cette valeur est considérée comme un NOAEC dans d'autres études basées sur un nombre suffisant de sujets. L'effet observé est en effet très sensible et le test utilisé également. Par ailleurs, l'absence d'aspect cumulatif (absence de corrélation avec la durée d'exposition) fait penser à un effet aigu et il semble difficile de construire une VTR chronique basée sur ce type d'effet.

Enfin, les experts ne sont pas d'accord avec les facteurs d'incertitude tels qu'appliqués par l'US EPA pour le PCE : un UF_L de 3 aurait été suffisant pour passer du LOAEC au NOAEC, un facteur de 5 pour la différence inter individuelle aurait également été simplement nécessaire, du fait même de la sensibilité de l'anomalie relevée et enfin, la valeur de 10 pour l'UF_D semble excessive étant donné le nombre d'études chez l'Homme et chez l'animal disponibles sur cette substance.

En conclusion, les experts de l'Anses ne retiennent pas la RfC proposée par l'US EPA comme VTR chronique pour le PCE.

2.3.3 Mise en perspective

Le tableau suivant recense les différentes VTR par inhalation à seuil pour des expositions chroniques. La description détaillée de ces valeurs figurent dans le rapport « Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – tétrachloroéthylène » (Afsset, 2009).

Tableau 2 : VTR chroniques par inhalation à seuil existantes

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR
ATSDR (1997)	Augmentation du temps de réaction chez 60 femmes employées dans un pressing pendant une durée moyenne de 10,1 ans Ferroni <i>et al.</i> , 1992	LOAEC 103 mg.m ⁻³ Ajustement temporel : 8/24 et 5/7)	100 UF _H =10 UF _L =10	MRL = 276 µg.m⁻³
Santé Canada (1992)	Effet respiratoire (congestion pulmonaire), hépatique (dégénérescence hépatocellulaire) et rénale (néphrose) chez la souris exposée sur 103 semaines (6h/j, 5j/s) NTP, 1986	LOAEC 690 mg.m ⁻³ Ajustement temporel : 5/7 et 6/24)	1000 UF _A = 10 UF _H =10 UF _L =10	CA = 360 µg.m⁻³ (long terme) valeur calculée avec le poids et le débit respiratoire d'un enfant de 5 à 11 ans.
US EPA (2012)	Neurotoxicité (temps de réaction, effets cognitifs) chez 65 travailleurs employés dans un pressing Echeverria <i>et al.</i> , 1995	LOAEC = 56 mg.m ⁻³	1000 UF _H =10 UF _L =10 UF _D = 10	0,04 mg.m⁻³ (moyenne de l'intervalle entre 0,056 et 0,015 mg.m³)
	Neurotoxicité (vision des couleurs) chez 35 travailleurs employés dans un pressing Cavalleri <i>et al.</i> , 1994	LOAEC = 15 mg.m ⁻³	1000 UF _H =10 UF _L =10 UF _D = 10	

2.4 Analyse de la VTR sans seuil par inhalation de l'US EPA

2.4.1 Choix de l'effet critique

Chez l'Homme, plusieurs études de cohorte ou cas-témoins ont été réalisées. La plupart de ces études concerne le secteur du nettoyage à sec et rapportent différents excès de risque de cancers pour les travailleurs. En 1995, l'évaluation du CIRC avait conclu en faveur d'une association positive entre l'exposition au PCE et les cancers de l'œsophage, de l'utérus et des lymphomes non hodgkiniens, sans que le lien de causalité ne puisse être complètement établi (présence possible de facteurs confondants) (CIRC, 1995). En 2012, le CIRC a réévalué le risque de cancer lié spécifiquement à une exposition des travailleurs du secteur du nettoyage à sec et a observé des associations avec les cancers de l'œsophage et de la vessie. Pour d'autres types de cancers (reins, col de l'utérus, lymphomes non hodgkiniens) le CIRC considère toujours que le niveau de preuve est limité chez l'Homme (Guha *et al.*, 2012).

L'ensemble des résultats, malgré certaines insuffisances, ne permet donc pas d'écarter un risque cancérigène chez les salariés du nettoyage à sec, mais les imprécisions sur les niveaux d'exposition au perchloroéthylène ne permettent pas d'en déduire une relation dose-réponse.

Chez l'animal, 3 types de tumeurs ont été reliées à une exposition au PCE :

- **les leucémies mononucléaires**, observées à l'issue de 2 études par inhalation chez le rat F344/DuCrj (NTP, 1986 ; JISA, 1993). Une incidence élevée de tumeurs spontanées a été rapportée dans cette souche de rat. Par conséquent, les experts du NRC considèrent peu fiable la relation dose-réponse rapportée dans ces études et estiment discutable la transposition à l'Homme de ce type de tumeurs. Ils ne recommandent donc pas d'utiliser les leucémies mononucléaires pour dériver une valeur de référence pour des effets cancérigènes, même si elle conduirait à l'excès de risque le plus élevé. Les experts du CIRC considèrent également que le niveau de preuve en faveur d'un effet cancérigène du PCE sur les lignées sanguines est limité.
- **les tumeurs hépatiques** sous forme d'adénomes et de carcinomes observés chez la souris par inhalation (NTP, 1986 ; JISA, 1993) et par gavage (NCI, 1977). Ces tumeurs ayant été observées chez les mâles et les femelles, sur plusieurs souches (B6C3F₁, Crj:BDF₁), par plusieurs laboratoires et selon une relation dose-effet monotone, les experts du NRC considèrent qu'elles peuvent être retenues pour dériver une valeur de référence. Même si le mode d'action n'est pas complètement établi (importance du rôle des PPAR σ par exemple), la transposition à l'Homme de ce type de tumeurs ne peut pas être écartée. Les experts du CIRC considèrent également que le niveau de preuve chez l'animal en faveur d'un effet cancérigène hépatique du PCE est élevé.
- **les tumeurs rénales**, observées chez des rats mâles exposés par inhalation (NTP, 1986). L'augmentation n'étant pas statistiquement significative et ces tumeurs n'ayant été observées que chez le rat, les experts du NRC estiment qu'elles sont moins pertinentes pour dériver une valeur de référence que les tumeurs hépatiques. Les experts du CIRC

considèrent également que le niveau de preuve en faveur d'un effet cancérigène rénal du PCE est modéré.

Au final, l'US EPA dans son rapport de 2012 a retenu les adénomes et carcinomes hépatocellulaires observés chez des souris mâles Crj:BDF1 comme effets critiques cancérigènes pour dériver leur valeur de référence, contrairement au rapport préliminaire de 2008 qui basait la RfC sur les leucémies mononucléaires. **Les experts du GT VTR ne remettent pas en cause ce choix.** Par ailleurs, tant pour les tumeurs rénales que les leucémies, les hypothèses évoquées pour expliquer l'apparition de ces tumeurs chez le rat ne paraissent pas transposables à l'Homme. Ces hypothèses sont décrites dans le rapport « Proposition de VGAI – tétrachloroéthylène » (Afsset, 2009).

2.4.2 Choix de l'hypothèse de construction

L'inhalation apparaît comme étant la voie d'exposition prépondérante de la population générale au PCE.

Le métabolisme du PCE a été étudié chez l'Homme, le rat et la souris. Dans ces espèces il existe 3 voies principales de transformation: l'oxydation par les cytochromes P450 (CYP) et une conjugaison au glutathion qui implique une voie métabolique médiée par le β -lyase et une autre indépendante de cette enzyme. La voie d'oxydation conduit à la formation de métabolites impliqués dans les tumeurs hépatiques (tétrachloro-oxirane et chlorure de l'acide trichloroacétique, pour lesquels le CIRC considère que le niveau de preuves de leur génotoxicité est faible et acide trichloroacétique, non génotoxique (Guha *et al.*, 2012)). La conjugaison au GSH qui, pour de nombreuses substances conduit à une détoxification, provoque ici la formation de conjugués génotoxiques à l'origine des tumeurs rénales.

Plusieurs différences sont rapportées par l'US EPA entre les capacités de métabolisation de l'Homme et des rongeurs :

- un métabolisme plus rapide chez le rongeur,
- des taux sériques de métabolites plus élevés chez le rongeur; bien que l'élimination des métabolites soit plus lente chez l'Homme (4 fois par rapport au rat) le taux sérique est 8 fois moins élevé que chez les rongeurs,
- l'expression du CYP2E1 dans les cellules rénales de rat mais pas dans celles de l'Homme ; les experts du GT VTR mentionnent la publication de Sasso *et al.* (2012) 2012 qui seraient en faveur d'une expression de ce CYP chez l'Homme,
- la formation d'un thiol instable à partir du métabolisme du S (trichlorovinyl) glutathion par une β -lyase rénale ; l'activité de cette enzyme est moindre chez l'Homme mais la différence n'est pas chiffrée.

Tous ces éléments indiquent une différence dans les voies métaboliques entre l'Homme et le rongeur, ce qui peut conduire à des différences dans les effets cancérigènes observés. La répartition entre les 2 voies métaboliques reste mal connue, en particulier chez l'Homme. Cependant les éléments fournis ne permettent pas d'exclure la formation de métabolites génotoxiques chez l'Homme, même si l'on peut penser que la production serait plus faible que chez le rongeur.

Chez l'Homme, le PCE est majoritairement éliminé dans l'air exhalé sous forme inchangée, quelle que soit la voie d'exposition. L'acide trichloroacétique (TCA), métabolite de la substance, est excrété par voie urinaire.

Les experts du CIRC lors la récente de 2012 ont considéré avec un niveau de preuve modéré la plausibilité de modes d'action non cancérogènes pouvant expliquer les tumeurs hépatiques : cytotoxicité, stress oxydatif, altération de la balance prolifération cellulaire /apoptose, activation de PPAR alpha, perturbation des jonctions GAP impliquées dans la communication cellulaire, effets épigénétiques, sans pouvoir écarté le potentiel génotoxique de certains métabolites d'oxydation se formant dans le foie (tétrachloro-oxirane et chlorure de l'acide trichloroacétique), même si le niveau de preuve est limité.

En l'état actuel des connaissances, les différentes hypothèses posées ne permettent donc pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action. Un mode d'action à seuil basé sur la prolifération des péroxysomes est envisageable même s'il ne peut être confirmé au vu des données disponibles. Par conséquent, compte tenu de la méthode de construction des VTR pour des effets cancérogènes, les experts sont d'avis de considérer par défaut que le mécanisme d'action cancérogène du PCE est sans seuil, en accord avec le choix de l'US EPA. Il convient de souligner que cette approche est celle qui permet de garantir le niveau de protection le plus élevé.

2.4.3 Choix de l'étude clé

L'US EPA a retenu l'étude de JISA (1993) comme étude clé pour dériver une valeur de référence du PCE par inhalation. Dans cette étude, des rats Fischer F344/DuCrj et des souris Crj : BDF1 ont été exposés par inhalation au PCE 6h/j, 5j/ sem, pendant 2 ans. Les souris (50 mâles et 50 femelles par groupe) ont reçu des doses de 0, 10, 50, 250 ppm. L'état général, le poids, la consommation alimentaire des animaux ont été suivis. Des analyses urinaires, sanguines et biochimiques, ainsi qu'un examen histologique des organes après autopsie ont été réalisées. Une augmentation de la mortalité a été rapportée à la plus forte dose, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatiques dans les 2 sexes: pour les souris mâles, 13/50 dans le groupe contrôle, 21/50 dans le groupe traité à 10 ppm, 19/50 dans le groupe traité à 50 ppm et 40/50 dans le groupe traité à 250 ppm; pour les souris femelles 3/50 dans le groupe contrôle, 3/47 dans le groupe traité à 10 ppm, 7/49 dans le groupe traité à 50 ppm et 33/49 dans le groupe traité à 250 ppm. Une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes hépatiques a également été rapportée dans cette étude. Une nécrose ainsi qu'une dégénérescence hépatique ont également été observées respectivement chez les souris mâles à partir de 50 ppm et chez les 2 sexes à 250 ppm. Cette étude a été retenue de préférence à l'étude NTP (1986), en raison d'un plus grand nombre de doses (3 au lieu de 2) testées ainsi qu'un niveau plus faible d'exposition.

Tableau 3 : Incidence des lésions hépatiques néoplasiques chez la souris (JISA, 1993)

Type tumoral	Sexe	Témoin	10 ppm	50 ppm	250 ppm
adénomes	mâle	7/50	13/50	8/50	26/50 *
	femelle	3/50	3/47	7/49	26/49 *
carcinomes	mâle	7/50	8/50	12/50	25/50 *
	femelle	0/50	0/47	0/49	14/49 *
adénomes + carcinome	mâle	13/50	21/50	19/50	40/50
	femelle	3/50	3/47	7/40	33/49

Les experts du GT VTR ne rejettent pas l'étude de JISA (1993) comme étude clé. Les experts indiquent toutefois que cette étude n'est pas publiée et que l'ensemble des données de cette étude n'est pas disponible.

2.4.4 Choix de la dose critique

A partir de l'étude de JISA (1993), une $BMC_{10\%L_{95\%}}$ a été calculée par l'US EPA. La BMC est calculée à partir de l'incidence des adénomes et carcinomes hépatocellulaires observés sur les souris mâle et d'un modèle multi-étapes (*multistage*)¹. La dose utilisée est déduite du métabolisme oxydatif total dans le foie calculé à partir d'un modèle PBPK. La BMC_{10} et $BMC_{10L_{95}}$ sont ainsi exprimées en quantités de métabolites d'oxydation dans le foie calculées et ajustées chez l'Homme à partir du modèle PBPK de Chiu and Ginsberg (2011). La $BMC_{10\%HED}$ est alors de 2,9 et la $BMC_{10\%L_{95\%HED}}$ de 2,1 mg/kg^{0,75}.

Pour le calcul de la BMC, le modèle théorique retenu est un modèle multistage à un degré, car c'est le modèle traditionnellement utilisé par l'EPA pour les effets cancer, lorsque les modes d'action ne justifient pas l'utilisation d'un autre modèle. L'utilisation de degrés plus élevés n'améliore pas la qualité de l'ajustement de la courbe modélisée aux données expérimentales. L'adéquation visuelle du modèle aux données est mauvaise notamment du fait de la non monotonie signalée, car le modèle est monotone. Cependant, ce cas est assez fréquemment rencontré. La valeur de la BMCL est de l'ordre de grandeur de la première dose testée et n'entraîne donc pas de critique particulière. En outre le rapport BMC/BMCL est de 1,4 (<5) ce qui donne à penser que les incertitudes sur les manipulations sont relativement faibles.

Les experts de l'Anses considèrent donc que d'un strict point de vue calculatoire la BMCL fournie par l'US EPA est de bonne qualité, et remplit les conditions d'application de cette théorie. Elle a été critiquée par le NRC et les réponses de l'US EPA sont acceptables.

Le modèle PBPK de Chiu et Ginsberg a été publié par l'US EPA en 2011 suite aux recommandations émises par le NRC en 2010. Ce modèle s'appuie sur les modèles construits antérieurement, dont ceux sur le trichloréthylène. Ce nouveau modèle porte à la fois sur les rongeurs (rats, souris) mais aussi sur l'Homme. Il prend en compte une exposition au PCE orale et par inhalation. Les mesures de doses internes prédites par le modèle sont : i) l'AUC sanguine (Area under the plasma concentration time curve ou Aire sous la courbe) du PCE, ii) le taux

¹ Les experts indiquent toutefois que les carcinomes hépatiques seuls auraient permis d'aboutir à un résultat similaire.

d'oxydation hépatique et l'AUC du TCA et iii) le taux de conjugaison au GSH au niveau du rein. Les 2 premières mesures de doses internes sont considérés plus fiables. Les 2 principales voies métaboliques (oxydation hépatique, rénale et pulmonaire et conjugaison au GSH au niveau hépatique et rénal) ont bien été prises en compte. La cinétique du TCA issue de la voie d'oxydation a également été modélisée à l'aide d'un second modèle PBPK ainsi que l'excrétion urinaire de l'acide dichloroacétique et du N-acétyl trichlorovinyl cystéine. Les paramètres initiaux (coefficients de partage sang/tissus, constantes enzymatiques...) ont été renseignés à partir de données expérimentales *in vitro*, chaque fois que cela était possible. Deux jeux de données expérimentales *in vivo* ont été utilisés: l'un pour calibrer le modèle, l'autre pour le valider.

Les principaux enseignements de ce modèle concernent l'influence des voies métaboliques sur l'interprétation des résultats. Ainsi, chez l'Homme, l'importance de la voie de conjugaison au GSH n'est pas connue et un facteur de 3000 existe entre les estimations obtenues à l'issue des différents essais statistiques lors de l'optimisation du modèle. L'US EPA considère que ce modèle permet toutefois de réconcilier les résultats disparates prédits par les modèles antérieurs en termes de métabolisme. En effet, les modèles qui considéraient uniquement le métabolisme oxydatif concluait à une faible métabolisation chez l'Homme alors que ceux qui concluait en faveur d'une métabolisation importance du PCE chez l'Homme prenait en compte directement ou indirectement la conjugaison au GSH. L'US EPA précise cependant que l'hypothèse d'une conjugaison élevée au GSH chez l'Homme reste empreinte d'un fort degré d'incertitude. Des données de concentrations des conjugués au GSH chez l'Homme permettraient de réduire ces incertitudes.

Les experts du GT VTR considèrent donc que le modèle de Chiu et Ginsberg (2011) peut ainsi être utilisé pour les extrapolations voie à voie et pour extrapoler de l'animal à l'Homme.

2.4.5 Calcul de la VTR

A partir de $BMC_{10\%L_{95\% HED}}$ de $2,06 \text{ mg/kg}^{0,75}/j$, le calcul de la pente ou excès de risque unitaire se calcule suivant la formule :

$$\text{Pente} = \text{BMR}/\text{BMC}_{10\%L_{95\% HED}}$$

Pour un BMR (extra risk) de 10%, cela revient à un excès de risque unitaire de $0,1/2,06$ soit $0,00485$ arrondi à **0,0049 / unité de dose interne (mg/m^3)⁻¹**. Cet excès de risque exprimé par unité de dose interne est ensuite converti à l'aide du modèle PB-PK (Chiu et Ginsberg, 2011) en excès de risque unitaire exprimé par ppm ou $\mu\text{g.m}^{-3}$ soit :

Tableau 4 : VTR chronique sans seuil proposées par l'US EPA (2012)

Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur VTR
Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles JISA, 1993	Calcul d'une BMC _{10L95} Modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011)	$2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ $1,8 \cdot 10^{-3} (\text{ppm})^{-1}$ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : $10^{-4} : 400 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ $10^{-5} : 40 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ $10^{-6} : 4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$

Les experts du GT VTR retiennent la VTR sans seuil proposée par l'US EPA pour les effets cancérogènes par inhalation.

2.4.6 Mise en perspective

Le tableau suivant recense les différentes VTR et valeurs guides (VG) par inhalation sans seuil pour des effets cancérogènes. La description détaillée de ces valeurs figurent dans le rapport « Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – tétrachloroéthylène » (Afsset, 2009).

Tableau 5 : VTR sans seuil par inhalation existantes

Organisme	Effet critique et études sources	Méthode de construction	Valeur VTR
OEHHA (2002)	Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles (NTP, 1986)	Modèle linéaire multi-étapes L'unité de risque est exprimée en tenant compte des volumes respiratoires et du poids corporel.	$\text{ERU}_i = 5,9 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$
US EPA (2012)	Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles Crj:BDF1 (JISA, 1993)	Modèle multi-stage avec une extrapolation linéaire depuis le POD (BMCL10), puis transposition à l'Homme avec un modèle PBPK (Chiu and Ginsberg, 2011).	$\text{ERU}_i = 2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$

Les experts du GT VTR sont informés d'une évaluation en cours par Santé Canada sur la VTR du perchloroéthylène.

3 Conclusions de l'expertise collective

Les experts du GT VTR retiennent la VTR sans seuil proposée par l'US EPA pour les effets cancérigènes par inhalation en se fondant sur des critères d'explicitation de la démarche et aussi sur le choix de l'effet, de l'étude clé, de la dose critique et le calcul de l'excès de risque unitaire.

Les experts observent cependant que des incertitudes subsistent, notamment concernant le mode d'action cancérigène du PCE au niveau hépatique, l'extrapolation à l'Homme des tumeurs du foie observées chez la souris, la part chez l'Homme de la voie métabolique de conjugaison au GSH. Les experts soulignent également que l'ensemble des données de l'étude clé n'est pas disponible.

Ainsi, en raison de ces incertitudes, le GT VTR recommande de revoir ces conclusions en fonction des résultats des évaluations en cours (notamment après publication du rapport Santé Canada).

Le GT VTR a attribué un niveau confiance global moyen/faible à la VTR sans seuil proposée par l'US EPA :

- Choix de l'effet critique et hypothèse de construction sans seuil : moyen/faible (cf. chapitres 2.4.1 et 2.4.2)
- Choix de l'étude clé : moyen/faible (cf. chapitre 2.4.3)
- Choix de la dose critique et construction de la VTR : moyen/fort (cf. chapitre 2.4.4 et 2.4.5)

Par ailleurs, le GT a souhaité indiquer que cette valeur finale est certainement très protectrice.

La VTR sans seuil pour les effets cancérigènes par inhalation ainsi proposée à l'issue de l'expertise est :

- Perchloroéthylène (CAS 127-18-4) -		
Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur VTR
Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles JISA, 1993	Calcul d'une $BMC_{10L_{95}}$ Modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011)	$2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ $1,8 \cdot 10^{-3} (\text{ppm})^{-1}$ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : 10^{-4} : $400 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 10^{-5} : $40 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ 10^{-6} : $4 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$

Les experts ne retiennent pas la VTR à seuil de l'US EPA pour les effets chroniques par inhalation.

Date de validation du rapport d'expertise collective :

- par le groupe de travail : 25 janvier 2013
- par le comité d'experts spécialisé : 21 février 2013

Signatures :

Maisons-Alfort, le ,

Maisons-Alfort, le ,

Au nom des experts du GT
« Valeurs toxicologiques de référence II »,

Au nom des experts du CES
« Évaluation des risques liés aux substances
chimiques »,

M Lafon

Le président du GT

M Guerbet

Le président du CES

4 Bibliographie

- Afsset (2009) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur – Tétrachloroéthylène. Rapport d'expertise collective. Septembre 2009 (Afsset, Maisons-Alfort) 104p.
- Afsset (2010) Valeurs Toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de valeurs toxicologiques de référence. Guide méthodologique. Février 2010 (Afsset, Maisons-Alfort) 37p.
- Anses (2010) Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Le perchloroéthylène. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Octobre 2010 (Anses, Maisons-Alfort) 59p.
- Cavalleri A, Gobba F, Paltrinieri M, Fantuzzi G, Righi E, Aggazzotti G. (1994) Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett*. 1994 Sep 26;179(1-2):162-6.
- Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (1995) IARC monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 63. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. (Lyon, CIRC) 551p.
- Chiu WA, Ginsberg GL. (2011) Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 Jun 15;253(3):203-34.
- Echeverria D, White RF, Sampaio C. (1995). A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med*. 1995 Jun;37(6):667-80.
- Gobba F, Righi E, Fantuzzi G, Predieri G, Cavazzuti L, Aggazzotti G. (1998). Two-year evolution of perchloroethylene-induced color-vision loss. *Arch Environ Health*. 1998 May-Jun;53(3):196-8.
- Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. (2012) Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1192-3.
- Institut National de Recherche et Sécurité (INRS) (2012) – Tétrachloroéthylène - Fiche Toxicologique FT 29. Edition 2012. (INRS, Paris) 11p.
- Japan Industrial Safety association (JISA) (1993) Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice, Data No 3-1, March 31, 1993: 52 p.
- Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu QS, Ikeda M. (1992) Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene ortetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(2):113-7.
- National Research Council (NRC) (2010). Review of the Environmental Protection Agency's draft IRIS assessment of tetrachloroethylene. (Washington DC, National Academies Press) 186p.
- National Cancer Institute (NCI) (1977) Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. (NCI-CGTR-13; DHEW Publication No. (NIH) 77-813). (Bethesda Md, National Institutes of Health) 99p. (disponible le 11 mars 2012 sur http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr013.pdf)
- NTP (National Toxicology Program) (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS no. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). (NTP TR 311). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. 197p. (disponible le 11 mars 2012 sur http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr311.pdf)
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2010) WHO guidelines for indoor air quality : Selected pollutants. (Copenhague, Danemark, WHO) 484p. (disponible le 1 mars 2013 sur http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf)

- Sasso AF, Schlosser PM, Kedderis GL, Genter MB, Snawder JE, Li Z, Rieth S, Lipscomb JC. (2013) Application of an updated physiologically based pharmacokinetic model for chloroform to evaluate CYP2E1-mediated renal toxicity in rats and mice. *Toxicol Sci.* 2013 Feb;131(2):360-74.
- Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, House DE, Aldous KM, Force MS, Langguth K, Prohonic EJ, Parker JC. (2002) Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect.* 2002 Jul;110(7):655-64.
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2008). Toxicological review of tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-7). Draft. In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS).
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2012) Toxicological review of tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-7). In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). February 2012 (Washington DC, US EPA) 1077p. (disponible le 11 mars 2012 sur <http://www.epa.gov/iris/subst/0106.htm>)

ANNEXES

Annexe 1 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts

Cette partie présente les liens déclarés par les experts dans le cadre de leur déclaration publique d'intérêt et précise d'une part comment ces liens ont été analysés par rapport au domaine sur lequel porte la saisine et d'autre part la manière dont ils ont été gérés, eu égard à un risque potentiel de conflit d'intérêts.

Les déclarations publiques d'intérêts sont mises à jour par les experts à chaque changement de situation.

Au cours des expertises, les liens d'intérêts sont réexaminés au vu de l'ordre du jour au début de chaque réunion.

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

- 1.1. Activité principale exercée actuellement
- 1.2. Activités exercées à titre principal au cours des 5 dernières années
- 2.1. Activités exercées à titre secondaires : participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétences, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.2. Activités exercées à titre secondaires : activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.3. Activités exercées à titre secondaires : participation à des travaux scientifiques pour des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.4. Activités exercées à titre secondaires : rédaction d'articles, interventions dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.5. Activités exercées à titre secondaires : inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 3. Activités dirigées par l'expert et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

4. Participations financières de l'expert dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
5. Proches parents de l'expert salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
6. Autres liens d'intérêts (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

POUR LE COMITE D'EXPERT SPECIALISE

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	<i>Rubrique de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	

BELZUNCES	Luc 1.1 INRA : directeur de recherche, Laboratoire de Toxicologie (depuis 1985) 1.2 Université d'Avignon : Enseignant vacataire (depuis 1998) Université d'Angers : Enseignant vacataire (depuis 2004) Université Aix-Marseille : Enseignant vacataire (depuis 2000) Centre Agronomique de Chania, Crête : Enseignant vacataire (2005 à 2011) 2.1 AFSSAPS : expert au sein du groupe de travail Biocides (2009 à 2011) puis président (2011 à 2012) (rémunération personnelle) CRITT PACA : Référent Pesticides de la commission Sécurité Alimentaire (2009 à 2012) (aucune rémunération) 2.2 Union nationale de l'apiculture française : consultant ponctuel (2011) (rémunération personnelle) Agoodforgood : Consultance (08-09/09/2011) (rémunération personnelle)	24 octobre 2012
------------------	---	-----------------

Analyse Anses :	<p>2.4 Diverses associations apicoles, agricoles et environnementales (Permanent) (rémunération personnelle)</p> <p>6 Association Terre d'Abeilles : Bourse de thèse (Sujet de la thèse : Amélioration des procédures d'évaluation du risque pesticides pour les abeilles) (10/2011 à 10/2014)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
BOURGEOIS	<p>Damien</p> <p>1 CNRS : chercheur (depuis 2006)</p> <p>5 Expansia PCAS Maintenance Service Environnement</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	10 octobre 2012
CASSIER-CHAUVAT	<p>Corinne</p> <p>1 CNRS : Directeur de recherche (depuis 1983)</p> <p>2.3 C Nano IDF : Etude sur les effets des nanoparticules d'oxyde de métaux sur des bactéries de l'environnement (TIO₂, CeO₄) (2009 à 2012) (aucune rémunération) CEA : effets des nanoparticules sur des bactéries de l'environnement (TIO₂, CeO₄) (2012 à 2014) (aucune rémunération)</p> <p>2.4 Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération) Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	23 octobre 2012
CHEVALIER	<p>Anne</p> <p>1.1 InVS : épidémiologiste (2005 à 2011)</p> <p>2.3 InVS : investigateur coordonnateur (formaldéhyde, amiante, maladies professionnelles) (aucune rémunération) EDF-GDF : investigateur principal (santé mentales des</p>	23 octobre 2012

	salariés de l'accueil clientèle) (aucune rémunération)	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
EMPEREUR-BISSONNET	Pascal	12 octobre 2012
	<p>1.1 InVS : responsable d'unité (depuis 2003)</p> <p>2.1 Société française de santé environnement : administrateur (de 2009 à 2011) (aucune rémunération)</p> <p>5 Laboratoire Servier</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
ENRIQUEZ	Brigitte	26 octobre 2012
	<p>1.1 et 1.2 Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979) Gérant société EURL (depuis 2011)</p> <p>2.1 Examen professionnel d'ingénieur de recherche hors classe : membre extérieur de jury (2011) (rémunération personnelle) Commission scientifique spécialisée ANSES-Instance d'évaluation des chercheurs : avis sur l'avancement au grade de recherche de 1^{ère} classe au titre de l'année 2010 et avis sur le détachement d'un ingénieur de recherche hors classe dans le corps des directeurs de recherche : membre extérieur du jury (2011) (rémunération personnelle) Concours de directeur de recherche de 2^{ème} classe : membre extérieur du jury (2011) (aucune rémunération) évaluation de l'activité 2009-2010 des charges de recherche de 1^{ère} classe : membre extérieur du jury (2012) (rémunération personnelle) Membre élu de la Commission de Pharmacovigilance vétérinaire (deux nominations) (2002 à 2009) (aucune rémunération)</p> <p>2.2 Tribunal de Grande instance de Mendes : Expertise "résidus" de médicaments vétérinaires dans les poissons dans le cadre d'un jugement d'une société d'aquaculture (2012) (rémunération personnelle) Laboratoire Pfizer : Conférences sur l'Antibiothérapie</p>	

Analyse Anses :	raisonnée (rémunération personnelle) (2010) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
GUENOT	<p>Dominique</p> <p>1.1 CNRS : chargée de recherche (depuis 1986)</p> <p>2.3 CHU de Strasbourg : essai clinique de phase I (RAPIRI) – étude multicentrique (aucune rémunération) (2010 à 2012)</p> <p>2.4 Annual meeting of the European Cancer center (EuCC) : congrès à Strasbourg (2007) et congrès à Bâle, Suisse (2008) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération) American association of cancer research (AACR) : congrès à Boston, USA (2007), congrès à Cambridge, USA (2007) et congrès à Denver, USA (2009) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération) Club des cellules digestives : congrès (2007, 2008, 2010) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération) EACR : congrès à Lyon (2008), Oslo, Suède (2010) et à Stockholm, Suède (2011) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération) EORTC-AACR-NCI : congrès à Genève, suisse (2008)</p> <p>3 Merck Serono : équipe de recherche (2012)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	23 octobre 2012
GUERBET	<p>Michel</p> <p>1.1 Université de Rouen : professeur (depuis 1988)</p> <p>2.2 ANSM : expert au sein du groupe préclinique et au sein de la commission d'AMM des médicaments (depuis 2006) (Aucune rémunération) INERIS : expert au sein du groupe de travail Normes Qualité environnementale (depuis 2009) (Aucune rémunération) HCSP : expert au sein du groupe de travail Thanatopraxie (Aucune rémunération)</p> <p>2.4 ARC pharma : évaluation du risque environnemental des médicaments (2009) (Aucune rémunération, non</p>	22 octobre 2012

	<p>prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Rencontres de pharmacologie clinique : impact des médicaments sur l'environnement (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>ARET : toxicité du plomb et conséquences en évaluation et gestion des risques (2012) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
HUYNH	<p>Cong Khanh</p> <p>1.1 et 1.2</p> <p>Institut universitaire Romand de Santé au travail (IST) : chimiste (depuis 1978)</p> <p>2.2</p> <p>ERTEC (filiale suisse de Colas) : formation pour les analyses des HAP dans le bitume par GC-MS donnant lieu au versement à l'IRST (2012)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	22 octobre 2012
LAFON	<p>Dominique</p> <p>1.1</p> <p>INRS : chargé de mission (depuis 2000)</p> <p>Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995)</p> <p>Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique (depuis 1992)</p> <p>Analyse Anses : 2.2</p> <p>AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010 à 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	22 octobre 2012
LAGADIC-GOSSMANN	<p>Dominique</p> <p>1.1</p> <p>CNRS : directrice de recherche 2^{ème} classe (depuis 1992)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	23 octobre 2012
LAUBY-SECRETAN	<p>Béatrice</p> <p>1.1</p> <p>IARC-OMS : Salariée (depuis 2002)</p> <p>2.4</p>	22 octobre 2012

	<p>Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (Aucune rémunération, prise en charge des frais de transport)</p> <p>Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de transport)</p>	
<p>Analyse Anses :</p>	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>LAUDET</p>	<p>Annie</p>	<p>07 novembre 2012</p>
<p>Analyse Anses :</p>	<p>Aucun lien déclaré</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>MÉNÉTRIER</p>	<p>Florence</p> <p>1.1 et 1.2</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>Analyse Anses :</p>	<p>Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives : Chef de projet dans l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2002 – 2007) et responsable de l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2008 - 2016)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>MICHIELS</p>	<p>Fabrice</p> <p>1.1</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>Analyse Anses :</p>	<p>Ministère de la défense : médecin de prévention (depuis 1987)</p> <p>2.3</p> <p>ASSTV 86 - étude monocentrique : investigateur coordonnateur (2011 à 2012) (Rémunération personnelle)</p> <p>2.4</p> <p>Société d'hygiène et de médecine du travail dans les armées et industries d'armement (SHMTAIA) : médecin et ergonome : action pluridisciplinaire, exemple de la prévention des RPS à Toulouse (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : apport de la biométrie à l'évaluation des effets néphrotoxiques chez des salariés exposés au cadmium (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>INRS : international symposium about mixed exposure à Nancy (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p>	

	<p>SHMTAIA : environnement physique et chimique au travail à Paris (2011) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : congrès national de médecine et santé au travail à Toulouse (2010) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : Age, travail, handicap à Metz (2009) (aucune rémunération)</p> <p>APMT-BTP : journées nationales de santé au travail du BTP à Blois (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement) (2009)</p> <p>SHMTAIA : appareil cardio-respiratoire et travail à Lille (2008) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>6</p> <p>Université de Bretagne occidentale : enseignement sur les risques liés au soudage (2010-2011)</p> <p>Université à l'Université de Rennes : enseignements sur les risques liés au soudage (2012)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>PRAT</p>	<p>Odette</p> <p>1.1</p> <p>CEA /DSV : chercheur (depuis 2000)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>18 octobre 2012</p>
<p>SCHROEDER</p>	<p>Henri</p> <p>1.1</p> <p>Université de Lorraine : enseignant chercheur (depuis 1999)</p> <p>2.1</p> <p>Société française de toxicologie : membre (depuis 10/2009) (aucune rémunération)</p> <p>Association pour la recherche en toxicologie : membre (depuis 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Club de neurologie de l'environnement : membre du bureau (depuis 2009) (aucune rémunération)</p> <p>Société des neurosciences : membre (depuis 1992) (aucune rémunération)</p> <p>Société cerveau et maladies cérébro-vasculaires : membre (depuis 2007) et président (depuis 2012) (aucune rémunération)</p> <p>2.3</p>	<p>06 décembre 2012</p>

Galactis Pharma - étude monocentrique sur les effets comportementaux de l'administration aigue de peptides d'origine alimentaire : investigateur principal (2011 à 2012) (rémunération au laboratoire de recherche)

2.4

Eurotox : congrès à Rhodes (2008) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

HENVI : International Workshop - Frontiers in environmental health : (2008 et 2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Réunion du Club de Neurologie de l'Environnement à Sarreguemines (2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Société Française de Toxicologie : Congrès annuel à Nancy (2009 et 2010) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

IUTOX : congrès à Barcelone (2010) (aucune rémunération, (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement))

Journées du réseau Français de Métabolomique et Fluxomique à Paris (2011) (aucune rémunération)

Colloque de l'ARET (2011 et 2012) (aucune rémunération)

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

POUR LE GROUPE DE TRAVAIL

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	Rubrique de la DPI Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	
EL GHISSASSI	Fatiha 1.1 CIRC : professionnelle scientifique (depuis 2002) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	21 novembre 2012
FALCY	Michel 1.1	6 novembre 2012

	<p>INRS : Adjoint au chef de département Etude et assistance médicale (depuis 1980) AMET : Médecin du travail (depuis 1992)</p> <p>2.2</p> <p>Ministère de l'environnement : représentant de l'INRS à la Commission des produits chimiques et biocides (rémunération versée à l'INRS) (en cours) Ministère de la Défense : représentant de l'INRS à l'Observatoire de la santé des vétérans (rémunération versée à l'INRS) (en cours)</p> <p>Analyse Anses : ANSM : expert au groupe de travail Ingrédients cosmétiques (rémunération versée à l'INRS) (depuis 2011)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>KAIRO</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Cécile</p> <p>1.1</p> <p>InVS : chargée de projets scientifiques (depuis 2004)</p> <p>2.2</p> <p>Anses : GT VTR 1 (rémunération versé au déclarant) (2008-2011)</p> <p>6</p> <p>Membre de la SFSE (depuis 2011)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>30 novembre 2012</p>
<p>LAFON</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Dominique</p> <p>1.1</p> <p>INRS : chargé de mission (depuis 2000) Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995) Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique (depuis 1992)</p> <p>2.2</p> <p>AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010 à 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>LE HEGARAT</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Ludovic</p> <p>1.1</p> <p>ANSES : Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants au laboratoire de Fougères (depuis 2008)</p> <p>2.2</p> <p>AFSSAPS : Expert Toxicologue au GT substances</p>	<p>20 décembre 2012</p>

<p>Analyse Anses :</p>	<p>(rémunération versée au déclarant) (depuis 2010) AFSSAPS : experts Toxicologue au CES Produits de tatouage (aucune rémunération) (depuis 2010) 2.4 EEMS : IWGT Workshop sur les tests de génotoxicité : Place des cellules HepaRG en toxicologie génétique (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (août 2009) SFTG : forum annuel : Place des cellules HepaRG en toxicologie génétique (prise en charge des frais de transport) (juin 2009) Workshop HepaRG : Etude de la sensibilité et la spécificité des cellules HepaRG (aucune rémunération, pas de prise en charge des frais de transport) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>Analyse Anses :</p>	<p>LEBLANC Bernard 1.1 Novosafe : gérant (depuis 2009) 1.2 Pfizer PGRD : Head, Development and Regulatory Strategy Europe, Drug Safety (1984-2009) 4 Novosafe : 60% du capital Pfizer : actions 5 Novosafe Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>6 décembre 2012</p>
<p>Analyse Anses :</p>	<p>MEEK Bette 1.1 Centre McLaughlin, Université d'Ottawa : Directrice Adjoint Evaluation de risques des produits chimiques (depuis 2010) 1.2 Santé Canada (2007 à 2010) : échange avec l'Université d'Ottawa Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>31 décembre 2012</p>
<p>Analyse Anses :</p>	<p>MULLOT Jean-Ulrich 1.1 Service de Santé des Armées : pharmacien militaire (depuis 1992) 2.2</p>	<p>23 novembre 2012</p>

InVS : membre du conseil scientifique de l'étude « Biosurveillance » (aucune rémunération) (depuis 2011)

Contrat de baie « Rade de Toulon » : membre du conseil scientifique (aucune rémunération) (depuis 2011)

CSTB : membre du conseil scientifique pour l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (aucune rémunération) (depuis 2011)

Primequal/Predit : membre du conseil scientifique (aucune rémunération) (depuis 2009)

6

Représentant français dans un groupe de travail OTAN en rapport avec les risques NRBC - Activité en relation avec mon activité principale (aucune rémunération ou indemnités, défraiement transport/logement uniquement) (depuis 2011)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

OULD-ELKHIM

Mostafa

16 janvier 2013

1.1

ANSM : Toxicologue (depuis 2009)

Université de Créteil : enseignements (depuis 2002)

1.2

Afssa : Toxicologue (1995 – 2009)

2.1

ANSES - GT VTR II : Expert Toxicologue (aucune rémunération)

Commission européenne – GT nanomatériaux dans les produits cosmétiques : expert toxicologue (aucune rémunération)

Ministère de l'environnement – Commission des produits chimiques et biocides (2009 – 2012) (aucune rémunération)

3

Bourse pour une thésarde – ambassade de France au Cambodge (2009 - 2011)

5

Sanofi-Aventis

Analyse Anses :

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

ROUDOT

Alain-Claude

04 décembre 2012

Analyse Anses :	1.1	Université de Bretagne occidentale : enseignant chercheur, directeur de laboratoire (depuis 1993)
	2.2	Afsset, Afssa, Afssaps, ANSES : expert (rémunération versée au déclarant) (depuis 2007)
	2.3	Tetrahedron : évaluation de l'exposition (ergothionéine) (rémunération versée au laboratoire universitaire) (2012)
	2.4	Société Française de Toxicologie : la benchmark dose (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (11/2010)
	6	Eurotox : organisateur symposium (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (08/2011)
	6	Programme de recherche européen 7 ^e PCRD : échantillonnage en sécurité alimentaire (08/2009-07/2013)
Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
TOSSA	Mohamed Paul	21 décembre 2012
Analyse Anses :	1.1	EDF SA : médecin toxicologue – évaluateur de risques sanitaires (depuis 2012)
	1.2	CHU de Nancy : médecin toxicologue (2005 à 2012)
	<i>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</i>	
VINARDELL	Maria Pilar	20 décembre 2012
Analyse Anses :	1.1	Université de Barcelone : professeur, directeur du département de physiologie (depuis 1998)
	2.2	Commission Européenne DG Sanco : expert au Scientific Committee on Consumer Safety (avril 2009 à février 2013)
	<i>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</i>	

Notes





Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr