

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 avril 2024

AVIS révisé¹ **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'élaboration de VTR par voie respiratoire pour le perchloroéthylène
(CAS n°127-18-4)

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 a été saisie le 18 mars 2016 par la Direction générale de la santé pour proposer des VTR par inhalation aiguë, subchronique et chroniques (à seuil et sans seuil) pour le trichloroéthylène, le perchloroéthylène, l'ammoniac et 4 chloroanilines. Cet avis n'a trait qu'aux propositions de VTR pour le perchloroéthylène.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre des évaluations de risques réalisées dans le traitement des dossiers relatifs aux installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ou à la gestion des sites et sols pollués, les Agences régionales de santé (ARS) ou les bureaux d'étude adressent à la DGS des questions relatives au choix des VTR de certaines substances. Ce choix s'effectue au regard de la note d'information N° DGS/EA1/DGPR/2014/307 du 31 octobre 2014 relative aux modalités de sélection des substances chimiques et de choix des VTR pour mener les évaluations des risques sanitaires dans le cadre des études d'impact et de la gestion des sites et sols pollués. Dans cette note, l'Anses a été désignée comme agence d'expertise pour le choix et la construction des VTR.

¹ Annule et remplace l'avis du 17 juillet 2018, cf. suivi des révisions en Annexe 1.

Pour certaines substances, telles que le perchloroéthylène (PCE), la recommandation de l'Anses était de retenir l'excès de risque par inhalation élaboré par l'US EPA (correspondant à une VTR sans seuil) (Anses, 2013). L'Anses a ainsi été saisie pour proposer pour ces substances des VTR (à seuil et sans seuil) par inhalation correspondant à une durée d'exposition aiguë, subchronique et chronique.

Une VTR est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et le risque d'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2015a).

En pratique, la construction de VTR comprend les étapes suivantes :

- recenser et analyser les données de toxicité disponibles, sur la base d'études épidémiologiques et/ou expérimentales ;
- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance,
- choisir une étude clé de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- définir une dose critique chez l'Homme ou l'animal à partir de cette étude, éventuellement dans le cas d'une dose critique obtenue chez l'animal, ajuster cette dose à l'Homme ;
- pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude à cette dose critique de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population concernée ;
- pour une VTR sans seuil, réaliser une extrapolation linéaire à l'origine afin de déterminer un excès de risque unitaire.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

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 comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (appelé ci-après CES « Substances »). Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre mai 2016 et novembre 2016. Ils ont été adoptés par le CES « Substances » réuni le 23 février 2017.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Synthèse des effets sur la santé

3.1.1. Effets aigus

Plusieurs études d'exposition contrôlée au PCE chez l'Homme ont montré que les principaux effets observés étaient l'irritation des yeux et du système respiratoire, une perte de la coordination ainsi que d'autres effets sur le système nerveux central : céphalée, somnolence. Chez l'Homme comme chez l'animal, parmi les effets neurologiques étudiés, les troubles de la vision des couleurs sont les effets qui surviennent aux plus faibles niveaux d'exposition au PCE.

3.1.2. Effets chroniques non cancérogènes

L'exposition humaine au PCE induit des effets rénaux, hépatiques et du système nerveux central. Après une exposition répétée par inhalation, au niveau rénal, des lésions tubulaires modérées sont rapportées. Les effets hépatiques observés sont : une induction enzymatique avec une augmentation des gamma-glutamyl transférase ou des anomalies de structure à l'échographie (anomalies moyennes à modérées de structure du parenchyme hépatique). Enfin, l'atteinte du système nerveux central inclut des troubles de la mémoire, une augmentation du temps de réponse, et une perte de la vision des couleurs. Les effets neurologiques sont ceux qui surviennent aux plus faibles niveaux d'exposition au PCE.

3.1.3. Effets cancérogènes-génotoxicité

En 1994, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) avait classé le PCE dans le groupe 2A (« cancérogène probable pour l'Homme ») en se fondant sur des preuves limitées chez l'Homme et des preuves suffisantes chez l'animal :

- 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 ;
- des études épidémiologiques (principalement 5 études de cohortes) ont montré une association positive entre l'exposition au PCE et le risque d'apparition 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.

Lors de la réévaluation des agents chlorés en octobre 2012, le CIRC a maintenu le classement du PCE dans le groupe 2A. Ainsi, en s'appuyant sur des nouvelles études (dont 3 études de cohortes et 11 études cas-témoins), 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-Hodgkiniens, les preuves épidémiologiques ont été considérées comme insuffisantes.

L'ATSDR (1997), le DECOS (2003) et l'EU-DRAR (2008) ont réalisé une analyse critique extensive de la littérature sur les effets génotoxiques *in vitro* et *in vivo* : la majorité des études *in vivo* et *in vivo* portant sur la génotoxicité du PCE donnent des résultats négatifs.

Dans le rapport de l'Anses intitulé « l'Analyse des valeurs toxicologiques de référence par inhalation de l'US EPA 2012 pour le perchloroéthylène », les experts du CES avait conclu que les données ne permettaient pas de se prononcer sur l'existence ou non d'un seuil pour l'induction de cancers. En l'état des connaissances et compte tenu de la méthodologie de construction des VTR pour des effets cancérigènes, le groupe de travail suggérait de considérer, par défaut, le PCE comme une **substance potentiellement cancérigène avec un mécanisme d'action sans seuil** (Anses 2013a). Depuis, aucune nouvelle donnée n'a conduit à revenir sur ces conclusions.

3.2. Elaboration/ choix des VTR par inhalation

3.2.1. VTR aiguë par inhalation

- Choix de l'effet critique

Parmi les effets aigus du PCE, le CES considère que la **neurotoxicité** est l'effet sanitaire le plus sensible. Parmi les effets neurologiques étudiés, les troubles de la vision des couleurs en particulier sont décrits comme les effets les plus sensibles, survenant aux plus faibles niveaux d'exposition au PCE.

- Analyse des VTR existantes

Parmi les VTR aiguës existantes (OEHHA, 2008 et ATSDR, 1997), l'Agence avait retenu en 2009 la valeur de l'ATSDR (2 ppm, soit 1,38 mg.m⁻³) pour la construction d'une VGAI. L'effet critique retenu était la neurotoxicité (Afsset, 2009). Cette valeur de l'ATSDR est en passe d'être remplacée par une nouvelle VTR de l'ATSDR mais celle-ci est toujours sous forme de rapport préliminaire et ne peut donc être utilisée.

L'OEHHA (2008) retient la neurotoxicité ainsi que les irritations du tractus respiratoires supérieures et des yeux comme effets critiques, à partir de l'étude de Stewart *et al.* (1970). En 2009, les experts du GT VGAI avaient alors estimé que l'étude source de Stewart *et al.* (1970) présentait une méthodologie et des résultats moins solides que l'étude d'Altmann *et al.* (1992) utilisée par l'ATSDR (Afsset, 2009). L'ajustement au temps proposé par l'OEHHA n'avait par ailleurs pas été jugé pertinent par les experts du GT VGAI.

Les experts du CES ont donc choisi de ne retenir aucune des VTR déjà existantes et construire une nouvelle VTR aiguë par inhalation.

- Choix de l'étude clé

Les experts du CES ont retenu l'étude d'Altmann *et al.* (1992) comme étude clé. Des volontaires masculins ont été soumis à une batterie de tests neurocomportementaux avant et après exposition au PCE afin d'estimer les performances et la coordination motrices, la concentration, la reconnaissance des formes, l'apprentissage et l'humeur.

- Choix de la concentration critique

Dans l'étude d'Altmann *et al.* (1992), 12 volontaires masculins ont été exposés à 10 ppm et 16 volontaires à 50 ppm de PCE pendant 4 jours, 4 h/jour. A 50 ppm, une augmentation significative du temps de latence des potentiels évoqués visuels (PEV) par rapport aux niveaux de base de pré-exposition a été notée ($p < 0,05$), ainsi que des déficits significatifs de performance dans la vigilance ($p = 0,04$) et dans la coordination yeux-main ($p = 0,05$), comparativement aux sujets exposés à 10 ppm de PCE pour lesquels aucun effet n'a été observé.

Les experts du CES ont retenu comme concentration critique une **NOAEC de 10 ppm, soit 69 mg.m⁻³**.

- Ajustement temporel

Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué :

$$\text{NOAEC}_{\text{ADJ}} = 10 \times 4/24 = 1,7 \text{ ppm, valeur arrondie à } 2 \text{ ppm, soit } 13,8 \text{ mg.m}^{-3}$$

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- variabilité inter-espèces (UF_A) : 1. Étude clé réalisée chez l'Homme,
- variabilité interindividuelle (UF_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible,
- utilisation d'une NOAEC ($UF_{B/L}$) : utilisation d'une NOAEC, donc la valeur de 1 est retenue,
- insuffisance des données (UF_D) : 1 car l'analyse bibliographique a révélé qu'il existait de nombreuses études sur le PCE.

Un facteur d'incertitude global de **10** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

- Proposition d'une VTR aiguë par inhalation

$$\text{VTR} = 1,38 \text{ mg.m}^{-3} \text{ (0,2 ppm)}$$

- Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur 4 critères : la nature et la qualité des données (niveau de confiance fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action

(niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance moyen).

3.3. VTR chronique par inhalation

- Choix de l'effet critique

Le CES considère, parmi les effets non cancérigènes du PCE, que la **neurotoxicité** est l'effet néfaste jugé le plus sensible. Parmi les effets neurologiques observés, les troubles de la vision des couleurs sont décrits comme les effets les plus sensibles, survenant aux plus faibles niveaux d'exposition.

- Analyse des VTR existantes

Parmi les VTR chroniques existantes (Santé Canada, 2015 ; US EPA, 2012 ; OMS, 2010 ; RIVM 2001 ; ATSDR, 1997 et OEHHA, 1991), le CES estime qu'aucune de ces valeurs ne peut être retenue en raison du choix de l'effet critique (effets pulmonaires jugés non pertinents) et/ou de l'application des facteurs d'incertitude non conforme à la méthodologie Anses (Anses, 2017). **Les experts du CES ont donc choisi de construire une nouvelle VTR chronique par inhalation.**

- Choix de l'étude clé

Les experts du CES retiennent l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) comme étude clé. Cette étude a porté sur 35 employés d'entreprises de nettoyage à sec et sur un groupe de 35 sujets témoins non exposés. Le test de discrimination des couleurs de Lanthony a été utilisé.

- Choix de la concentration critique

Dans l'étude de Cavalleri *et al.* (1994), la moyenne d'exposition globale était de 6,2 ppm, soit 41 mg.m⁻³ (7,3 ppm (50 mg.m⁻³) pour les 22 opérateurs et 4,8 ppm (33 mg.m⁻³) 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)². Cette augmentation n'est pas significative pour le sous-groupe des personnes affectées au repassage.

Les experts du CES ont retenu une **LOAEC de 50 mg.m⁻³ (7,3 ppm)**.

- Ajustement temporel

Pour tenir compte de la discontinuité de l'exposition, un ajustement temporel a été effectué:

$$LOAEC_{ADJ} = 50 \times [(8h/24h) \times (5j/7j)] = 11,9 \text{ mg.m}^{-3}, \text{ arrondi à } 12 \text{ mg.m}^{-3} (1,8 \text{ ppm})$$

² L'ICC est un indice qui permet de quantifier les erreurs dans le test de Lanthony. Il correspond au ratio entre le Total Colour Distance Score du patient et la valeur optimale du score basé sur la somme des distances mesurées entre les points du test de vision des couleurs. Une altération de la vision des couleurs se traduit par un ICC supérieur à 1.

- Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude suivants (Anses, 2017) :

- variabilité inter-espèces (UF_A) : 1. Étude clé réalisée chez l'Homme,
- variabilité interindividuelle (UF_H) : 10. Aucune donnée scientifique permettant de réduire la valeur par défaut n'étant disponible,
- utilisation d'une LOAEC ($UF_{B/L}$) : 3. Valeur retenue lors d'utilisation d'un LOAEL (Anses 2017)
- insuffisance des données (UF_D) : 1 car l'analyse bibliographique a révélé qu'il existait de nombreuses études sur le PCE.

Un facteur d'incertitude global de **30** est donc utilisé pour la construction de la VTR.

- Proposition de VTR chronique par inhalation

VTR = 0.4 mg.m⁻³, soit 0,06 ppm

- Niveau de confiance

Un niveau de confiance global **fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les 4 critères suivants : la nature et la qualité des données (niveau de confiance fort), le choix de l'effet critique et le mode d'action (niveau de confiance fort), le choix de l'étude clé (niveau de confiance fort) et le choix de la dose critique (niveau de confiance moyen).

3.4. VTR subchronique par inhalation

- Choix de l'effet critique

Le CES considère, parmi les effets non cancérigènes du PCE, que la **neurotoxicité** est l'effet sanitaire jugé le plus sensible. Parmi les effets neurologiques étudiés, les troubles de la vision des couleurs en particulier sont décrits comme les effets les plus sensibles, survenant pour les plus faibles niveaux d'exposition.

- Analyse des VTR existantes

Il n'existe pas de VTR subchroniques par inhalation. Les experts du CES ont donc choisi d'en construire une.

- Proposition de VTR subchronique

Les experts du CES retiennent comme VTR subchronique, la VTR chronique sur la base de l'étude de Cavalleri *et al.* (1994) avec comme effet critique, la diminution de la vision des couleurs. La concentration de PCE sanguin atteint un état d'équilibre après environ 2 semaines d'exposition continue et, par conséquent, une durée d'exposition plus longue ne génère *a priori* pas de concentration de PCE sanguin plus élevée.

VTR = 0,4 mg.m⁻³, soit 0,06 ppm

3.5. VTR sans seuil (effets cancérogènes)

En 2013, l'Anses avait retenu la VTR sans seuil proposée par l'US EPA pour les effets cancérogènes par inhalation (Anses, 2013b). Les connaissances disponibles ne permettant pas d'identifier de manière précise le mécanisme d'action du PCE dans l'apparition des tumeurs hépatiques, l'Anses avait considéré par défaut (Anses, 2012) un mécanisme d'action cancérogène sans seuil.

Cette VTR de $2,6.10^{-7}$ ($\mu\text{g.m}^{-3}$)⁻¹ était basée sur une étude animale (JISA, 2013) avec comme effet critique l'augmentation concentration dépendante des adénomes/carcinomes hépatocellulaires.

Aucune nouvelle VTR ou nouvelle étude ne remet en cause le choix fait par l'Anses en 2013.

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 « Substances » qui portent sur l'élaboration et le choix des valeurs toxicologiques de référence par inhalation pour le perchloroéthylène.

Tableau 1 : VTR à seuil proposées par l'Anses pour le perchloroéthylène

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	Valeur de la VTR
VTR aiguë			
Baisse des performances dans les tests de coordination et de vigilance <i>Altmann et al.</i> (1992)	NOAEC = 69 mg.m ⁻³ (10 ppm) <u>Ajustement temporel</u> NOAEC _{ADJ} = 13,8 mg.m ⁻³ (2 ppm)	10 UF _H = 10	VTR = 1,38 mg.m⁻³ Soit 0,2 ppm
			Niveau de confiance : fort
VTR subchronique			
Diminution de la vision des couleurs <i>Cavalleri et al.</i> (1994)	LOAEC = 50 mg.m ⁻³ (7,3 ppm) <u>Ajustement temporel</u> LOAEC _{ADJ} = 12 mg.m ⁻³ (1,8 ppm)	30 UF _H = 10 UF _L = 3	VTR = 0,4 mg.m⁻³ Soit 0,06 ppm
			Niveau de confiance : fort
VTR chronique			
Diminution de la vision des couleurs <i>Cavalleri et al.</i> (1994)	LOAEC = 50 mg.m ⁻³ (7,3 ppm) <u>Ajustement temporel</u> LOAEC _{ADJ} = 12 mg.m ⁻³ (1,8ppm)	30 UF _H = 10 UF _L = 3	VTR = 0,4 mg.m⁻³ Soit 0,06 ppm
			Niveau de confiance : fort

Tableau 2 : VTR sans seuil proposée par l'Anses pour le perchloroéthylène (US EPA, 2012)

Effet critique et étude source	Méthode de construction	Valeur de la VTR
Adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez des souris mâles JISA, 1993	Calcul d'une $BMC_{10\%L95\%} = 3,9.10^5 \mu\text{g.m}^{-3}$ Modèle PBPK (Chiu et Ginsberg, 2011)	$2,6.10^{-7} (\mu\text{g.m}^{-3})^{-1}$ $1,8.10^{-3} (\text{ppm})^{-1}$ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : $10^{-4} : 400 \mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-5} : 40 \mu\text{g.m}^{-3}$ $10^{-6} : 4 \mu\text{g.m}^{-3}$
		Niveau de confiance : moyen

Pr Benoit VALLET

MOTS-CLES

Valeur toxicologique de référence, inhalation, perchloroéthylène, tétrachloroéthylène, aiguë, subchronique, chronique, cancérigène, seuil, sans seuil

ANNEXE 1 : SUIVI DE L'ACTUALISATION DE L'AVIS

Date	Page(s)	Description de la modification
Mars 2024	3 et 4 (§3.1.2)	La classification du CIRC de 1994 a été corrigée.