

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Valeur toxicologique de référence du trichloroéthylène

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2013

Édition scientifique



Valeur toxicologique de référence du trichloroéthylène

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 µg.m ⁻³ VGAI long terme - effets non cancérogène : / VGAI long terme - effets cancérogènes : 2 µg.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 µg.m ⁻³ VGAI intermédiaire : / VGAI long terme - effets non cancérogène : 250 µg.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 (µg/m ³) ⁻¹ (400 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁴ , 40 µg.m ⁻³ pour un risque de 10 ⁻⁵ , 4 µg.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 de 2011 pour le trichloroéthylène
(N° CAS : 79-01-6)**

Saisine « 2012-SA-0140 »

RAPPORT
d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances
chimiques »**

Groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence II »

Janvier 2013

Mots clés

Trichloroéthylène, valeur toxicologique de référence, US EPA, inhalation

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

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 – URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

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

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	6
Liste des tableaux	7
Liste des tableaux	7
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	8
1.1 Contexte	8
1.2 Objet de la saisine	8
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	9
2 Analyse des VTR du trichloroéthylène proposées par l'US EPA	10
2.1 Méthode	10
2.2 Analyse de la VTR à seuil par inhalation de l'US EPA (RfC) pour les effets chroniques	10
2.2.1 Description de la méthode de construction.....	10
2.2.2 Analyse de la VTR	13
2.2.3 Mise en perspective	15
2.3 Analyse de la VTR sans seuil par inhalation de l'US EPA	16
2.3.1 Description de la méthode de construction.....	16
2.3.2 Analyse de la VTR	19
2.3.3 Mise en perspective	20
3 Conclusions de l'expertise collective	23
4 Bibliographie.....	23
ANNEXES	25
Annexe 1 : Liens mentionnés dans les déclarations publiques d'intérêts des experts	26
Notes	39

Sigles et abréviations

Afsset	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
BMC	Benchmark concentration
BMCL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMC à 95 %
BMR	Benchmark response
CES	Comité d'experts spécialisés
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer (= IARC : International Agency for Research on Cancer)
cRfC	RfC candidate
CT	Concentration tumorigène
ERU	Excès de Risque Unitaire
GD	Jour de gestation (= Gestation Day)
GSH	Glutathion
HEC	Human Equivalent Concentration
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
LMS	Modèle multi-étapes linéarisé
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
PB/PK	Pharmacocinétique/Pharmacodynamique
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
p-cRfC	cRfC provisoire
POD	Point de départ (= Point of departure)
RfC	Reference concentration
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national hollandais pour la santé publique et l'environnement)
SD	Sprague-Dawley
TCE	Trichloroéthylène
UE	Union Européenne
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
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
US EPA	United States Environmental Protection Agency (États-Unis)
VG	Valeur guide
VGAI	Valeur Guide de Qualité d'Air Intérieur
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau I : p-cRfC pour les effets critiques candidats.....	12
Tableau II : VTR à seuil par inhalation (US EPA, 2011).....	13
Tableau III : VTR chroniques à seuil existantes	15
Tableau IV : ERU candidats calculés à partir d'études de cancérogénèse chez le rongeur	16
Tableau V : Relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au TCE et l'apparition de cancer rénal (Charbotel <i>et al.</i> , 2009)	17
Tableau VI : Relation entre l'exposition au TCE et les cancers du rein (Charbotel <i>et al.</i> , 2009)	17
Tableau VII : Estimation de l'excès de risque pour l'incidence de cancer du rein pour différents niveaux d'exposition vie entière (modèle linéaire d'exposition cumulée) (US EPA, 2011)	18
Tableau VIII : Excès de risque unitaire	19
Tableau IX : VTR sans seuil existantes.....	21

Liste des tableaux

Figure 1 : Description du processus permettant de dériver la RfC.....	11
-----------------------------------------------------------------------	----

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 trichloroéthylène (TCE) est un solvant chloré principalement et historiquement employé pour le dégraissage et le nettoyage des métaux. Excellent solvant pour l'extraction des graisses, huiles, matières grasses, cires ou goudrons par exemple, il a également été utilisé dans l'industrie textile pour le nettoyage du coton, de la laine et dans la fabrication des adhésifs, des lubrifiants, des peintures et des vernis, ainsi que des pesticides. Le TCE est également utilisé comme intermédiaire de synthèse, par exemple dans la fabrication de produits pharmaceutiques, de retardateurs chimiques d'inflammation ou d'insecticides (Afsset, 2009).

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 de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$ pour les effets à seuil subchroniques et une VGAI long terme pour les effets chroniques cancérigènes ($20 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ correspondant à un excès de risque de 10^{-5} ; $2 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ correspondant à un excès de risque de 10^{-6}). Le CES « Évaluation des risques liés aux milieux aériens » avait toutefois recommandé de reconsidérer la possibilité de fixer une VGAI aigue et long terme pour les effets non cancérigènes, notamment en réalisant une analyse critique des valeurs guide (VG) et VTR dont les publications étaient attendues prochainement (Afsset, 2009).

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

Fin 2011, l'US EPA a proposé de nouvelles VTR à seuil et sans seuil protégeant des effets chroniques cancérigènes ou non, associés à une exposition par inhalation au TCE. Ces valeurs remplacent des VTR provisoires initialement proposées par l'US EPA en 2009 dans un rapport non finalisé mis en consultation sur le site internet (draft US EPA, 2009).

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 de l'US EPA.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » l'instruction de cette saisine, à savoir l'analyse des VTR du TCE, et en particulier celles récemment publiées par l'US EPA. L'Agence a également mandaté le groupe de travail « Valeurs Toxicologiques de référence 2 » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis au CES les 10 janvier et 21 février 2013 tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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) »

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

2.1 Méthode

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.

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

- recenser et analyser les données de toxicité 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 également sur le rapport du groupe de travail « Proposition de valeurs guide de qualité d'air intérieur – trichloroéthylène » publié en 2009 (Afsset, 2009) et sur le rapport du CES VLEP « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le trichloroéthylène (N° CAS : 79-01-6) » (rapport en consultation).

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

2.2.1 Description de la méthode de construction

En raison du nombre important d'effets associés à l'exposition au trichloroéthylène et de publications disponibles, l'US EPA a suivi une méthode de construction inédite, reposant sur un processus de screening (Figure 1) permettant d'identifier les effets les plus sensibles pour différents classes d'effet.

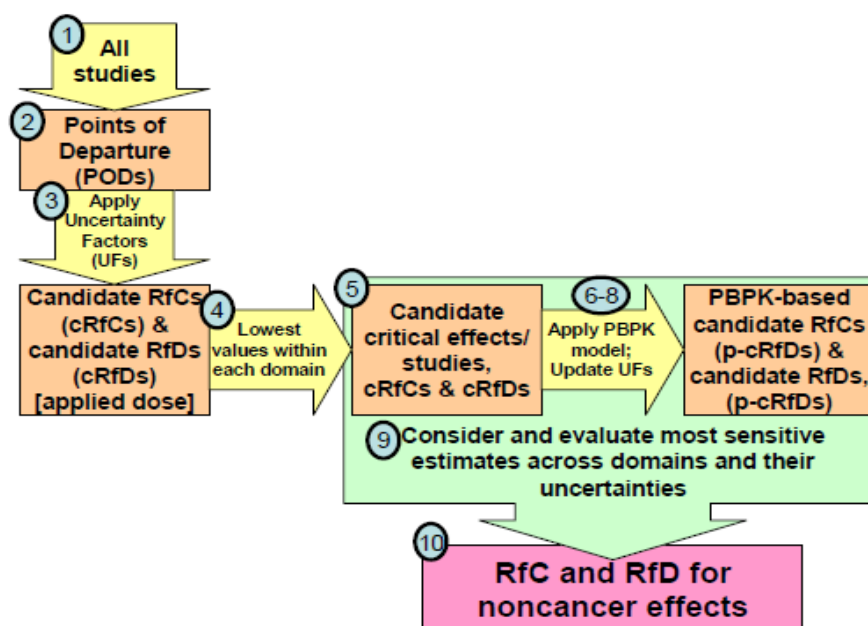


Figure 1 : Description du processus permettant de dériver la RfC

Des RfC candidates (cRfC) ont été construites pour tous les effets (endpoints) retenus pertinents à partir des études par inhalation et voie orale. Ainsi, toutes les études décrites mettant en évidence une relation dose-réponse ont été prises en compte (étape 1). Pour chaque étude et/ou effet, une dose critique ou point de départ (POD) a été retenu (BMC>NOAEC>LOAEC par ordre de préférence) (étape 2). Ce POD a été ajusté si nécessaire pour prendre en compte les conditions expérimentales et l'extrapoler à l'Homme. Puis des facteurs d'incertitude (UF) ont été appliqués pour dériver une RfC candidate (cRfC) (étape 3). Ces cRfC ont été classés dans 5 classes d'effets différents : neurologiques, systémique (poids corporel) et toxicité spécifique d'organes (foie, reins), immunologique, reprotoxique et effet sur le développement (étape 4). Un effet critique candidat correspondant à la plus faible cRfC a été sélectionné pour chaque classe d'effet (étape 5). Pour chacun de ces effets critiques candidats, l'US EPA est reparti des études clés et des doses critiques identifiées (POD) dans celles-ci (étape 5). Lorsque cela était possible, une benchmark concentration a été construite. Pour chaque effet critique, un modèle PBPK a ensuite été utilisé pour calculer un POD interne (étape 6) puis pour convertir en dose équivalente humaine (le résultat se présente sous forme du 99^{ème} percentile de concentration équivalente humaine, HEC₉₉) (étape 7). Enfin, un facteur d'incertitude (UF) a été appliqué pour chaque POD interne équivalent humain pour obtenir une RfC candidate provisoire (p-cRfC) pour chaque effet critique candidat (étape 8). Les incertitudes relatives aux cRfC et p-cRfC ont été caractérisées (étape 9). Pour finir, les cRfC et p-cRfC les plus sensibles ont été évaluées et une RfC a été proposée (étape 10). Au vu des valeurs des p-cRfC, les effets les plus sensibles (valeurs numériques les plus faibles) sont les effets immunologiques et sur le développement (Tableau I). Les effets rénaux n'ont pas été retenus car il existe des incertitudes importantes sur l'extrapolation de la conjugaison du glutathion (GSH) des rongeurs à l'Homme, étape toxicocinétique clé dans la toxicité rénale.

Tableau I : p-cRfC pour les effets critiques candidats

Type d'effet	Effet	p-cRfC (ppm)
Neurologique	Démyélinisation au niveau de l'hippocampe de rat	0,007
Rénal	Néphropathie chez le rat	0,0006
Hépatique	Augmentation du poids du foie chez la souris	0,9
Immunologique	Diminution du poids du thymus chez la souris	0,0003
Reproducteur	Diminution de la capacité des spermatozoïdes de rats d'entraîner une fécondation	0,009
Développement	Malformations cardiaques chez le rat	0,0004

Pour les **effets sur le développement**, l'US EPA a retenu l'étude de Johnson *et al.* (Johnson *et al.*, 2003). Les auteurs ont exposé des rats Sprague-Dawley (SD) pendant la gestation (GD1-22) à 0 - 2,5 ppb - 250 ppb - 1,5 ppm et 1100 ppm (soit 0 – 0,00045 – 0,048 - 0,218 – 128,52 mg/kg) *via* l'eau de boisson. Une augmentation significative du pourcentage d'anomalies cardiaques et du pourcentage de portées présentant des anomalies cardiaques ont été mises en évidence à partir de 250 ppb. Cette étude a été retenue malgré des limites importantes décrites dans le rapport de l'US EPA telles que l'absence de relation dose-réponse claire pour les anomalies cardiaques, un raisonnement sur des fœtus plutôt que sur des portées. Cependant, l'effet observé est supporté par d'autres études. Il s'agit de la seule étude mettant en évidence des malformations cardiaques qui permet une analyse de la relation dose réponse.

Une benchmark concentration (BMC) a été calculée en considérant un niveau d'effet de 1 % (sévérité d'effet) et après suppression du groupe de dose le plus important. La limite inférieure de l'intervalle de confiance de cette BMC (BMCL₀₁ 0,0142 mg TCE oxydé/kg^{3/4}/j) est ensuite transformée en dose interne puis en dose équivalente humaine et subit une extrapolation voie à voie (BMCL₀₁ HEC99 0,021 mg.m⁻³) grâce à un autre modèle PBPK. Enfin, un facteur d'incertitude de 10 (UF_A = √10, UF_H = √10) est appliqué pour prendre en compte la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèce et intra-espèce¹.

En ce qui concerne les **effets immunologiques**, l'étude de Keil *et al.* a également permis de dériver une RfC candidate. Des souris femelles NZBWF1² et B6C3F1 exposées *via* l'eau de boisson à 0, 1400 ou 14 000 ppb de TCE pendant respectivement 27 semaines et 30 semaines (Keil *et al.*, 2009). Les auteurs ont mis en évidence une diminution significative de la masse du thymus à 1400 et 14000 ppb chez B6C3F1. Cette étude permet d'identifier un LOAEC de 1400 ppb, soit 0,35 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Ce LOAEC (pas d'ajustement possible de BMC) est transformé grâce à

¹ L'US EPA a appliqué un UF de 10 détaillé comme suit :

- UF_L = 1 car le point de départ est une BMDC₀₁ ;
- UF_A = 3 pour prendre en compte la composante toxicodynamique. L'utilisation d'un modèle PBPK pour extrapoler des doses internes du rat à l'Homme réduit les incertitudes sur la composante toxicocinétique mais ne prend pas en compte la possibilité que l'Homme soit plus sensible que le rat du fait de différences toxicodynamiques ;
- UF_H = 3 pour prendre en compte les possibles différences toxicodynamiques de sensibilité chez l'Homme. Le modèle PBPK Homme utilise les meilleures informations disponibles sur les variabilités toxicocinétiques mais ne prend pas en compte la possibilité que l'Homme soit plus sensible que le rat du fait de différences toxicodynamiques ;
- UF_S = 1 est appliqué car l'exposition couvre la fenêtre d'exposition pertinente évaluer l'effet critique.

² Les souris NZBWF1 sont sensibles aux effets auto-immuns. Elles développent spontanément une maladie auto-immune qui ressemble à la sclérose érythémateuse systémique.

un modèle PBPK en LOAEC interne de 0,139 mg TCE oxydé/kg^{3/4}/j puis en dose équivalente humaine et subit une extrapolation voie à voie grâce à un modèle PBPK (LOAEC_{HEC99} = 0,19 mg.m⁻³). Enfin, un facteur d'incertitude de 100 est appliqué pour prendre en compte la composante toxicodynamique de la variabilité inter-espèce et intra-espèce (UF_A = 3, UF_H = 3) et l'utilisation d'un LOAEC (UF_L = 10)³.

Une moyenne a été calculée à partir de ces 2 RfC candidates pour obtenir la VTR à seuil (Tableau II).

Tableau II : VTR à seuil par inhalation (US EPA, 2011)

Effet critique et étude source	Dose critique	UF	RfC candidates	VTR
<p>↳ poids du thymus chez des souris femelles B6C3F₁ 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) → POD 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</p> <p>UF_A = √10</p> <p>UF_H = √10</p> <p>UF_S = 1</p>	<p>0,0019 mg.m⁻³ (0,00033 ppm)</p>	<p>0,002 mg.m⁻³</p>
<p>↗ malformations cardiaques fœtales chez rats SD exposés de GD1 – 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_{01L}_{HEC99} 0,021 mg/m³</i></p>	<p>10</p> <p>UF_L = 1</p> <p>UF_A = √10</p> <p>UF_H = √10</p> <p>UF_S = 1</p>	<p>0,0021 mg.m⁻³ (0,00037 ppm)</p>	

2.2.2 Analyse de la VTR

La méthode de construction employée par l'US EPA pour dériver sa RfC est relativement inédite. 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).

³ L'US EPA a appliqué un UF de 100 détaillé comme suit :

- UF_L = 10 est appliqué car le point de départ est un LOAEC ;
- UF_A = 3 pour prendre en compte la composante toxicodynamique. L'utilisation d'un modèle PBPK pour extrapoler des doses internes de la souris à l'Homme réduit les incertitudes sur la composante toxicocinétique mais ne prend pas en compte la possibilité que l'Homme soit plus sensible que la souris du fait de différences toxicodynamiques ;
- UF_H = 3 pour prendre en compte les possibles différences toxicodynamiques de sensibilité chez l'Homme. Le modèle PBPK Homme utilise les meilleures informations disponibles sur les variabilités toxicocinétiques mais ne prend pas en compte la possibilité que l'Homme soit plus sensible que le rat du fait de différences toxicodynamiques ;
- UF_S = 1 est appliqué car l'exposition est considérée comme chronique.

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 et ayant nécessité la communication de données personnelles pour construire la VTR. L'US EPA considère que l'ensemble des données supportent l'existence de malformations cardiaques induites par le TCE. Quant à l'étude de Keil *et al.*, celle-ci présente également des limites : étude non guidelignes même si elle suit les bonnes pratiques de laboratoire (nombre d'animaux par dose, sexe, ...), absence de contrôle de la consommation d'eau (un calcul *a posteriori* a été réalisé par l'US EPA sur une base moyenne historique), 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 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 (augmentation des auto-anti-corps à l'ADN simple et double brin associé à une augmentation de pathologie rénale). Selon le NTP, ces effets auto-immuns auraient du 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. En effet, l'US EPA a exclu la plus forte dose pour calculer cette BMC. Il est à noter qu'aucun effet n'était observé à la 1^{ère} dose testée (aucun animal ne présentait de malformation cardiaque).

L'US EPA a établi finalement sa RfC en faisant la moyenne de 2 RfC candidates établies à partir de 2 études différentes, de qualité limitée et mettant en évidence des effets différents. Le GT VTR considère que faire la moyenne d'études de qualité limitée ne permet pas d'obtenir une valeur finale de meilleure qualité.

Sachant que la méthode de construction de l'US EPA n'est pas validée par le GT VTR et que la qualité des études est limitée, la RfC de l'US EPA n'est pas retenue.

2.2.3 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 – Trichloroéthylène » (Afsset, 2009).

Tableau III : VTR chroniques à seuil existantes

Organisme	Effet critique et études sources	Dose critique	UF	Valeur VTR	Critiques du GT VGAI (2009)
OEHHA (2003)	Neurotoxicité (fatigue, irritation oculaire, maux de tête) chez des travailleurs exposés de manière discontinue pendant 8 ans Vandervort et Polnkoff (1973)	LOAEC = 32 ppm LOAEC _{ADJ} = 11,4 ppm	100 UF _L = 10 UF _H = 10	0,6 mg.m⁻³	L'analyse détaillée de l'étude source et des facteurs d'incertitude appliqués a conduit à ne pas retenir cette valeur pour plusieurs raisons : - le nombre d'individus est insuffisant, - les effets sur la santé ne sont pas objectivés, - aucun facteur de sécurité lié au manque de données n'a été appliqué.
RIVM (2001)	Modification du poids relatif foie chez la souris Kjellstrand <i>et al.</i> , 1983	LOAEC 200 mg.m ⁻³ (37 ppm)	1000	VTR provisoire 0,2 mg.m⁻³	VTR sous forme de draft
US EPA (2011)	↘ poids du thymus chez des souris femelles B6C3F ₁ pendant 30 semaines par ingestion dans l'eau Keil <i>et al.</i> (2009)	LOAEC 0,35 mg/kg/j <i>Construction BMC + transformation en dose interne (modèle PBPK) →</i> POD interne 0,139 mg TCE oxydé/kg ^{3/4} /j <i>Extrapolation voie à voie + ajustement allométrique (modèle PBPK) →</i> LOAEC _{HEC99} 0,19 mg/m ³	100 UF _L = 10 UF _A = √10 UF _H = √10 UF _S = 1	0,002 mg.m⁻³	-
	↗ malformations cardiaques fœtales chez rats SD exposés de GD1 – 22 par ingestion dans l'eau Johnson <i>et al.</i> (2003)	<i>Construction BMC + transformation en dose interne (modèle PBPK) →</i> BMD _{01L} 0,0142 mg TCE oxydé/kg ^{3/4} /j <i>Extrapolation voie à voie + ajustement allométrique (modèle PBPK) →</i> BMC _{01LHEC99} 0,021 mg/m ³	10 UF _L = 1 UF _A = √10 UF _H = √10 UF _S = 1		

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

2.3.1 Description de la méthode de construction

Comme pour les effets à seuil, l'US EPA a construit des excès de risque unitaire (ERU) à partir de toutes les études mettant en évidence une relation dose-réponse pour des effets cancérogènes. A partir des études de cancérogénèse par inhalation chez les rongeurs, l'US EPA a calculé des ERU candidats en transformant la dose critique issue des études en doses interne puis en effectuant un ajustement allométrique (modèle PBPK) et une extrapolation aux faibles doses par le modèle multi-étapes linéarisé (LMS).

Tableau IV : ERU candidats calculés à partir d'études de cancérogénèse chez le rongeur

Espèces	Effet	Étude	ERU (ppm ⁻¹)
Souris femelle	Lymphome	Henschler <i>et al.</i> , 1980 0 – 540 – 2700 mg.m ⁻³ 6h/j, 5j/sem – 78 semaines Observations jusqu'à la semaine 130 TCE purifié sans époxyde	10 ⁻²
Souris mâle	Hépatome	Maltoni <i>et al.</i> , 1986 0 – 547 – 1640 – 3280 mg.m ⁻³ (0 – 100 – 300 – 600 ppm) 7h/j, 5j/sem. – 78 semaines Observations vie entière Pureté du TCE 99,9% sans époxyde	2,6.10 ⁻³
Rat mâle	Leucémie + adénomes et carcinomes rénaux + tumeurs des cellules de Leydig	Maltoni <i>et al.</i> , 1986 0 – 547 – 1640 – 3280 mg.m ⁻³ (0 – 100 – 300 – 600 ppm) 7h/j, 5j/sem – 104 semaines Observations vie entière TCE pureté 99,9% sans époxyde	8,3.10 ⁻²

L'US EPA a également proposé un ERU en partant d'une étude épidémiologique présentant des données suffisantes pour réaliser une évaluation de la relation dose-réponse : Charbotel *et al.* (2006).

Charbotel *et al.* ont réalisé une étude cas-témoins dans la vallée de l'Arve (France) où des niveaux élevés d'exposition ont été observés afin de tester l'association entre l'exposition (reconstruite par matrice emploi-exposition) au TCE et le cancer du rein (Charbotel *et al.*, 2006). 86 cas de carcinomes de cellules rénales identifiés rétrospectivement et prospectivement par des urologues et des praticiens hospitaliers et 316 témoins appariés sur l'âge et le sexe ont été inclus dans cette étude. Une association significative entre le cancer du rein et une forte exposition au TCE a été mise en évidence. Pour les doses cumulées les plus élevées chez les travailleurs exposés plus d'un an, ce risque après ajustement (tabac, indice de masse corporelle) est significativement augmenté (OR = 2,16 ; IC_{95%} = 1,02–4,60). Une relation dose dépendante est constatée entre l'exposition cumulée et l'apparition de cancer rénal (Tableau V). Cependant, l'exposition au TCE est fortement associée à l'exposition aux fluides de coupe et aux solvants pétroliers. Lorsque ces co-expositions sont prises en compte, les auteurs ne mettent plus en évidence d'association significative entre le cancer du rein et une forte exposition au TCE (OR = 1,96 ; IC_{95%} = 0,71-5,37).

Tableau V : Relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au TCE et l'apparition de cancer rénal (Charbotel *et al.*, 2009)

Catégories d'exposition cumulée ¹	Exposition cumulée moyenne (ppm x an) ²	OR ajusté (IC _{95%}) ³
Non exposés		1
Faible	62,4	1,62 (0,75-3,47)
Moyen	253,2	1,15 (0,47-2,77)
Fort	925,0	2,16 (1,02-4,60)*

* statistiquement significatif

¹ Faible = 1-150 ppm x années ; Moyen = 155-335 ppm x années ; Fort : >335 ppm x années. Les expositions médianes étaient estimées chez les témoins de 60, 252 et 630 ppm respectivement pour les 3 catégories et chez les cas de 30, 300 et 885 ppm.

² Données transmises par le Dr Charbotel à l'US EPA

³ Ajustements : tabac, indice de masse corporel

Une association entre l'apparition du cancer du rein et l'exposition au TCE (exposition cumulée + pic) a été également mise en évidence pour la plus forte exposition associée à des pics d'exposition (OR = 2,73 ; IC_{95%} = 1,06-7,07) après ajustement (tabac, indice de masse corporelle) (Tableau VI). Cependant, l'OR pour le groupe le plus exposé est réduit à 2,63 (IC_{95%} = 0,79-8,83) après prise en compte des co-expositions (tabac, indice de masse corporelle, exposition aux fluides de coupe et pétrole).

Tableau VI : Relation entre l'exposition au TCE et les cancers du rein (Charbotel *et al.*, 2009)

Catégorie d'exposition	Cas	Témoins	OR ajusté (IC _{95%}) ¹
Non exposés	49	206	1
Faible/moyen, pas de pic	18	65	1,35 (0,69-2,63)
Faible/moyen + pic	3	8	1,61 (0,36-7,30)
Haut, pas de pic	8	23	1,76 (0,65-4,73)
Haut + pic	8	14	2,73 (1,06-7,07)

¹ Ajustements : tabac, indice de masse corporel

Ainsi, après ajustement sur l'exposition aux fluides de coupe et pétrole, l'augmentation du risque de cancer rénal lié à une forte dose cumulée est toujours importante mais n'est plus statistiquement significative. En effet, un certain nombre de patients ont été exposés au TCE dans des entreprises de décolletage où les fluides de coupe sont beaucoup utilisés rendant difficile de distinguer les effets du TCE de ceux de co-expositions à d'autres substances.

Selon l'US EPA, l'étude cas-témoins de Charbotel *et al.* (2006) fournit des données suffisantes chez l'Homme pour dériver un excès de risque unitaire pour le cancer du rein. Cette étude de bonne qualité est complétée par une évaluation détaillée des expositions (Fevotte *et al.*, 2006) et prend en compte un certain nombre de facteurs de confusion potentiels dont l'exposition à d'autres substances chimiques, l'âge, le tabagisme, l'indice de masse corporel, etc. Une relation dose-réponse a été rapportée pour une exposition cumulée au TCE et le cancer des cellules rénales (Tableau IV).

Les données issues de la publication de Charbotel *et al.* (2006) ont été utilisées pour prédire un risque supplémentaire (extra risk) d'incidence de cancer du rein pour une exposition environnementale continue au TCE.

$$\text{Extra risk} = (R_x - R_o) / (1 - R_o)$$

Avec R_x : Risque vie entière dans la population exposée

R_o : Risque vie entière dans la population non exposée

Le cancer du rein étant un évènement rare, l'US EPA considère que les OR peuvent être utilisés comme des estimations des risque ratios (RR) avec $RR = R_x/R_o$. Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour modéliser les données issues de l'étude de Charbotel *et al.* et a permis d'obtenir une estimation de la pente pour le RR du cancer du rein induit par une exposition cumulée au TCE : $RR = 1 + bX$ avec $X = \text{exposition}$, $b = \text{coefficient de régression linéaire} = 0,001205 \text{ (ppm.an)}^{-1}$.

Cette fonction dose-réponse linéaire a ensuite été utilisée pour calculer le risque vie entière dans la population exposée ($R_x = 0,020586$) et non exposée ($R_o = 0,010736$) grâce à l'utilisation de tables de mortalité américaine. Un risque supplémentaire vie entière de $9,96.10^{-3}$ a finalement été calculé.

Sur la base de cette étude, l'US EPA a appliqué 2 méthodes pour calculer son excès de risque.

Dans une première méthode, l'US EPA a calculé l'extra risk et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'extra risk pour différentes concentrations d'exposition (Tableau VII). Pour une exposition de 1 ppm, on obtient un excès de risque de $5,496.10^{-3} \text{ (ppm)}^{-1}$, soit $1.10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$.

Tableau VII : Estimation de l'excès de risque pour l'incidence de cancer du rein pour différents niveaux d'exposition vie entière (modèle linéaire d'exposition cumulée) (US EPA, 2011)

Concentration (ppm)	Excès de risque	Limite supérieure à 95% de l'intervalle de confiance de l'extra risk
0,001	$2,603.10^{-6}$	$5,514.10^{-6}$
0,01	$2,603.10^{-5}$	$5,514.10^{-5}$
0,1	$2,602.10^{-4}$	$5,512.10^{-4}$
1	$2,598.10^{-3}$	$5,496.10^{-3}$
10,0	$2,562.10^{-2}$	$5,333.10^{-2}$

L'US EPA a appliqué une deuxième méthode pour construire l'excès de risque unitaire : L'US EPA a calculé une concentration effective correspondant à un extra risk de 1% (EC_{01}) basée sur les données issues de l'étude de Charbotel *et al.* (2006) (Tableau V). L'objectif de la démarche est d'estimer la dose correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au témoin. Lorsque l'étude clé est une étude épidémiologique, il est recommandé d'utiliser un extra risk de 1%. L'US EPA a choisi la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% comme dose repère ($EC_{01} = 3,87 \text{ ppm}$, $LEC_{01} = 1,82 \text{ ppm}$) puis a réalisé une extrapolation linéaire à l'origine afin d'obtenir un risque unitaire ($1\%/LEC_{01} = 5,49.10^{-3} \text{ (ppm)}^{-1}$). Selon l'US EPA, les preuves sont suffisantes pour conclure que le cancer du rein induit par le TCE est dû à un mode d'action mutagène ce qui appuie le choix de réaliser une extrapolation aux faibles doses.

Les deux méthodes aboutissent à un même résultat, soit un ERU de $5,49.10^{-3} \text{ (ppm)}^{-1}$ ($1.10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$) pour le cancer du rein. L'US EPA a enfin effectué un ajustement (facteur 4 multiplicatif) de l'excès de risque calculé pour le cancer du rein pour prendre en compte le risque potentiel de tumeurs sur des sites multiples (foie et voies biliaires, lymphome non Hodgkinien – données provenant d'autres études) et obtient alors un excès de risque unitaire pour tous types de cancer de $2,2.10^{-2} \text{ (ppm)}^{-1}$ ou $4.10^{-6} \text{ (}\mu\text{g.m}^{-3}\text{)}^{-1}$ (Tableau VIII).

Tableau VIII : Excès de risque unitaire

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)	$4,1 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ ($2,2 \cdot 10^{-2} (\text{ppm})^{-1}$) Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : $10^{-4} : 20 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-5} : 2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ $10^{-6} : 0,2 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

2.3.2 Analyse de la VTR

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 de Charbotel *et al.* 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'IMC. En revanche, la significativité disparaît lorsque le modèle prend en compte l'exposition aux huiles de coupe et de pétrole. Cependant, l'OR reste élevé (OR = 1,96 IC_{95%} = 0,71-5,37). 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 (Charbotel *et al.*, 2009).

En ce qui concerne la méthode de construction, l'application de tables de mortalité américaines associée à des données d'incidence françaises est contestable.

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.

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 dans les pratiques françaises. Le cumul de ces tumeurs explique à lui seul 40 % de

la différence entre l'ERU proposé par l'US EPA en 2011 et celui retenu par l'Anses pour supporter la VGAI long terme et les effets sans seuil du TCE (OMS, 2000). La différence résiduelle entre ces ERU (facteur 6) est considérée comme faible au regard des incertitudes pesant sur l'élaboration des VTR en général et des limites de l'étude retenue par l'US EPA en particulier.

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

2.3.3 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 – Trichloroéthylène » (Afsset, 2009).

Tableau IX : VTR sans seuil existantes

Organismes	Effet critique	Modélisation	Références	Valeur VTR
OMS (2000)	<u>Rat Sprague Dawley</u> : tumeurs des cellules de Leydig Incidences : 1/135 (témoins), 16/130 (270 mg.m ⁻³), 30/130 (810 mg.m ⁻³), 31/130 (4 300 mg.m ⁻³)	LMS ERU = 4,3.10 ⁻⁷ (µg.m ⁻³) ⁻¹	Maltoni <i>et al.</i> , 1986 et 1988	ERU = 4,3.10 ⁻⁷ (µg.m ⁻³) ⁻¹ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : 10 ⁻⁴ : 230 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁵ : 23 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁶ : 2,3 µg.m ⁻³
	<u>Souris Swiss mâles</u> : adénomes et carcinomes pulmonaires Incidences : 10/90 (témoins), 11/90 (540 mg.m ⁻³), 23/90 (1 620 mg.m ⁻³) et 27/90 (3 240 mg.m ⁻³)	LMS ERU = 9,3.10 ⁻⁸ (µg.m ⁻³) ⁻¹	Maltoni <i>et al.</i> , 1986 et 1988	
OEHHA (2009)	<u>Souris mâle</u> : Adénomes et carcinomes hépatocellulaires <u>Souris femelle</u> : adénocarcinomes pulmonaires et lymphomes malins	PBPK LMS	Bell <i>et al.</i> , 1978 ; Henschler <i>et al.</i> , 1980 ; Fukada <i>et al.</i> , 1983 et Maltoni <i>et al.</i> , 1986	ERU = 2.10 ⁻⁶ (µg.m ⁻³) ⁻¹
Santé Canada (1992)	Tumeurs des testicules chez des rats Sprague-Dawley	LMS (données non corrigées) CT _{0,05} = 82 mg.m ⁻³ LMS (nombre d'animaux en vie au moment de l'apparition de la 1 ^{ère} tumeur des testicules) CT _{0,05} = 91 mg.m ⁻³	Maltoni <i>et al.</i> , 1986, 1988	CT _{0,05} = 82 mg.m ⁻³ Enfants de 5-11 ans
US EPA (2011)	Cancers multi sites (carcinome rénal, lymphome non Hodgkinien et tumeurs hépatiques)	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)	Charbotel <i>et al.</i> , 2006	4,1 x10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹ Concentrations associées à plusieurs niveaux de risque : 10 ⁻⁴ : 20 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁵ : 2 µg.m ⁻³ 10 ⁻⁶ : 0,2 µg.m ⁻³

Remarque : Le GT VGAI a retenu en 2009 la VG établie par l'OMS car elle est basée sur l'effet critique cancérigène, et que le mécanisme responsable de l'apparition des tumeurs des cellules de Leydig est considéré comme étant transposable à l'Homme.

Le TCE a été classé comme cancérigène possible C1B (nouvelle nomenclature) chez l'Homme par l'Union européenne en 2001 en se basant sur des études mettant en évidence des cancers du rein chez le rat, soutenues par des études épidémiologiques montrant une association entre exposition au TCE et cancer du rein et les lymphomes non-Hodgkiniens.

En 1995, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) l'a classé comme cancérigène probable (2A) sur la base de trois études de cohortes réalisées en Europe du Nord et aux États-Unis mettant en évidence des excès de risque de cancers du foie et des voies biliaires et de lymphomes non-Hodgkiniens (CIRC, 1995). Le CIRC précisait que le niveau de preuve était limité chez l'Homme. Pour les autres localisations telles que les reins, la vessie, les poumons, les seins, l'œsophage, etc., le CIRC indiquait que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour statuer.

La réévaluation récente conduite par le CIRC en octobre 2012 sur des agents chlorés a conduit à revoir cette classification et à classer le TCE comme cancérigène pour l'Homme (groupe 1) (Guha *et al.*, 2012). Le groupe de travail s'est prononcé en faveur d'une association positive entre le TCE et les cancers rénaux. Ces conclusions s'appuient sur des études cas-témoins, des études de cohortes et une méta-analyse. Sur la base des données humaines, le CIRC conclut en un niveau de preuve limité pour l'association entre une exposition au TCE et les cancers hépatiques et les lymphomes non Hodgkinien. Les études de cancérogenèse animale sont positives chez l'animal sur 2 espèces de rongeurs (rats et souris) et sur les 2 sexes. Le TCE est un cancérigène multi-site (foie, poumon, reins, testicules, système hématopoïétique) (Guha *et al.*, 2012).

3 Conclusions de l'expertise collective

Les limites soulignées précédemment ne permettent pas d'adopter les VTR proposées par l'US EPA en 2011.

Date de validation du rapport d'expertise collective

- par le groupe de travail : 25 janvier 2012
- 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 – Trichloroéthylène (Maisons-Alfort, Afsset) 77p.
- Afsset (2010) Valeurs Toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de valeurs toxicologiques de référence. Guide méthodologique. Février 2010 (Afsset, Maisons-Alfort) 37p.
- 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.
- 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.
- Charbotel B, Fevotte J, Martin JL, Bergeret A. (2009) Cancer du rein et expositions au trichloroethylene: les valeurs limites d'exposition professionnelle françaises en vigueur sont-elles adaptées. *Rev Epidemiol Sante Publique* 57:41–47.
- Fevotte J, Charbotel B, Muller-Beauté P, Martin JL, Hours M, Bergeret A. (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part I: Exposure assessment. *Ann Occup Hyg*. 2006 Nov;50(8):765-75.
- 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.
- 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.
- 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)
- 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.

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>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
HUYNH	Cong Khanh	22 octobre 2012
	<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>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAFON	Dominique	22 octobre 2012
	<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>2.2</p> <p>AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010 à 2012) (aucune rémunération)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAGADIC-GOSSMANN	Dominique	23 octobre 2012
	<p>1.1</p> <p>CNRS : directrice de recherche 2^{ème} classe (depuis 1992)</p>	
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
LAUBY-SECRETAN	Béatrice	22 octobre 2012
	<p>1.1</p> <p>IARC-OMS : Salariée (depuis 2002)</p> <p>2.4</p>	

	<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 :</p>	<p>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>18 octobre 2012</p>
<p>Analyse Anses :</p>	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</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)
	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)
	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
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)
	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	

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