

Comité d'experts spécialisé CES Valeurs sanitaires de référence - CES VSR 2021-2024

**Procès-verbal de la réunion
du 26 janvier 2024**

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Étaient présents le 26 janvier 2024 - Matin :

Monsieur Fabrice MICHIELS (président de séance)

Monsieur Benoît ATGE, Madame Michèle BISSON, Madame Anne CHEVALIER, Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Monsieur Kevin HOGEVEEN, Madame Magali LABADIE, Monsieur Jérôme LANGRAND, Madame Gladys MIREY, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Olivier SORG, Monsieur Antoine VILLA

Étaient absents ou excusés :

Monsieur Luc BELZUNCES, Madame Yuriko IWATSUBO, Monsieur Henri SCHROEDER, Monsieur Jérôme THIREAU, Madame Maeva WENDREMAIRE

- Coordination scientifique de l'Anses

Présidence

Monsieur Fabrice MICHIELS assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante :
Avis relatif à la mise à jour des VTR court, moyen et long termes par voie respiratoire pour le benzène (CAS n°71-43-2) – (saisine n°2021-MPEX-0005).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI du point de l'ordre du jour, objet de ce présent PV, n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts. En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant spécifiquement ce point à l'ordre du jour de cette réunion.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Avis relatif à la mise à jour des VTR court, moyen et long termes par voie respiratoire pour le benzène (CAS n°71-43-2) – (saisine n°2021-MPEX-0005)

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

Dans le cadre des missions pérennes de l'Anses concernant les valeurs de référence, l'Anses a déjà conduit plusieurs expertises sur les valeurs de référence pour le benzène pour la population générale :

- en 2008, l'Anses avait sélectionné les VTR de l'ATSDR et de l'OMS pour la proposition de 4 valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) :
 - une VGAI de $29 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour les effets à seuil liés à une exposition court terme ;
 - une VGAI de $19 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour les effets à seuil liés à une exposition moyen terme ;
 - une VGAI de $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour les effets à seuils liés à une exposition long terme ;
 - une VGAI long terme sans seuil correspondant à un ERU de $6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ protégeant des effets cancérogènes du benzène ;
- en 2014, une VTR long terme sans seuil correspondant à un ERU de $2,6 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ a été fondée sur l'étude de Richardson *et al.* de 2008 protégeant des effets cancérogènes du benzène.

Cette expertise a pour objet la mise à jour des VTR par inhalation proposées en 2014 par l'Anses et s'inscrit dans le cadre :

- d'une saisine de Direction Générale de la Santé (DGS) et de la Direction Générale de la prévention des risques (DGPR) du 2 juillet 2018 visant à évaluer la pertinence d'un potentiel risque cumulé pour les substances benzène, toluène, éthylbenzène, xylènes (BTEX) et dans la mesure du possible de construire une VTR pour ce mélange. Dans le cadre de ces travaux, une analyse des nouvelles données toxicologiques relatives aux 4 substances a été réalisée¹ ;
- d'une mise à jour des Valeurs guides d'air intérieur (VGAI) relatives au benzène (saisine n°2021-MPEX-0006).

¹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0152Ra-1.pdf>

Les travaux relatifs au présent avis ont été présentés au CES « VSR » les 28 mai, 1^{er} juillet, 23 septembre et 18 novembre 2021 ; les 19 mai, 22 septembre et 20 octobre 2022 ; les 9 novembre et 15 décembre 2023 ainsi que le 26 janvier 2024.

Une synthèse des données toxicologiques a été rédigée sur la base des rapports d'expertise de l'Anses et de rapports de synthèse réalisés par des organismes reconnus au niveau international complétés par une recherche bibliographique réalisée sur la période 2021-2023.

Pour le benzène, le CES VSR a proposé 3 VTR à seuil (court, moyen et long terme) et une VTR long terme sans seuil par voie respiratoire.

Pour ces 4 VTR, les discussions ont porté sur :

- le choix des effets critiques ;
- le choix des hypothèses de construction et les mécanismes d'action du benzène ;
- le choix des études clés ;
- la sélection des VTR à seuil et plus particulièrement le choix du point de départ (PoD) (Benchmark Concentration (BMC) versus NOAEL) et les facteurs d'incertitude (FI) appliqués ;
- la construction de la VTR long terme sans seuil et plus particulièrement l'utilisation d'une table de survie et les hypothèses sous-jacentes ;
- les niveaux de confiance.

VTR court, moyen, long terme à seuil par voie respiratoire pour le benzène

Type de VR		Court terme	Moyen terme	Long terme
VR	Organisme	ATSDR	ATSDR	ATSDR
	Année	2007	2007	2007
	Nom	MRL	MRL	MRL
	Valeur	29 µg.m⁻³	19 µg.m⁻³	9,7 µg.m⁻³
Population cible		Population générale	Population générale	Population générale
Effet critique		Diminution de la réponse proliférative des lymphocytes B (action mitogène induite par LPS), diminution des lymphocytes circulants	Retard dans l'alloréactivité <i>in vitro</i> des lymphocytes	Diminution du nombre de lymphocytes
Étude clé	Référence	Rozen et al. 1984	Rosenthal et Snyder 1987	Lan et al. 2004
	Population de l'étude ou espèce	Souris mâles	Souris mâles	Homme (travailleurs)
	Exposition (durée, voie)	6h/j pendant 6 jours consécutifs Voie respiratoire	6h/j, 5j/sem. pendant 20 jours Voie respiratoire	En moyenne 6,1 années Voie respiratoire
Point de départ (PoD)		LOAEC = 33 mg.m ⁻³	LOAEC = 32,5 mg.m ⁻³	BMCL _{0,25sd} = 0,33 mg.m ⁻³
Ajustement temporel		LOAEC _{ADJ} = 8,3 mg.m ⁻³	LOAEC _{ADJ} = 5,8 mg.m ⁻³	BMCL _{0,25sd ADJ} = 0,1 mg.m ⁻³
Ajustement allométrique		LOAEC _{ADJ HEC} = 8,3 mg.m ⁻³	LOAEC _{ADJ HEC} = 5,8 mg.m ⁻³	-
Facteurs d'incertitude (FI)		300 FI _{A-TD} : 3, FI _H : 10, FI _L : 10	300 FI _{A-TD} : 3, FI _H : 10, FI _L : 10	10 FI _H : 10
Niveau de confiance		Moyen	Moyen	Moyen-fort

MRL : Minimal Risk Level ; LPS : Lipopolysaccharides ; FI_{A-TD} : Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude inter-espèce, FI_H : Facteur d'incertitude interindividuel ; FI_L : Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL.

VTR long terme sans seuil par voie respiratoire pour le benzène

VR	Organisme	Anses
	Année	2024
	Nom	VTR long terme sans seuil
	Valeur	ERU = $1,6 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ 60 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-4} 6 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-5} 0,6 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$ pour un risque de 10^{-6}
Population cible		Population générale
Effet critique		Leucémie aiguë myéloïde
Étude clé	Référence	Scholten <i>et al.</i> 2022
	Espèce	Homme (travailleurs)
	Exposition (voie, durée)	Voie respiratoire
Construction		$\text{Ln RR}_{\text{UB95\%}} = \beta_{\text{UB95\%}} \times [\text{benzène}]$ $\beta_{\text{UB95\%}}$ = borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du coefficient $\beta = 0,0037$ (sans unité) [benzène] = concentration d'exposition professionnelle au benzène (en ppm) Table de survie avec un ajustement temporel Modèle linéaire avec constante et constante soustraite ELR de 1%
Niveau de confiance		Moyen-Fort

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les 16 experts sur 21 présents au moment de la délibération adoptent l'avis et le rapport relatif à la proposition de VTR par inhalation pour le benzène.

M. Fabrice MICHIELS
Président du CES VSR 2021-2024