

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

**Procès-verbal de la réunion
du 9 mars 2023**

*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 9 mars 2023 - Après-midi :

- Membres du comité d'experts spécialisé

Monsieur Fabrice MICHIELS (président de séance)

Monsieur Luc BELZUNCES, Madame Michèle BISSON, Madame Anne CHEVALIER, Monsieur Francois CLINARD, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Monsieur Kevin HOGEVEEN, Madame YuriKO IWATSUBO, Madame Anne MAITRE, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Henri SCHROEDER, Monsieur Olivier SORG, Madame Maeva WENDREMAIRE

Étaient absents ou excusés :

Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Frédéric LIRUSSI, Monsieur Jérôme THIREAU

- 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 et rapport relatifs à l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour la palytoxine (saisine n°2021-SA-0212).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI¹ pour la saisine n°2021-SA-0212 à l'ordre du jour 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 les points à l'ordre du jour de cette réunion.

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

3.1. Avis et rapport relatifs à l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour la palytoxine (saisine n° 2021-SA-0212)

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 16 experts sur 19 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

La Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de l'alimentation (DGAL) ont saisi l'Anses le 3 décembre 2021 pour une demande d'avis relatif aux risques liés aux efflorescences d'*Ostreopsis* spp. sur l'ensemble du littoral français. L'Agence a redéfini le périmètre et le titre de la saisine afin de se focaliser sur les risques liés aux proliférations d'*Ostreopsis* sur le littoral basque. L'objectif de cette saisine est, d'une part, la mise à jour des connaissances relatives aux microalgues du genre *Ostreopsis* pour lesquelles l'Agence avait déjà rendu deux avis en 2007 et 2008 et, d'autre part, l'établissement de recommandations spécifiques à la côte Atlantique, ainsi que, si cela s'avère opportun, la mise à jour des recommandations spécifiques à la côte méditerranéenne établies en 2007 et 2008.

Dans le cadre du contrat d'expertise établi le 20 décembre 2021, les questions de la saisine ont été reformulées par l'Anses selon deux axes : le premier concerne le bilan des connaissances et le second l'élaboration de recommandations dont la proposition de VTR aiguë et subchronique pour les voies orale, respiratoire et cutanée pour la toxine de référence. La toxicité de la palytoxine (PLTX) et la sélection ou construction de VTR aiguë et subchronique pour les voies orale, respiratoire et cutanée pour la palytoxine relèvent du CES « VSR ». Les autres questions relèvent du domaine de compétences du CES « EAUX » (pilote) et du CES « ERCA » (Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments).

Les travaux relatifs au présent avis ont été présentés au CES « VSR » le 27 janvier 2022, les 19 janvier et 9 mars 2023.

Une synthèse des données toxicologiques disponibles sur la palytoxine, et les autres toxines potentiellement produites par les cellules d'*Ostreopsis* a été réalisée à partir d'une revue bibliographique réalisée entre janvier et mars 2022.

Pour la palytoxine, le CES a élaboré :

- une VTR court terme par voie orale (exposition unique) avec un niveau de confiance moyen-faible. S'agissant d'une VTR pour une exposition unique par voie orale, la valeur est à considérer comme une VTR aiguë ;
- une valeur toxicologique indicative (VTi) moyen terme par voie orale avec une durée d'application de quelques semaines. Une VTi est une valeur indicative moins robuste que la VTR présentant ainsi un niveau de confiance faible.

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

Pour ces 2 VTR, les discussions ont porté sur :

- le type de valeur à dériver (VTR ou VTi), en particulier, pour la valeur moyen terme par voie orale ;
- le choix des effets critiques ;
- le choix de l'étude clé ;
- la construction de la VTR et plus particulièrement le choix du point de départ (PoD) (Benchmark Dose (BMD) versus NOAEL) et les facteurs d'incertitude (FI) appliqués ;
- le niveau de confiance.

Le CES n'a pas pu élaborer de VTR court et moyen terme pour les voies respiratoire et cutanée pour la palytoxine du fait d'un manque de données pour ces voies.

VTR pour la palytoxine

Type de VTR (durée d'application)	Organisme constructeur (date)	Effet critique (étude clé)	Construction		VTR
			PoD	FI	
VTR aiguë par voie orale (exposition unique)	Anses (2023)	Ensemble des symptômes observés (léthargie, ataxie, douleurs abdominales, dyspnée, piloérection) Boente-Juncal <i>et al.</i> (2020a) : étude chez des souris exposées à une dose unique, période d'observation de 96 heures	NOAEL = 15 µg/kg	25	0,08 µg/kg/j
			<u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED} = $15 \cdot (0,022/70)^{0,25}$ = 2 µg/kg/j	FI _{A-TK} = 1 FI _{A-TD} = 2,5 FI _H = 10 FI _{B/L} = 1 FI _D = 1	Niveau de confiance : moyen-faible
VTi moyen terme par voie orale (quelques semaines)	Anses (2023)	Ensemble des symptômes observés (léthargie, ataxie, douleurs abdominales, dyspnée, piloérection) Boente-Juncal <i>et al.</i> (2020b) : étude chez des souris exposées à des doses de PLTX pendant 28 jours	NOAEL = 0,03 µg/kg pc LOAEL = 0,1 µg/kg pc	25	0,0002 µg/kg/j soit 0,2 ng/kg/j
			<u>Ajustement allométrique</u> NOAEL _{HED} = $0,03 \cdot (0,027/70)^{0,25}$ = 0,004 µg/kg/j	FI _{A-TK} = 1 FI _{A-TD} = 2,5 FI _S = 1 FI _{B/L} = 1 FI _D = 1	Niveau de confiance : faible
VTR court et moyen terme	Anses (2023)	Absence de VTR du fait d'un manque de données			

par voie respiratoire		
VTR court et moyen terme par voie cutanée	Anses (2023)	Absence de VTR du fait d'un manque de données

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 19 présents au moment de la délibération adoptent les conclusions de l'expertise relative à l'élaboration de VTR pour la palytoxine (saisine n° 2021-SA-0212)

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 9 MARS 2023

Le procès-verbal de la réunion du 9 mars 2023 a été validé par le CES VSR le 11 mai 2023.

M. Fabrice MICHIELS
Président du CES VSR 2021-2024