

Direction de l'évaluation des risques

Comité d'experts spécialisé

« Evaluation des risques physico-chimiques dans les Aliments » (ERCA) »

Procès-verbal de la réunion du 23 octobre 2019

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).

Etaient présents :

- Membres du comité d'experts spécialisé « ERCA » :
C. ATGIE, M.Y. DECHRAOUI-BOTTEIN, M. CLAUW, C. DEMEILLIERS, E. ENGEL, J. GAY-QUEHEILLARD, P. JITARU, C. LANIER, B. LE BIZEC, R. LE-GARREC, L. LE HEGARAT, N. LOISEAU, D. MAKOWSKI, J.F. MASFARAUD, F. NESSLANY, A.C. ROUDOT, Y. SIVRY, K. TACK, P. VASSEUR.
- Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusés, parmi les membres du collectif d'experts :

P.M. BADOT, N. DELCOURT, S. KHIER, E. LANCE, E. MARCHIONI, C. MATTEI.

Présidence :

Le président B. LE BIZEC et le vice-président F. NESSLANY assurent alternativement 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 :

- Saisine n°2015-SA-0207 : Demande d'avis relatif aux risques sanitaires liés à la contamination des poissons d'eau douce par les cyanotoxines.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts au regard du point de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.



3. SYNTHESE DES DEBATS, DETAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

F. Nesslany assure la présidence de la séance pour cette saisine.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 19 experts présents sur 25 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

Contexte et objet de la saisine

La consultation de l'Anses fait suite à l'observation d'efflorescences de cyanobactéries dans des plans d'eau en 2014 et en 2015 ayant conduit à une interdiction temporaire des activités de pêche professionnelle et de loisir concomitamment à l'interdiction des activités récréatives (i.e. baignade, activités nautiques), compte tenu du risque de contamination des poissons par des cyanotoxines.

Le terme cyanobactéries désigne des microorganismes procaryotes photosynthétiques à Gram négatif dont la pigmentation peut varier du bleu-vert au rouge. Elles sont aussi désignées sous le terme d'algues bleues.

Ces microorganismes sont classés du point de vue systématique dans le règne des Eubactéries bien qu'ils aient longtemps été rangés dans le règne végétal car ils présentent, outre des propriétés spécifiques des bactéries, des caractéristiques propres aux algues. La structure cellulaire est similaire à celle des bactéries et caractérisée en particulier par l'absence de noyau et d'organites intracellulaires. Comme les algues, la plupart des cyanobactéries des eaux continentales possèdent de la chlorophylle a, et non de la bactériochlorophylle comme certaines bactéries. Elles renferment généralement, comme autres pigments photosynthétiques, des phycobiliprotéines et réalisent une photosynthèse productrice d'oxygène en utilisant l'eau comme donneur d'électrons.

Les cyanobactéries se développent principalement dans les milieux dulçaquicoles, mais elles sont aussi présentes dans les milieux saumâtres et marins. Lorsque les conditions environnementales (température, nutriments) leur sont favorables elles prolifèrent de manière massive et rapide (en quelques jours), on parle alors d'efflorescence (« bloom » en anglais). Dans certains cas, ces proliférations entraînent un changement de couleur de l'eau et/ou des accumulations de surface. La présence de cyanobactéries est rapportée sur tous les continents et la préoccupation internationale est croissante vis-à-vis des risques sanitaires associés.

Certaines espèces de cyanobactéries produisent des toxines appelées cyanotoxines qui comprennent une grande variété de structures chimiques : microcystines, nodularines, anatoxines, saxitoxines et dérivés, lyngbyatoxines, aplysiatoxines, etc.

Les cyanotoxines sont principalement intracellulaires, mais elles sont libérées dans l'eau sous forme libre lors de la lyse des cellules, en particulier au cours de la phase de sénescence de l'efflorescence.

La Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) et la Direction Générale de la Santé (DGS) ont demandé à l'Anses d'apporter des éléments d'éclairage en réponse aux questions suivantes :

Question 1) Quel est l'état des connaissances concernant la toxicocinétique des différentes cyanotoxines chez les poissons d'eau douce susceptibles d'être consommés par l'Homme, notamment :

- capacité de bioaccumulation, le cas échéant à quelle proportion dans les différents organes/tissus ?
- est-il possible d'établir un lien entre les concentrations en toxines mesurées dans l'eau et/ou les cyanobactéries et celles mesurées dans les poissons ?
- quelle est la vitesse d'élimination des toxines ?

Question 2) Sur la base des avantages et des inconvénients des différentes méthodes d'analyse des cyanotoxines dans les poissons, quelle(s) seraient celle(s) à recommander ?



Question 3) Sur la base des informations recueillies en réponse à la question 1 sur la cinétique de contamination/décontamination, quels éléments d'éclairage peuvent être apportés concernant la levée d'une interdiction de consommation des poissons suite à un épisode d'efflorescence de cyanobactéries (retour sous un seuil de cyanobactéries dans l'eau par exemple) ?

Dans un deuxième temps et de manière coordonnée avec la saisine de la DGS demandant à l'Anses d'actualiser l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leurs toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, à la baignade et autres activités récréatives (saisine n°2016-SA-0165), il est demandé à l'Anses de répondre aux questions suivantes :

Question 4) Sur la base d'une actualisation des connaissances toxicologiques disponibles sur les différentes cyanotoxines susceptibles d'entraîner des effets toxiques aigus ou chroniques chez l'Homme, est-il possible d'établir des seuils sanitaires dans les poissons (au niveau de la chair, et pour les poissons entiers, notamment pour les petits poissons consommés en friture) ?

Question 5) Y-a-t-il des données permettant de corrélérer les seuils de gestion des risques sanitaires pour la baignade qui auront été actualisés par un groupe de travail *ad hoc*, à un risque lié à la consommation de poissons ?

Question 6) Quelles pourraient être les modalités de suivi à mettre en place spécifiquement pour couvrir le risque alimentaire en complément du suivi des eaux de baignade indépendamment des seuils de cyanobactéries actuels ?

L'Anses a attribué deux numéros de saisine pour cette demande :

- la saisine n°2015-SA-0206 porte sur la première partie de la demande relative à l'état des connaissances (questions 1 à 3) ; elle a été traitée sous forme d'appui scientifique et technique (AST) mettant en œuvre une revue systématique de la littérature, dont les travaux ont été finalisés le 12 juillet 2016 et publiés ;
- la saisine n°2015-SA-0207, pour la seconde partie de la demande (questions 4 à 6), relative à la proposition de concentrations maximales de cyanotoxines dans les poissons d'eau douce et les modalités de surveillance.

Organisation de l'expertise

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

L'expertise relève du domaine de compétences du Comité d'Experts Spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » (CES ERCA). L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail « Cyanobactéries », constitué par décision du 6 janvier 2017 suite à un appel à candidatures. Ce groupe de travail a été constitué pour instruire conjointement les saisines n°2015-SA-0207 et 2016-SA-0165. La saisine n°2016-SA-0165 de la DGS demande à l'Anses d'actualiser l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leurs toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, à la baignade et autres activités récréatives.

Deux rapporteurs au sein du GT « Cyanobactéries » ont été nommés pour réaliser l'expertise initiale des travaux relatifs à la saisine n°2015-SA-0207, complétée par une expertise interne au sein de l'Unité d'Evaluation des risques liés aux aliments (UERALIM) de la Direction de l'Evaluation des Risques (DER) pour la revue systématique de la littérature et le traitement statistique des données.

Les travaux d'expertise du groupe de travail « Cyanobactéries » relatifs à la saisine 2015-SA-0207 ont été soumis régulièrement au CES ERCA (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques) lors des réunions plénières du 20 octobre 2015, 14 juin 2017, 11 avril 2019, 23 mai 2019, 13 juin 2019, 25 septembre 2019 et 23 octobre 2019. Le document produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES et par le relecteur nommé pour réaliser une relecture critique du document. Les travaux ont été adoptés par le CES ERCA réuni le 23 octobre 2019.



Résumé des principales discussions en séance

- Séance du 20 octobre 2015

La saisine a été présentée au CES ERCA. Les experts ont été informés que la demande a été traitée en deux parties par l'Anses, chacune recevant un numéro spécifique de saisine (2015-SA-0206 et 2015-SA-0207). Il a été convenu que les travaux relatifs à la saisine 2015-SA-0207 ne seraient initiés que dans un second temps, une fois reçue la saisine de la DGS (annoncée pour 2016) pour actualiser l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leurs toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, à la baignade et autres activités récréatives. Un groupe de travail sera créé pour traiter les deux saisines (« eaux » et « poissons »).

- Séance du 14 juin 2017

Le CES ERCA est informé que le groupe de travail « Cyanobactéries » a été constitué par décision signée en janvier 2017, après un appel public à candidatures (le CES ERCA avait été informé de cet appel à candidatures en septembre 2016). La composition du groupe de travail est présentée et il est indiqué qu'il comporte un expert du CES ERCA [mandat 2015-2018]. Le groupe de travail a reçu le mandat de traiter les 2 saisines (« eaux » et « poissons »). La première partie des travaux, jusqu'à la fin de l'année 2017, sera consacrée entre autres à la mise à jour de la liste des cyanobactéries toxinogènes et de leurs toxines. Une revue de la littérature sera réalisée concernant les données de toxicité et le cas échéant des valeurs toxicologiques de référence seront proposées. Seulement dans un second temps, la question de la contamination des poissons par les cyanotoxines sera abordée.

- Séance du 11 avril 2019

Le CES ERCA a été renouvelé mi-2018 pour un mandat de 3 ans. La saisine est donc présentée à nouveau aux experts, ainsi que l'organisation de l'expertise et la composition du groupe de travail (qui comporte à présent deux experts du CES ERCA).

En janvier 2019, l'Anses a émis un avis relatif à l'élaboration d'une nouvelle valeur toxicologique de référence (VTR) subchronique pour la microcystine-LR (MC-LR), sur la base des travaux du CES « Valeurs Sanitaires de Référence (VSR) ». Cette nouvelle VTR est présentée et discutée en CES ERCA. Cette étape a permis d'initier les travaux relatifs aux poissons (à partir de février 2019). Au sein du groupe de travail, deux experts ont été nommés rapporteurs pour réaliser l'expertise initiale. Une mise à jour de la littérature relative à la présence de MC dans les poissons d'eau douce a été réalisée et a permis d'identifier de nouvelles études. Pour l'une d'elles, conduite en Europe, les données brutes ont été obtenues directement auprès des auteurs. Ces données seront utilisées pour des analyses statistiques car il n'y a pas de données françaises publiées.

Le calendrier d'expertise et la méthodologie proposée par la coordination scientifique sont présentés et discutés.

- Séance du 23 mai 2019

Les discussions ont porté sur la méthodologie et les résultats préliminaires relatifs :

- aux fréquences de consommation de poisson n'entraînant pas un dépassement de la VTR en fonction de la concentration en microcystine-LR (MC-LR) dans la chair de poisson ;
- au nombre de prélèvements qui devrait être réalisé pour estimer les niveaux moyens de contamination des poissons (par espèce) en MC-LR ;
- à la mise à jour de l'analyse de la littérature réalisée en 2016.

- Séance du 13 juin 2019

En janvier 2019, l'Anses a émis un avis relatif à l'élaboration d'une nouvelle valeur toxicologique de référence (VTR) subchronique pour la cylindrospermopsine (CYN), sur la base des travaux du CES « Valeurs Sanitaires de Référence (VSR) ». Cette nouvelle VTR est présentée et discutée en CES ERCA. Les discussions ont ensuite porté sur la méthodologie et les résultats préliminaires relatifs aux fréquences de consommation de poisson n'entraînant pas un dépassement de la VTR



en fonction de la concentration en CYN dans la chair de poisson. Un expert du CES ERCA est désigné relecteur du projet de Synthèse et Conclusions.

- Séance du 25 septembre 2019

Le projet de Synthèse et Conclusions est examiné en séance. Les discussions ont porté sur les commentaires de l'expert du CES ERCA désigné relecteur ainsi que sur ceux apportés par d'autres experts.

- Séance du 23 octobre 2019

En octobre 2019, le CES « Valeurs Sanitaires de Référence (VSR) » a adopté une nouvelle valeur toxicologique de référence (VTR) aiguë pour la saxitoxine (STX). Cette nouvelle VTR est présentée et discutée en CES ERCA. Le projet de Synthèse et Conclusions est examiné en séance. Les discussions ont principalement porté sur la méthodologie et les résultats relatifs à l'estimation de concentrations maximales en STX dans la chair de poisson à ne pas dépasser pour que l'exposition soit inférieure à la VTR.

Des modifications de forme du document sont apportées en séance. Un point est ajouté par le CES ERCA dans la conclusion de l'expertise pour recommander l'acquisition de données de toxicité dans la perspective de proposer une VTR chronique pour les STX et des VTR aiguës pour l'anatoxine-a, la MC-LR et la CYN. Enfin, la toxicité des mélanges de cyanotoxines devrait être investiguée.

A l'issue des discussions, les conclusions suivantes du groupe de travail et du CES ERCA ont été retenues :

Afin d'apporter des éléments d'éclairage utiles aux gestionnaires, tant pour l'interdiction que pour la levée d'interdiction de consommation de poissons d'eau douce, le GT a estimé, pour les cyanotoxines à effets subchroniques (MC-LR, CYN), des fréquences de consommation de chair de poisson à ne pas dépasser en fonction de la concentration mesurée, afin de limiter les expositions à des niveaux inférieurs à la valeur toxicologique de référence. Pour les cyanotoxines à effets aigus (STX), le GT a estimé des concentrations maximales à ne pas dépasser dans la chair de poisson. Ces estimations sont proposées pour la population générale, subdivisée en plusieurs catégories selon l'âge des individus. En l'absence de VTR pour l'ATX-a, cette démarche n'a pas pu être suivie. Le GT recommande de ne pas consommer de poissons dès que la concentration mesurée est supérieure à la limite de détection de la méthode analytique.

Pour répondre à la question relative à une possible corrélation entre les seuils de gestion actualisés pour la baignade et les concentrations en cyanotoxines dans les poissons d'eau douce, le GT a mis à jour l'état des connaissances du rapport de l'Anses de juillet 2016. Les nouvelles études analysées confirment qu'il n'est pas possible à ce jour d'identifier, de manière généralisée, des concentrations seuils en cyanobactéries ou en cyanotoxines dans l'eau permettant de prédire la concentration en cyanotoxines dans les poissons.

Concernant la question relative aux modalités de la surveillance des poissons, le GT souligne qu'une bonne connaissance du plan d'eau est un préalable à la mise en place d'une surveillance des poissons vis-à-vis de la contamination en cyanotoxines. Cet état des lieux doit prendre en compte la typologie du plan d'eau, les espèces de poissons pêchées/consommées, l'historique (fréquence, durée, intensité) des épisodes d'efflorescence et des cyanotoxines mesurées, la présence de biofilms de cyanobactéries benthiques, les niveaux de cyanotoxines dans la chair de poisson selon les espèces ou les régimes alimentaires.

A partir des données issues de cet état des lieux, il sera possible de définir un plan de surveillance le cas échéant s'appuyant sur une ou des espèces sentinelles¹ de poisson. A titre d'illustration, le

¹ Une espèce sentinelle (poisson) se contamine plus rapidement et à des niveaux plus élevés que les autres espèces, par exemple la moule est utilisée par l'Ifremer comme espèce sentinelle pour la surveillance de la contamination des mollusques bivalves filtreurs par les biotoxines marines. Une espèce sentinelle doit aussi être suffisamment abondante sur le site, de manière permanente et doit être facile à prélever, en quantité adéquate pour l'analyse.



GT s'est appuyé sur des données de la littérature pour montrer comment de telles données pourraient être utilisées afin d'estimer le nombre de spécimens de poissons à analyser selon la précision visée par le gestionnaire.

Pour limiter l'exposition des consommateurs, le GT rappelle les recommandations générales d'éterer et d'éviscérer les poissons avant consommation (ou avant congélation) et de ne pas consommer entiers les petits poissons (fritures).

Acquisition de données

Le GT recommande la réalisation d'études qui permettraient d'apporter des éléments de connaissance sur la cinétique de contamination et d'élimination des cyanotoxines chez les poissons et sur le lien avec les efflorescences de cyanobactéries.

Afin d'acquérir des données entre la présence de cyanobactéries/cyanotoxines dans l'eau et la concentration en cyanotoxines dans les poissons, le GT recommande que des études soient menées *in situ* ou en conditions contrôlées en laboratoire et qu'elles s'appuient sur des prélèvements conjoints (en termes de lieu et de temps) d'eau et de poissons d'espèces consommées, en prenant en considération les divers régimes alimentaires.

Il serait utile d'étudier l'évolution saisonnière de la contamination en cyanotoxines de la chair de poissons.

Au regard de la littérature qui témoigne de relations complexes entre MC liées et libres, ainsi que d'un organotropisme qui reste à être encore mieux déterminé, la prise en considération des formes libres et liées des MC qui peuvent être présentes au sein de divers organes (muscle, foie, viscères) semble nécessaire.

Enfin, concernant les méthodes analytiques à employer, le GT souligne l'importance de prendre en compte ses recommandations dans le chapitre dédié du rapport et de veiller à renseigner les informations minimales permettant de juger de leur fiabilité (LOD, LOQ et rendement d'extraction) pour des résultats exprimés en matière fraîche. Le GT recommande de réaliser en première approche la recherche de cyanotoxines dans la chair de poisson selon la méthode ELISA.

Afin de pouvoir estimer l'exposition alimentaire des consommateurs, le GT recommande d'acquérir des données :

- de contamination par les cyanotoxines (MC, CYN, STX, ATX-a) des poissons d'eau douce en France (espèces consommées, prélevées tout au long de l'année) ainsi que d'autres organismes dulçaquicoles consommés par l'Homme (écrevisses, grenouilles, ...);
- de consommation des poissons d'eau douce en France (espèces, taille de portion, fréquence de consommation), ainsi que d'autres organismes dulçaquicoles tels que les écrevisses et les grenouilles ;
- de pratiques de pêche (zones de pêche, saisonnalité, prise en compte ou pas de la présence d'efflorescence, congélation de la pêche pour une consommation tout au long de l'année, proportion de pêche de loisir en « no kill »).

Par ailleurs, le CES ERCA recommande l'acquisition de données de toxicité afin de pouvoir proposer une VTR chronique pour la STX et des VTR aiguës pour l'ATX-a, la MC-LR et la CYN. Enfin, la toxicité des mélanges de cyanotoxines devrait être investiguée.

Adoption

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.

Sous réserve des modifications évoquées en séance, la synthèse et les conclusions sont adoptées par tous les experts présents.