

## **Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »**

### **Procès-verbal de la réunion des 18 et 19 octobre 2018**

*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](http://www.anses.fr)).*

#### **Étaient présent(e)s :**

- Membres du comité d'experts spécialisé
  - Le 18 octobre 2018
    - Mmes Bisson, Chevalier, El Ghissassi (après-midi), Lakhal, Platel
    - MM. Baril, Binet, Fitzgerald, Lirussi, Michiels, Schroeder, Sorg, Thireau, Viau, Vincent
  - Le 19 octobre 2018
    - Mmes Bisson, Lakhal, Platel
    - MM. Baril, Binet, Fitzgerald, Lirussi, Michiels, Schroeder, Sorg, Thireau, Viau, Vincent
- Coordination scientifique de l'Anses

#### **Étaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :**

- Le 18 octobre 2018
  - Mmes El Ghissassi (matin), El Yamani, Hoet, Iwatsubo, Kairo, Maître, Pillière
  - MM. Emond, Garnier
- Le 19 octobre 2018
  - Mmes Chevalier, El Ghissassi, El Yamani, Hoet, Iwatsubo, Kairo, Maître, Pillière
  - MM. Emond, Garnier

#### **Présidence**

M. Michiels assure la présidence de la séance pour la journée et demie.



## **1. ORDRE DU JOUR**

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

1. Valeur Toxicologiques de Référence par voie orale pour la microcystine-LR
2. Valeur Toxicologiques de Référence par voie orale pour la cylindrospermopsine

## **2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS 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 au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

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

### **3.1. Valeur Toxicologiques de Référence par voie orale pour la microcystine-LR (Saisine n°2016-SA-297) – jeudi 18 octobre 2018 matin**

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 14 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

L'Anses a été saisie le 19 juillet 2016 par la Direction générale de la santé (DGS) pour actualiser une précédente expertise réalisée en 2006, relative à l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leurs toxines dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), à la baignade et autres activités récréatives (Afssa-Afsset, 2006). Cette saisine fait notamment suite à la détection de cyanobactéries susceptibles de produire des cyanotoxines, pour lesquelles il n'existe à ce jour, aucune valeur sanitaire acceptable dans des retenues d'eau destinées à produire de l'eau destinée à la consommation humaine, et à la constatation de difficultés de gestion des risques des eaux de baignade contaminées par des cyanobactéries. L'objectif de ce travail est d'actualiser la liste des espèces de cyanobactéries toxigènes et les valeurs limites de qualité relatives à la concentration de cyanobactéries et/ou de toxines dans les eaux destinées à l'alimentation et les eaux de baignade.

Pour ce faire, une actualisation du corpus documentaire relatif à la toxicité de la microcystine-LR a été réalisée et une VTR subchronique par voie orale est proposée.

Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « VSR » lors des réunions des 23 novembre 2017, 18 janvier, 8 mars, 13 septembre et 18 octobre 2018.

Un profil toxicologique a été réalisé afin d'identifier les effets induits par la microcystine-LR, ainsi qu'un recensement des VTR par voie orale existantes.

L'altération de la qualité spermatique a été retenue comme effet critique. Le CES a réalisé une analyse critique des VTR subchroniques existantes. Celles-ci n'ont pas été retenues car elles ne sont basées sur des effets hépatotoxiques et non des effets reprotoxiques. Le CES a donc décidé de construire une VTR subchronique.

Outre le choix de l'effet critique, les discussions ont porté sur la construction de la VTR et notamment sur le choix de l'étude clé à utiliser, l'utilisation ou non de l'approche BMD, la réalisation d'un ajustement allométrique, l'application de facteurs d'incertitude et l'attribution d'un niveau de confiance.



Le CES a retenu comme effet critique : les effets reprotoxiques, comme étude clé : l'étude de Chen *et al.* (2011). Une Benchmark concentration n'a pas pu être dérivée. La dose critique retenue est donc un NOAEL de 0,15 µg/kg/j auquel un ajustement allométrique a été appliqué. Un facteur d'incertitude de 25 a été appliqué pour prendre en compte la variabilité inter et intra espèce et obtenir une VTR de 1 ng/kg/j. Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.

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 : 14 experts présents au moment de la délibération sur les 23 experts du CES adoptent le rapport, la synthèse et les conclusions de l'expertise relative à la VTR de la microcystine-LR.

### **3.2. Valeur Toxicologiques de Référence par voie orale pour la cylindrospermopsine (Saisine n°2016-SA-298) – jeudi 18 octobre 2018 matin**

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 14 experts sur 23 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt.

L'Anses a été saisie le 19 juillet 2016 par la Direction générale de la santé (DGS) d'actualiser une précédente expertise réalisée en 2006, relative à l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leurs toxines dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), à la baignade et autres activités récréatives (Afssa-Afsset, 2006). Cette saisine fait notamment suite à la détection de cyanobactéries susceptibles de produire des cyanotoxines, pour lesquelles il n'existe à ce jour, aucune valeur sanitaire acceptable dans des retenues d'eau destinées à produire de l'eau destinée à la consommation humaine, et à la constatation de difficultés de gestion des risques des eaux de baignade contaminées par des cyanobactéries. L'objectif de ce travail est d'actualiser la liste des espèces de cyanobactéries toxigènes et les valeurs limites de qualité relatives à la concentration de cyanobactéries et/ou de toxines dans les eaux destinées à l'alimentation et les eaux de baignade.

Pour ce faire, une actualisation du corpus documentaire relatif à la toxicité de la cylindrospermopsine a été réalisée et une VTR subchronique par voie orale est proposée.

Le rapport d'expertise collective a été présenté et discuté au sein du CES « VSR » lors des réunions du 4 mai, 13 septembre et 18 octobre 2018.

Un profil toxicologique a été réalisé afin d'identifier les effets induits par la cylindrospermopsine, ainsi qu'un recensement des VTR existantes par voie orale.

Les augmentations du poids du foie et des reins corrélés à des atteintes histologiques et biochimiques ont été retenues comme effet critique. Le CES a réalisé une analyse critique des VTR subchroniques existantes. Celles-ci n'ont pas été retenues car l'étude clé retenue (Humpage et Falconer, 2002-2003) présentaient des limites sur la dose administrée, le caractère néfaste de l'effet retenu et la durée de l'exposition. Le CES a donc décidé de construire une VTR subchronique.

Outre le choix de l'effet critique, les discussions ont porté sur la construction de la VTR et notamment sur le choix de l'étude clé à utiliser, l'utilisation ou non de l'approche BMD, la réalisation d'un ajustement allométrique, l'application de facteurs d'incertitude et l'attribution d'un niveau de confiance.

Le CES a retenu comme étude clé : l'étude de Chernoff *et al.* (2018). Une Benchmark concentration n'a pas pu être dérivée. La dose critique retenue est donc un LOAEL de 75 µg/kg/j auquel un ajustement allométrique a été appliqué. Un facteur d'incertitude de 75 pour prendre en compte la variabilité inter et intra espèce et l'utilisation d'un LOAEL a permis d'obtenir une VTR de 0,14 µg/kg/j. Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.



## Procès-verbal du CES VSR – 18 et 19 octobre 2018

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 : 14 experts présents au moment de la délibération sur les 23 experts du CES adoptent le rapport, la synthèse et les conclusions de l'expertise relative à la VTR de la cylindrospermopsine.

### **4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DES 18 ET 19 OCTOBRE 2018**

Le procès-verbal de la réunion des 18 et 19 octobre 2018 a été validé par le CES VSR le 29 novembre 2018.

*Le président du CES*

*F. Michiels*