

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

**Procès-verbal de la réunion
du 30 juin 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 30 juin 2023 - Matin :

- Membres du comité d'experts spécialisé

Monsieur Fabrice MICHIELS (président de séance)

Madame Michèle BISSON, Madame Anne CHEVALIER, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Monsieur Kevin HOGVEEN, Madame Yuriko IWATSUBO, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Henri SCHROEDER, Monsieur Olivier SORG, Monsieur Jérôme THIREAU, Madame Maeva WENDREMAIRE

Étaient absents ou excusés :

Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Luc BELZUNCES

- Coordination scientifique de l'Anses

Présidence

Monsieur Fabrice MICHIELS assure la présidence de la séance.

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante : Actualisation des données relatives aux substances phytopharmaceutiques de la famille des inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) (saisine n° 2019-SA-0202).

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°2019-SA-0202 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 pas d'autres liens à déclarer par rapport aux points à l'ordre du jour.

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

3.1. Actualisation des données relatives aux substances phytopharmaceutiques de la famille des inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) (saisine n° 2019-SA-0202)

Rappel du contexte de la saisine :

À la suite d'une alerte d'un collectif de scientifiques concernant les risques pour la santé humaine que pourrait présenter l'utilisation de fongicides de la famille des inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI), l'Anses s'est autosaisie le 24 mai 2018, afin de déterminer si les informations et hypothèses scientifiques mentionnées par ces scientifiques apportaient, au regard des données de la littérature, des évaluations européennes des substances et des données issues de la phytopharmacovigilance, des éléments en faveur d'une exposition et de risques qui n'auraient pas été pris en compte dans l'évaluation des substances actives fongicides concernées. Le 14 janvier 2019, l'Anses publiait un avis qui concluait que les informations et hypothèses scientifiques apportées par les lanceurs de l'alerte n'apportaient pas d'élément en faveur de l'existence d'alerte sanitaire pouvant conduire au retrait des autorisations de mise sur le marché de ces fongicides. L'Anses lançait cependant un appel à la vigilance aux niveaux européen et international et soulignait la nécessité de renforcer la recherche sur de potentiels effets toxiques chez l'humain.

Le 6 décembre 2019, l'Anses s'est autosaisie pour actualiser les données de la littérature scientifique sur les substances de la famille des SDHI. Cette expertise se focalise sur l'identification et la caractérisation des dangers, *via* l'analyse des données de la littérature et des valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes pour ces substances. Cette expertise ne couvre pas les notions d'exposition, ni de risque.

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail SDHI, rattaché à deux comités d'experts spécialisés (CES) : le CES « Valeurs sanitaires de référence » (VSR) et le CES « Substances et produits phytopharmaceutiques, biocontrôle ». Le rapport d'expertise, ainsi que ses conclusions et recommandations, ont été présentés pour validation aux 2 CES.

Les questions posées au GT SDHI justifiant la sollicitation du CES « VSR » étaient les suivantes :

- *« l'analyse des éléments disponibles ou à venir, notamment les effets critiques, la pharmacocinétique doivent-ils conduire à faire évoluer les valeurs de référence toxicologiques des substances ? A cet égard, une attention spécifique sera portée à la toxicité mitochondriale des substances actives de la famille des SDHI ;*
- *l'analyse des résultats de vigilance, de surveillance ou d'études épidémiologiques apporte-t-elle des éléments suggérant un impact sanitaire qui n'aurait pas été pris en compte dans l'évaluation des risques relative à ces substances ?*

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

- *au regard de ces éléments, si des modifications des valeurs toxicologiques de référence (VTR) des substances SDHI sont considérées nécessaires, des propositions sont attendues afin qu'elles puissent être portées au niveau européen ».*

Les travaux relatifs à la présente expertise ont été présentés au CES « VSR » le 23 janvier 2020, le 28 mai 2021, les 14 avril, 20 octobre et 8 décembre 2022, ainsi que les 20 janvier, 9 mars, 11 mai et 30 juin 2023.

La description et l'analyse critique des VTR existantes ont été réalisées par le GT SDHI, à partir des dossiers réglementaires et des données de la littérature, afin d'identifier si des données pertinentes pour l'élaboration des VTR étaient disponibles. Les discussions en séance du CES « VSR » ont donc porté sur l'analyse réalisée par le GT SDHI et notamment, les choix réalisés et les conclusions en découlant pour élaborer les VTR (chapitre 6) en se focalisant sur :

- l'analyse de la toxicité mitochondriale,
- la description et la qualité des études clés retenues,
- l'analyse de la pertinence des effets critiques retenus,
- le choix des doses critiques, en veillant, en particulier, à ce que les doses critiques utilisées comme points de départ pour l'élaboration des VTR soient les plus conservatrices au regard de l'ensemble des études pertinentes pour leur dérivation,
- le choix des facteurs d'incertitude,
- l'attribution des niveaux de confiance.

Le GT s'est également intéressé aux effets observés, suite à une inactivation génétique de la succinate déshydrogénase (SDH) ou une inhibition chimique par des inhibiteurs non phytopharmaceutiques (chapitre 7). Le GT a réalisé une analyse transversale des effets toxiques communs à plusieurs SDHI étudiés au regard de la toxicité mitochondriale afin de permettre une comparaison de leur toxicité par organe ou par système (chapitre 8). Après avoir conclu, le GT SDHI a émis plusieurs recommandations. L'ensemble de ces éléments ont également été discutés en CES « VSR ».

Lors de la séance du 11 mai 2023, la version finale du rapport du GT SDHI, *de facto* plus modifiable à ce stade de l'expertise, a été mise à disposition du CES « VSR ». Celui-ci, après en avoir pris connaissance, a décidé de ne pas l'endosser dans sa globalité et de n'en valider que certaines parties. Le CES « VSR » a endossé les chapitres relatifs au contexte, aux objet et modalités de réalisation de l'expertise, à la méthodologie, à la sélection des substances actives phytopharmaceutiques et à la biochimie de la SDH ainsi qu'aux évaluations antérieures. Le CES « VSR » a endossé les VTR pour les 14 substances SDHI identifiées par le GT, à l'exception des points d'attention décrits dans ce chapitre. Le CES « VSR » n'a pas endossé les chapitres relatifs au dysfonctionnement de la SDH et pathologies (ie indépendant d'effets inhibiteurs induits par les agents chimiques objets de la saisine) ainsi que les chapitres relatifs aux organes cibles et à la toxicité par organe. Le CES « VSR » n'a par conséquent pas endossé la conclusion du rapport et certaines recommandations formulées par le GT.

Lors de la présente séance du 30 juin 2023, le CES « VSR » a collégalement défini les éléments d'analyse à considérer pour établir ses conclusions sur le rapport SDHI. Ces conclusions ont vocation à alimenter la partie 3.2 de l'avis de l'Agence.

Après avoir vérifié que le quorum est atteint avec 14 experts sur 16 et ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts, le président propose une étape formelle de validation de ces conclusions

formulées avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les 14 experts présents au moment de la délibération adoptent à l'unanimité l'analyse et les conclusions du CES « VSR » à faire figurer dans la partie 3.2 de l'avis de l'Anses relatif à l'actualisation des données relatives aux substances phytopharmaceutiques de la famille des inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) (saisine n° 2019-SA-0202).

4. ADOPTION DU PROJET DE PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 30 JUIN 2023

Le procès-verbal relatif à la réunion du 30 juin 2023 a été validé par le CES « VSR » le 9 novembre 2023.

M. Fabrice MICHIELS
Président du CES VSR 2021-2024