

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 mai 2023

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif aux risques pour la santé humaine liés aux proliférations d'*Ostreopsis* spp. sur le littoral basque

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 3 décembre 2021 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'expertise suivante dont le titre initial était : « *demande d'avis relatif aux risques liés aux efflorescences d'*Ostreopsis* spp. sur l'ensemble du littoral français* ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte

Au cours des dernières décennies, plusieurs espèces de dinoflagellés du genre *Ostreopsis* ont été identifiées dans les eaux marines de pays européens tels que l'Albanie, la Croatie, Chypre, l'Espagne, la France, la Grèce, l'Italie, Monaco et le Portugal (Ciminiello *et al.*, 2006 ; Aligizaki *et al.*, 2008 ; Amzil *et al.*, 2012 ; Del Favero *et al.*, 2012 ; Funari, Manganelli et Testai, 2015 ; Accoroni et Totti, 2016 ; Fraga *et al.*, 2017 ; dos Santos *et al.*, 2019). Ces microalgues peuvent causer des intoxications humaines lorsque les cellules ou les toxines qu'elles produisent sont présentes dans l'eau de mer, les aérosols ou dans certains produits de la mer (Pelín *et al.*, 2016b ; Walsh, 2017 ; Patocka *et al.*, 2018). La voie principale d'exposition de l'Homme est l'inhalation d'aérosols sans que l'on sache actuellement si les agents à l'origine

des intoxications sont les cellules d'*Ostreopsis*, les débris cellulaires, des toxines connues produites par *Ostreopsis* ou d'autres composés non encore identifiés. D'autres voies d'exposition (contact cutané, contact oculaire, ingestion d'eau ou de produits de la mer contaminés) sont possibles (Paradis et Labadie, 2022).

Les intoxications se manifestent par divers signes et symptômes (survenant moins de 48h après l'exposition) :

- neurosensoriels et neurologiques : paresthésies (sensation de fourmillements), dysesthésies (sensation de brûlure) et céphalées ;
- respiratoires, de la sphère ORL et stomatologiques : dysgueusie à type de goût métallique, rhinorrhée, toux, gêne respiratoire ;
- cutanés évoquant de l'urticaire ;
- cardiaques : tachycardie, poussée hypertensive ;
- digestifs : nausées, vomissements, diarrhée ;
- systémiques : fièvre ;
- locomoteurs : myalgies et arthralgies (douleurs musculaires et articulaires).

Elles surviennent lors de diverses situations :

- travail ou activités récréatives dans la mer (baigneurs, maîtres-nageurs, pêcheurs professionnels, surfeurs, etc.) ;
- travail ou activités récréatives sur ou à proximité de la plage (estivants, secouristes, agents en charge du nettoyage des plages, restaurateurs, etc.) ;
- séjour ou résidence à proximité immédiate du bord de mer ;
- consommation de produits de la mer contaminés.

En France, la présence d'*Ostreopsis* est identifiée de façon récurrente sur les côtes méditerranéennes depuis une quinzaine d'années (Mangialajo et al., 2011 ; Gémin et al., 2020a) alors qu'elle est beaucoup plus récente sur les côtes basques française et espagnole (Amzil et al., 2021 ; Drouet, 2021 ; Chomérat, 2022). Deux espèces ont été identifiées sur la côte basque : *O. cf. siamensis* et *O. cf. ovata* (Amzil et al., 2021). Si la première, *O. cf. siamensis*, est observée sur cette côte depuis 2018, la seconde, *O. cf. ovata*, a été observée dans cette partie du golfe de Gascogne pour la première fois en 2021.

Le bilan épidémiologique montre que près de 900 personnes ont développé des signes et des symptômes associés aux proliférations d'*Ostreopsis* sur la côte basque française depuis 2020 (Paradis et Labadie 2022). Ce bilan montre par ailleurs qu'il n'existe pas de différence clinique avec les effets observés lors des épisodes de prolifération d'*Ostreopsis cf. ovata* du pourtour méditerranéen.

1.2. Objet de la saisine

Dans son courrier de saisine (cf annexe 2), la DGS et la DGAL ont demandé à l'Anses, dans le cadre de la présente expertise, de mettre à jour les connaissances relatives à *Ostreopsis* qui avaient fait l'objet d'avis de l'Agence en 2007 et 2008 (Anses, 2007 et 2008) et d'établir des recommandations spécifiques à la côte atlantique. Il a également été demandé, si cela s'avère opportun, de mettre à jour les recommandations spécifiques à la côte méditerranéenne établies en 2007-2008. Cette saisine porte sur les risques sanitaires liés aux diverses voies

d'exposition : par inhalation (exposition aux aérosols), par ingestion (consommation de produits de la mer contaminés ou d'eau lors de la pratique d'activités aquatiques) ou suite à un contact cutané ou oculaire, tout en prenant en considération les particularités liées à la protection des travailleurs concernés.

Dans le cadre du contrat d'expertise établi le 20 décembre 2021, l'Agence a redéfini le périmètre de la saisine, reformulé les questions et modifié le titre de cette dernière afin de se focaliser sur les risques liés à la présence d'*Ostreopsis* sur la côte basque.

Ainsi, l'expertise a été réalisée selon deux axes, un premier concernant le bilan des connaissances et un second relatif à l'élaboration de recommandations, détaillés comme suit :

1- Etat des connaissances :

- Description des espèces du genre *Ostreopsis* ;
- Identification et description des toxines associées ;
- Écologie du genre *Ostreopsis* (conditions favorables à la prolifération d'*Ostreopsis* et conditions associées à la production de toxines) ;
- Présence d'*Ostreopsis* sur les côtes françaises métropolitaines et si possible ultramarines (établissement d'une cartographie avec les données du RePHY et/ou les données issues de projets de recherche) ;
- Métrologie du genre *Ostreopsis* et des toxines associées dans l'eau, l'air et les coquillages et sur les macroalgues (description des méthodes de prélèvement et d'analyse, y compris les méthodes de détection rapide) ;
- Voies d'exposition - populations exposées aux cellules d'*Ostreopsis* et aux toxines associées et populations sensibles ;
- Description de programmes de surveillance, de norme ou de réglementation relatifs à *Ostreopsis* à l'international dans l'eau, l'air et les coquillages ;
- Description du programme de surveillance en Méditerranée ;
- Données de toxicité selon les toxines identifiées et les voies d'exposition (éléments de réponse à la question : l'intoxication humaine est-elle liée aux toxines et/ou aux cellules ?) ;
- Exploitation des données épidémiologiques issues des centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) (épisode de l'été 2021 et épisodes précédents sur les côtes méditerranéennes).

2- Recommandations établies en fonction du bilan de l'état des connaissances :

- Proposition de valeur toxicologique aiguë et subchronique pour les voies orale/respiratoire/cutanée pour la toxine de référence ;
- Proposition d'un seuil de concentration d'*Ostreopsis* et/ou de toxines dans l'eau ou sur des macroalgues et/ou dans l'air et/ou dans les coquillages à ne pas dépasser ? Le seuil est-il différent en fonction des espèces du genre *Ostreopsis* ?
- Proposition de mesures/investigations complémentaires en cas de dépassement du seuil ;
- Recommandations pour la stratégie d'échantillonnage et de méthodes adaptées pour le prélèvement et l'analyse des cellules et/ou des toxines associées selon les matrices (eau, macroalgues, produits de la mer, embruns) ;
- Recommandations pour la surveillance d'*Ostreopsis* sur la côte basque (points de prélèvements, type de support (eau, macroalgues, autres), fréquence, etc.). Est-il possible d'identifier des zones / périodes à risque sur la côte basque / atlantique ?

- Éléments de réponse à la question : quels sont les risques pour les différents usagers de la mer selon les différentes voies d'exposition (alimentaire, activités aquatiques, embruns) ?
- Préconisations spécifiques pour les professionnels et la ou les population(s) sensible(s) (asthmatiques, etc.).

Le rapport d'expertise du GT¹ expose l'intégralité des travaux qu'il a réalisés. Cet avis en présente la synthèse pour aider en particulier à la mise en œuvre, dès la saison estivale 2023, d'une surveillance d'*Ostreopsis* sur la côte basque. Sont ainsi présentés au chapitre 3, en complément du bilan des connaissances, les principaux résultats de l'expertise appuyant les recommandations relatives à la surveillance d'*Ostreopsis* sur la côte basque :

- Proposition de stratégie de surveillance d'*Ostreopsis* ;
- Proposition de valeur guide en toxines d'*Ostreopsis* dans les coquillages ;
- Préconisation pour limiter l'exposition des professionnels et des riverains ;
- Proposition d'un outil d'aide la décision pour la gestion des proliférations d'*Ostreopsis*.

Par ailleurs, la liste des besoins de recherche est présentée en annexe 3.

2. 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) ».

2.1. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'expertise relève du domaine de compétence des comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux », « Évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » (ERCA) et « Valeurs sanitaires de références » (VSR).

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail (GT) « *Ostreopsis* », créé après un appel public à candidatures, rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ».

Les travaux d'expertise du GT « *Ostreopsis* » ont été soumis régulièrement au CES « Eaux », (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques), les 10 mai, 7 juin et 6 décembre 2022 et les 7 mars et 4 avril 2023, ainsi qu'au CES « ERCA », les 11 janvier, 12 mai et 2 juin 2022 et les 13 janvier, 7 février et 14 mars 2023. Le CES « VSR » s'est vu confier la construction de deux VTR pour la palytoxine pour une exposition aiguë et une exposition répétée par voie orale. Les travaux ont été présentés le 19 janvier 2023 et validés le 9 mars 2023. Ces travaux font l'objet d'un avis spécifique de l'Agence en cours de finalisation (Anses, 2023).

Le rapport d'expertise collective et l'avis produits par le groupe de travail « *Ostreopsis* » tiennent compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des CES « EAUX » et « ERCA ». Les sections relatives à l'eau et aux aérosols du présent avis ont été adoptées par le CES « Eaux » le 4 avril 2023, les sections relatives aux produits de la mer ont été adoptées par le CES « ERCA » le 14 mars 2023.

¹ Le rapport d'expertise sera publié ultérieurement à cet avis.

Le présent avis, qui se fonde sur le rapport d'expertise et les conclusions du GT « *Ostreopsis* », a été adopté par le CES « Eaux » lors de sa séance du 4 avril 2023. Le rapport sera publié postérieurement à cet avis.

2.2. Prévention des risques de conflits d'intérêts

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2.3. Méthode d'expertise

Pour répondre aux questions de la saisine, le GT « *Ostreopsis* » s'est basé sur une revue approfondie de la littérature (de type « scoping review »). Des auditions ont également été conduites auprès d'acteurs locaux (scientifiques, gestionnaires, médecins).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT « *OSTREOPSIS* » ET DU CES « EAUX »

3.1. Bilan des connaissances : synthèse de l'analyse de la revue bibliographique

3.1.1. Description

Les organismes unicellulaires du genre *Ostreopsis* sont des microalgues de la classe des Dinophycées d'environ 40 à 100 µm de longueur et possédant deux flagelles. Ils ont la forme d'une lentille plus ou moins aplatie et le genre est facilement reconnaissable avec un microscope optique.

Il existe 12 espèces du genre *Ostreopsis* décrites à ce jour. La proximité morphologique de certaines espèces, associée à la variabilité morphologique au sein d'une même espèce, compliquent les études et rendent l'identification génétique indispensable.

Les études de biologie moléculaire suggèrent la présence d'autres espèces (nommées espèces cryptiques). Le terme « cf. » (*confer* en latin) utilisé largement dans l'ensemble du texte pour *Ostreopsis cf. ovata* et *Ostreopsis cf. siamensis* précise que ces espèces ressemblent morphologiquement à *Ostreopsis ovata* et *Ostreopsis siamensis*, mais que les données de biologie moléculaire sont absentes ou trop parcellaires pour confirmer qu'il s'agit bien de ces espèces.

3.1.2. Biologie et écologie du genre *Ostreopsis*

Les espèces du genre *Ostreopsis* se développent sous forme de biofilms, sur des substrats biotiques (macrophytes), ou abiotiques (rochers/galets), généralement dans des zones peu profondes et relativement abritées des vents et des courants (Mangialajo *et al.*, 2011). La production d'une matrice mucilagineuse (mucus) permet l'agrégation des cellules et la formation du biofilm (Honsell *et al.*, 2011 ; Escalera *et al.*, 2014). Lorsque les conditions environnementales sont favorables à la croissance cellulaire, *O. cf. ovata* prolifère, avec des abondances cellulaires pouvant dépasser le million de cellules par gramme de poids frais de

macroalgue (Mangialajo *et al.*, 2008 ; Audition Ifremer 2022). Différents processus (biologiques ou physiques, comme la houle et les courants) peuvent provoquer le détachement de cellules ou d'agrégats de cellules du substrat, puis leur dispersion dans la colonne d'eau. On parle alors de phase planctonique de ces microalgues. Les agrégats peuvent s'accumuler en surface pour former des fleurs d'eau visibles à l'œil nu (Mangialajo *et al.*, 2011 ; Pavaux *et al.*, 2021).

Ostreopsis a longtemps été considéré comme un genre se développant uniquement dans les zones tropicales et subtropicales. Or, depuis le début des années 2000, *Ostreopsis* est de plus en plus fréquemment observé dans les zones tempérées, comme la Méditerranée. Depuis sa première identification en France, à Villefranche-sur-Mer en 1972 (Taylor, 1979), la présence du genre *Ostreopsis* a été signalée sur tout le pourtour méditerranéen (Tognetto *et al.*, 1995 ; Vila *et al.*, 2001 ; Aligizaki et Nikolaidis, 2006 ; Turki *et al.*, 2006 ; Mangialajo *et al.*, 2008 ; Accoroni *et al.*, 2011 ; Illoul *et al.*, 2012 ; Amzil *et al.*, 2012 ; Accoroni *et al.*, 2016). *Ostreopsis* cf. *ovata* est l'espèce la plus répandue en Méditerranée, notamment dans la partie nord occidentale, tandis que *O.* cf. *siamensis* et *O. fattorussoi* ont surtout été observées respectivement en Méditerranée occidentale (Espagne, Tunisie, Italie) et orientale (Chypre, Liban) (Battocchi *et al.*, 2010 ; Accoroni et Totti, 2016 ; Accoroni *et al.*, 2016).

Les côtes basques françaises et espagnoles constituent ces dernières années une nouvelle zone de développement d'*Ostreopsis* (Amorim *et al.*, 2010 ; Laza-Martinez *et al.*, 2011 ; Drouet, 2021 ; Chomerat, 2022). Les espèces retrouvées dans ces zones sont *O.* cf. *ovata* et *O.* cf. *siamensis*. Ce nouvel habitat pour *Ostreopsis* montre que ce genre est capable de s'adapter à des conditions environnementales différentes de celles du pourtour méditerranéen. Les eaux du littoral aquitain sont en effet plus froides, moins salées et elles présentent un fort hydrodynamisme causé, en partie, par les marées. Ces caractéristiques sont, *a priori*, moins favorables au développement d'*O.* cf. *ovata* que les eaux plus chaudes et plus stratifiées de la Méditerranée. En revanche, l'abondance de macroalgues sur substrats rocheux sur la côte basque est favorable au développement des biofilms d'*Ostreopsis*.

3.1.3. Toxines produites

Certaines espèces d'*Ostreopsis* produisent des composés pouvant présenter un danger pour la santé humaine ainsi que pour la faune et la flore marines. La majorité des toxines produites par les espèces d'*Ostreopsis* sont la palytoxine isobare (isob-PLTX)², les ovatoxines (OVTX–a à -i), les ostréococines (OST) et les mascarénotoxines. Ces composés sont identifiés dans ce document comme « les toxines du groupe de la PLTX » car elles présentent toutes une structure chimique proche de celle de la PLTX. Historiquement, la PLTX a été mise en évidence dans un corail tropical mou d'Hawaï (*Palythoa toxica*). Elle est à l'origine d'intoxications humaines développées suite à la manipulation de plusieurs genres de corail mou en aquarium (Calon *et al.*, 2019). Il est à noter que les microalgues du genre *Ostreopsis* peuvent produire de l'isob-PLTX mais pas de la PLTX.

Les profils toxiques de souches d'*O.* cf. *ovata* isolées en Méditerranée ont montré la présence de plusieurs analogues d'ovatoxines (OVTX) (Ciminiello *et al.* 2010 ; Tartaglione *et al.*, 2017). Ces mêmes toxines ont également été détectées dans un échantillon prélevé lors de l'épisode de prolifération d'*Ostreopsis* d'août 2021 sur la côte basque et dans des cellules d'*O.* cf. *ovata* mises en culture suite à l'isolement de souches issues du même prélèvement

² Il s'agit d'un isomère de la PLTX, de même formule brute mais ayant une formule développée différente.

(Amzil *et al.*, 2021, Chomérat *et al.*, 2022). En revanche, aucune toxine du groupe de la PLTX n'a été retrouvée dans les cellules d'*O. cf. siamensis* isolées à partir de ce même prélèvement, ce qui confirme les résultats d'études antérieures menées sur plusieurs souches d'*O. cf. siamensis* provenant de Méditerranée (Sicile, Italie) et d'Atlantique (Sines et Cascais, Portugal) (Ciminiello *et al.*, 2013). Aucune OST ni mascalénotoxine n'a été retrouvée dans les souches d'*O. cf. siamensis* et d'*O. cf. ovata* isolées des côtes méditerranéenne et basque (Ciminiello *et al.*, 2006 ; Tartaglione *et al.*, 2017 ; Chomérat *et al.*, 2022).

Par ailleurs, certaines souches d'*Ostreopsis* produisent des composés n'appartenant pas aux toxines du groupe de la PLTX, et potentiellement toxiques pour les humains, la faune et la flore marines. C'est le cas notamment de souches coréennes et méditerranéennes d'*O. cf. ovata* qui peuvent produire des ostréols, des ostréotoxines, des liguriatoxines et riviératoxines (pour ces deux dernières familles de molécules, les structures sont encore inconnues).

À ce jour, les OVTX sont les seules toxines du groupe de la PLTX produites par les espèces d'*Ostreopsis* proliférant sur la côte basque qui ont pu être identifiées.

3.1.4. Toxicité

Les études portant sur les toxines produites par *Ostreopsis* (toxines du groupe de la PLTX ainsi que les autres toxines) sont très parcellaires. En raison de la disponibilité de plusieurs études *in vivo* avec la PLTX et compte tenu de la grande similarité de structure entre la PLTX et les toxines du groupe de la PLTX, le GT « *Ostreopsis* » a choisi d'utiliser la PLTX comme une molécule représentative des toxines du groupe de la PLTX (proxy).

Les études disponibles pour la PLTX concernent principalement l'exposition par voie orale alors que celles par inhalation ou par contact cutané ont fait l'objet de moins de travaux.

Palytoxine

Il n'existe pas de données permettant d'établir des paramètres toxico-cinétiques de la PLTX. **La toxicité aiguë** de la PLTX a été étudiée chez de nombreuses espèces animales (très majoritairement des rongeurs, mais également des lagomorphes, des chiens et des singes) et cela pour plusieurs voies d'administration. Elles montrent que la mortalité des animaux après gavage apparaît à des doses jusqu'à 15 000 fois plus élevées que l'administration par inhalation ou par injection (intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire) (Boente-Juncal *et al.*, 2020a ; Poli *et al.*, 2018 ; Tubaro *et al.*, 2011 ; Sosa *et al.*, 2009).

La cinétique d'apparition, la nature et l'intensité des signes et symptômes peuvent différer en fonction de la voie d'administration considérée. Au cours des études de toxicité aiguë par administration orale citées précédemment, une mortalité rapide (en quelques heures) a été observée pour les doses les plus élevées. Elle est consécutive à des effets neurotoxiques avec paralysie musculaire et détresse respiratoire. Pour des doses plus faibles ne provoquant pas de mortalité rapide, des lésions sont observées aux sites de contact en fonction de la voie d'exposition (cavité nasale, poumon, peau, estomac, intestin) ainsi qu'au niveau systémique (cœur, foie, reins, tissus lymphoïdes, glandes salivaires), signalant une distribution très importante de la toxine au sein de l'organisme. Ces atteintes multiples s'expliquent selon toute vraisemblance par le fait que la PLTX agit sur une protéine de transport transmembranaire (Na/K-ATPase) (Takeuchi *et al.*, 2009 ; Scheiner-Bobis *et al.*, 2002) qui est présente dans tous les types cellulaires (Mobasheri *et al.*, 2000).

Les études **de toxicité répétée pendant 7 ou 28 jours** par administration orale montrent que, si des organes comme les poumons, le cœur et la rate sont altérés pour les doses les plus élevées, seuls l'estomac, les intestins et le foie le sont aux doses plus faibles (Del Favero *et al.*, 2013 ; Boente-Juncal *et al.*, 2020b).

Considérant l'insuffisance des données d'intoxications humaines et animales (Wiles *et al.*, 1974 ; Fujiki *et al.*, 1986 ; Poli *et al.*, 2018), **aucune VTR pour une exposition court terme par inhalation ou contact cutané à la PLTX n'a pu être proposée.**

Les symptômes observés à la suite d'une exposition aiguë à la PLTX par voie orale (gavage) chez la souris sont une piloérection, une léthargie, une ataxie, des douleurs abdominales et une dyspnée. **Une VTR aiguë par voie orale de 0,08 µg PLTX.kg⁻¹ pc** a été élaborée par le CES VSR, sur la base d'un NOAEL³ dérivé à partir de l'étude de Boente-Juncal *et al.* (2020a). **Cette valeur est associée à un indice de confiance⁴ moyen-faible (Anses, 2023- en cours de finalisation).**

Ovatoxines

Contrairement aux études de toxicité de la PLTX, celles relatives aux OVTX sont rares en raison de la difficulté d'obtention de ces toxines pures (Gémin, 2020b).

Une seule étude *in vivo* de toxicité aiguë a été conduite avec l'OVTX-a (Poli *et al.*, 2018). Elle montre que l'exposition de rats par inhalation entraîne des altérations de la cavité nasale ainsi que des lésions au niveau pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénal alors que peu ou aucun effet n'a été constaté au niveau musculaire et gastro-intestinal. Au vu des données disponibles, les doses induisant la mortalité et les symptômes et lésions observés apparaissent très similaires entre la PLTX et l'OVTX-a. **L'ensemble des résultats obtenus par des études *in vivo* et *in vitro* suggère que** les mécanismes cellulaires d'action de la PLTX et de l'OVTX-a sont très proches.

Autres toxines identifiées

Seules des données de toxicité aiguë sont disponibles pour l'OST-D par diverses voies d'administration. Les effets rapportés sont assez similaires à ceux de la PLTX.

Les données concernant les autres toxines connues sont très parcellaires avec majoritairement des études *in vitro*.

Pour ces raisons, **il n'a pas été possible d'établir de VTR pour toutes ces autres toxines.**

Du fait de la similarité des effets induits par la PLTX, les OVTX ou l'OST-D chez l'animal, le GT « *Ostreopsis* » estime que la VTR aiguë élaborée pour l'exposition par voie orale à la PLTX s'applique à la somme non pondérée des doses d'exposition (sous l'hypothèse d'une équivalence toxique rapportée au poids corporel).

³ Le NOAEL (*non observed adverse effect level*) ou dose sans effet nocif observable, est la dose la plus élevée d'une substance chimique ne produisant aucun effet nocif observable au cours d'une étude de toxicité.

⁴ L'Anses attribue un niveau de confiance global à chaque VTR en prenant en compte la nature et la qualité des données, l'effet critique et son mode d'action, le choix de l'étude clé, le choix de la dose critique. Pour chaque critère, un niveau de confiance fort, moyen ou faible doit être fixé et en combinant les niveaux de chaque critère, un niveau de confiance global est déterminé par avis d'experts (Anses, 2017). Cinq niveaux de confiance correspondant à cinq couleurs sont possibles : **fort (vert foncé), moyen-fort (vert clair), moyen (jaune), moyen-faible (orange) ou faible (rouge).**

3.1.5. Contamination des milieux par les toxines d'*Ostreopsis*

Ce paragraphe présente l'état des connaissances relatives aux données de contamination de l'eau, des aérosols et des produits de la mer par les toxines produites lors des épisodes de prolifération d'*Ostreopsis*.

Pour rappel, il a été montré que les souches d'*Ostreopsis* cf. *ovata* présentes sur la côte basque durant les étés 2021 et 2022, produisent des OVTX.

Eaux

La contamination de l'eau de mer par les toxines d'*Ostreopsis* est peu documentée. Les expérimentations menées en laboratoire montrent que les OVTX produites par les cellules d'*Ostreopsis* (toxines intracellulaires) peuvent se retrouver dans l'eau ou dans le mucus (toxines extracellulaires). Cette distribution en deux fractions (intracellulaire et extracellulaire) des OVTX impacte la biodisponibilité des toxines et donc les niveaux potentiels d'exposition de la population. La concentration intracellulaire en OVTX est très variable d'une zone géographique à l'autre, avec un minimum de l'ordre de 10^{-3} pg.cell⁻¹ sur les côtes atlantiques (Maroc, Pays Basque) et un maximum de 75 pg.cell⁻¹ sur les côtes méditerranéennes (mer Adriatique) (Alkhatib et al., 2022 ; Chomerat et al., 2022). Différents facteurs et processus biotiques et abiotiques, comme la nature du substrat, la phase de croissance, la présence de compétiteurs, la disponibilité en nutriments et/ou la température, sont susceptibles de contribuer à cette variabilité.

La mesure des concentrations en OVTX extracellulaires est limitée par l'absence de méthode optimisée pour l'extraction de ces toxines de l'eau de mer. Ainsi, aucune donnée de concentration en OVTX dans la colonne d'eau ou dans le mucus en milieu naturel n'est actuellement disponible. Pour ces mêmes raisons, aucune donnée de contamination de l'eau ou du mucus par les autres toxines produites par *Ostreopsis* n'est disponible à ce jour.

Le GT « *Ostreopsis* » estime qu'en l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'exclure le risque d'exposition par ingestion ou par contact cutané et oculaire d'eau contaminée par des toxines du groupe de la PLTX, en cas de prolifération d'*Ostreopsis*.

Aérosols

La nature des composés aérosolisés toxiques pour les populations humaines n'est pas encore clairement identifiée. La toxicité des aérosols produits lors des proliférations d'*Ostreopsis* pourrait résulter de la présence en leur sein des toxines du groupe de la PLTX, des autres toxines citées précédemment, de cellules ou débris cellulaires d'*Ostreopsis*, ou bien encore d'autres composés encore inconnus.

Seules des données parcellaires de contamination des aérosols par les OVTX sont actuellement disponibles. Quelques études de terrain et de laboratoire montrent que les OVTX peuvent être aérosolisées. L'enrichissement des aérosols en matériel toxique serait en partie dépendant de l'abondance cellulaire d'*Ostreopsis* dans la couche de surface de la colonne d'eau, mais surtout des conditions météorologiques (vitesse du vent). Néanmoins, aucune donnée ne permet de déterminer si les OVTX transférées depuis la colonne d'eau sont dissoutes ou associées à des débris cellulaires d'*Ostreopsis*.

Malgré l'absence de connaissances suffisantes relatives à la nature des composés toxiques et des processus à l'origine de leur transfert vers l'atmosphère, les experts du GT « *Ostreopsis* » confirment que la voie principale d'exposition de l'Homme est

l'inhalation même si les experts ne sont pas en mesure, pour l'instant, de caractériser et d'évaluer le risque lié aux proliférations d'*Ostreopsis* par cette voie d'exposition.

Produits de la mer

La contamination de produits de la mer par des toxines du groupe de la PLTX, produites par *Ostreopsis*, a été observée dans de nombreux pays, en particulier sur le pourtour méditerranéen. Parmi les organismes contaminés, les herbivores possèdent généralement les concentrations les plus élevées en toxines, sans doute parce qu'ils broutent directement les macroalgues sur lesquelles prolifèrent les cellules d'*Ostreopsis*. La plus grande partie des toxines se trouve dans les glandes digestives des moules et dans le tube digestif d'autres organismes (oursins, céphalopodes, poissons), avec une dominance d'OVTX (au moins 90%) et une faible proportion de (isob-)PLTX (environ 10%). Bien que les profils d'OVTX puissent varier selon les organismes, les rares données disponibles indiquent que l'OVTX-a est majoritaire puisqu'elle représente environ 70% du profil toxinique, suivie par l'OVTX-b (20-30%), puis par les OVTX-c et -e (0-10%). L'accumulation de toxines du groupe de la PLTX dans les oursins et les moules est souvent corrélée avec les abondances cellulaires *in situ* d'*O. cf. ovata*. Si (1) la récolte des oursins est interdite en période estivale en Méditerranée et (2) les parties comestibles des oursins sont (*a priori*) les gonades, une préoccupation sanitaire ne peut pas être exclue pour les personnes mal informées ou consommant tout ou une partie du contenu du tube digestif de ces animaux.

L'une des limites majeures de ce bilan des connaissances sur les données d'occurrence et de quantification des toxines dans les produits de la mer est la faible qualité des données disponibles. En effet, dans un grand nombre d'études, les techniques analytiques utilisées ne permettent ni d'identifier de manière non équivoque, ni de quantifier de manière robuste (reproductibilité et justesse) les toxines du groupe de la PLTX, d'autant que seul un étalon analytique de la PLTX isolée du corail *Palythoa* est commercialement disponible à ce jour. Par ailleurs, les unités de mesure dans les produits de la mer n'étant pas harmonisées, il est souvent difficile de comparer les données issues des différentes études. La qualité des données est une condition primordiale pour l'évaluation des risques.

De rares cas d'intoxication humaine ont été associés à la consommation de produits de la mer (crabes, poissons) contaminés par *Ostreopsis* aux Philippines et à Madagascar. Cependant, les méthodes analytiques utilisées (bioessais) ne permettaient pas de les attribuer de manière certaine à la présence de toxines du groupe de la PLTX produites par *Ostreopsis*.

Le GT « *Ostreopsis* » estime qu'en l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'exclure le risque d'exposition par voie orale lié à la consommation de produits de la mer contaminés par des toxines du groupe de la PLTX, surtout pour les organismes consommés non éviscérés.

3.2. Recommandations pour la surveillance d'*Ostreopsis* et de ses toxines, ainsi que pour la prévention des dangers liés à ses proliférations

Devant l'absence de certitude que les OVTX produites par *O. cf. ovata* soient à l'origine des intoxications humaines survenues lors des épisodes de prolifération d'*Ostreopsis* sur la côte basque ces deux derniers étés, le GT « *Ostreopsis* » préconise que la surveillance des proliférations d'*Ostreopsis* se limite au suivi des cellules de cette microalgue, sans que celui-ci ne soit associé, pour l'instant, à un suivi des toxines produites par *Ostreopsis* dans l'eau ou

dans les aérosols. Cette surveillance sera quantitative pour les compartiments benthique et planctonique et uniquement qualitative pour les fleurs d'eau.

Néanmoins, des recommandations ont été formulées pour prévenir l'exposition aux toxines produites par *Ostreopsis*, en tenant compte de toutes les voies d'exposition.

L'ensemble des recommandations ont été établies à partir des observations, des études menées et des expériences acquises depuis une quinzaine d'années sur le pourtour méditerranéen.

3.2.1. Surveillance d'*Ostreopsis* dans l'eau sur le littoral basque

Stratégie générale de la surveillance d'*Ostreopsis*

Une des difficultés inhérentes à la détection des cellules d'*Ostreopsis* est liée à l'hétérogénéité de leur distribution le long du littoral ainsi qu'à leur distribution spatiale et temporelle dans les compartiments benthique et planctonique. Ces hétérogénéités nécessitent d'optimiser les protocoles de prélèvement des cellules d'*Ostreopsis* dans les différents compartiments afin de pouvoir les quantifier et de proposer des mesures de gestion sanitaire adaptées.

Les observations et les suivis environnementaux ou sanitaires ont montré que les proliférations surviennent en général sur les mêmes sites d'une année à l'autre. **Le GT « *Ostreopsis* » recommande donc que le contrôle sanitaire soit mis en place préférentiellement sur les sites déjà touchés par les proliférations d'*Ostreopsis* sur la côte basque, qu'il s'agisse de plages déjà encadrées par le contrôle sanitaire des eaux de baignade ou de sites de loisirs nautiques très fréquentés dans cette région tout au long de l'année.**

Sachant que l'ADN environnemental d'*Ostreopsis* cf. *siamensis* a été détecté en différents points de la côte atlantique française (Drouet, 2021) et que *O. cf. siamensis* et *O. cf. ovata* partagent la même niche écologique, l'apparition de nouveaux sites de proliférations ne peut être exclue, ce qui devrait conduire à l'élargissement de la zone de surveillance dans les années à venir à tout le littoral de la Nouvelle-Aquitaine.

En parallèle du contrôle sanitaire des eaux de baignade et des sites de loisirs nautiques, l'apparition des situations citées ci-après, au sein ou hors des zones surveillées dans le cadre de ce contrôle, devrait déclencher la réalisation de prélèvements par l'Agence régionale de santé (ARS) pour confirmer la présence d'*Ostreopsis* dans l'eau et sur les macrophytes :

- l'observation visuelle de fleurs d'eau en surface ;
- le signalement de cas d'intoxications humaines et/ou d'une sensation de goût métallique sans que la personne ne soit nécessairement entrée en contact avec de l'eau.

Période de mise en place de la surveillance d'*Ostreopsis*

La période de surveillance d'*Ostreopsis* préconisée actuellement dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux de baignade en Méditerranée est celle du suivi des eaux de baignade (15 juin - 15 septembre). Cependant, le GT « *Ostreopsis* » recommande qu'en fonction des conditions météorologiques, une surveillance plus précoce soit mise en place au niveau de la côte basque. Il a été en effet constaté, en Méditerranée, que la date de début des proliférations d'*Ostreopsis* est dépendante de la somme des anomalies de la température de surface de

l'eau de mer au printemps (plus le printemps est chaud, plus la température de l'eau de surface est chaude et plus les proliférations d'*Ostreopsis* sont précoces - Drouet *et al.*, 2022).

En attendant de disposer de données similaires sur la côte basque, le GT « *Ostreopsis* » recommande, de démarrer le contrôle sanitaire d'*Ostreopsis* à partir du 15 mai. La fréquence d'échantillonnage sera adaptée en fonction des abondances d'*Ostreopsis* mesurées, en suivant le logigramme (cf 3.5) proposé par le GT.

Stratégie d'échantillonnage d'*Ostreopsis* pour le contrôle sanitaire

Sachant que le développement des proliférations d'*Ostreopsis* se fait dans un premier temps au niveau du compartiment benthique avant d'alimenter la colonne d'eau, **le GT « *Ostreopsis* » préconise de surveiller l'abondance d'*Ostreopsis* sur les macrophytes, en sus de l'évaluation des abondances d'*Ostreopsis* dans l'eau effectuée dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux de baignade.**

Par ailleurs, de fortes variations diurnes des abondances cellulaires ont été mises en évidence sur le pourtour méditerranéen, aussi bien dans les compartiments benthique et planctonique, qu'en surface de la colonne d'eau. Les abondances cellulaires sont plus importantes le matin dans le compartiment benthique, et en fin d'après-midi dans le compartiment planctonique et les fleurs d'eau. En 2022, des variations similaires ont été observées sur la côte basque. Cependant, **dans l'attente de la confirmation d'une même dynamique « colonne d'eau-substrat benthique » sur la côte basque, le GT « *Ostreopsis* » recommande de privilégier les prélèvements en fin d'après-midi, afin d'optimiser l'estimation des abondances planctoniques.** Si une dynamique verticale similaire est confirmée, le GT « *Ostreopsis* » recommande de réaliser, dans la mesure du possible, les prélèvements dans les deux compartiments (planctonique et benthique) aux tranches horaires correspondant aux abondances cellulaires maximales (en Méditerranée : 8h à 10h pour le compartiment benthique, et 16h à 18h pour le compartiment planctonique).

Prélèvement et conservation des cellules d'*Ostreopsis* planctoniques et des fleurs d'eau

En l'absence de méthode normalisée pour prélever les cellules d'*Ostreopsis* dans le compartiment planctonique, et dans l'objectif d'une harmonisation des pratiques de prélèvement, le GT « *Ostreopsis* » préconise le prélèvement d'un échantillon composite dans la zone de baignade et sur les lieux de pratique d'activités nautiques. Cet échantillon correspond, pour une zone d'environ un mètre de profondeur, au mélange de prélèvements d'eau effectués en trois points, régulièrement répartis dans la zone suivie. En chaque point d'échantillonnage, le prélèvement doit être réalisé entre la surface et 20 à 50 cm de profondeur. Les trois prélèvements sont ensuite mélangés, à volumes égaux, dans un récipient de type seau (préalablement rincé trois fois avec l'eau du milieu) dans lequel sera prélevé (juste après le mélange) l'échantillon final à analyser (juste après le mélange). Cet échantillon servira à l'identification et au dénombrement des cellules d'*Ostreopsis*.

Pour optimiser et harmoniser les pratiques de prélèvement, le GT « *Ostreopsis* » recommande d'utiliser des flacons en plastique d'une contenance de 250 mL au minimum pour recueillir l'échantillon destiné à l'identification et au dénombrement des cellules d'*Ostreopsis*. Ils seront remplis aux deux-tiers pour permettre un bon mélange par agitation. L'échantillon devra être ensuite fixé au lugol acide (1% volume/volume) dans l'heure qui suit le prélèvement puis stocké

dans un contenant isotherme à l'abri de la lumière et à température ambiante jusqu'à leur analyse.

Les fleurs d'eau peuvent s'accumuler à des distances plus ou moins importantes des zones de production benthique d'*Ostreopsis*, en fonction de l'orientation et de l'intensité des courants et des vents. Elles seront donc à rechercher préférentiellement dans les zones où des déchets ou des organismes marins planctoniques (comme les méduses) sont souvent retrouvés en quantités importantes sous l'effet de ces mêmes vents et courants. Actuellement, aucune méthode n'a été développée pour estimer la surface impactée, le nombre et la taille des agrégats. Ainsi, en cas de présence de fleurs d'eau, même éloignées d'un site de baignade ou d'activités de loisirs nautiques ou de zones conchylicoles, le GT « *Ostreopsis* » recommande de réaliser un prélèvement de ces agrégats avec de l'eau environnante à l'aide d'un sac plastique ou d'un flacon en plastique à large ouverture afin de faciliter la récolte. Le prélèvement devra être fixé au lugol acide (1% volume/volume) puis stocké dans un contenant isotherme à l'abri de la lumière et à température ambiante en attendant son analyse.

Prélèvement et conservation des cellules d'*Ostreopsis* benthiques

Comme pour le compartiment planctonique, il n'existe pas de méthode normalisée pour prélever les cellules d'*Ostreopsis* sur des substrats benthiques ni d'approche permettant d'estimer l'étendue de la zone couverte par les biofilms d'*Ostreopsis* sur les divers substrats des sites suivis. Cependant, la méthode de dénombrement des cellules d'*Ostreopsis* benthiques la plus couramment utilisée consiste à dénombrer les dinoflagellés présents sur des macrophytes et de les rapporter à une unité de poids frais de macrophytes échantillonnés.

Comme pour l'échantillonnage des cellules dans le compartiment planctonique, le GT « *Ostreopsis* » recommande de réaliser trois prélèvements de cellules d'*Ostreopsis* sur des substrats situés à 50 cm de profondeur et régulièrement répartis dans la zone faisant l'objet du contrôle sanitaire. Les macrophytes seront échantillonnés avec l'eau de mer environnante dans un flacon en plastique de 250 mL sachant qu'il est préconisé de récolter entre 5 et 10 g (masse humide) de macrophytes par échantillon. Les échantillons (eau + macrophyte) seront fixés sur place au lugol acide (1% volume/volume) et stockés à l'abri de la lumière et à température ambiante dans un contenant isotherme. Le dénombrement des cellules d'*Ostreopsis* sera réalisé sur chacun des trois échantillons et c'est la valeur d'abondance la plus élevée qui sera retenue pour le contrôle sanitaire.

Le GT « *Ostreopsis* » recommande que les résultats d'identification et de dénombrement des cellules d'*Ostreopsis* dans les échantillons prélevés soient rendus dans un délai maximum de 48h pour favoriser une gestion précoce des proliférations.

Identification et comptage des cellules d'*Ostreopsis*

Le GT « *Ostreopsis* » préconise que les comptages de cellules d'*Ostreopsis* dans les échantillons prélevés dans les compartiments benthique et planctonique soient effectués par la méthode Utermöhl à l'aide d'un microscope inversé, ou en utilisant des lames calibrées de 1 mL (ex : Sedgewick Rafter) lorsque cette méthode n'est plus adaptée en raison de fortes abondances cellulaires. Les lames calibrées de 1 mL s'observent généralement avec un microscope droit, mais l'utilisation d'un microscope inversé est possible. Pour les deux

méthodes, un minimum de 200 à 400 cellules d'*Ostreopsis* devra être compté pour avoir un intervalle de confiance des comptages de 14% et 10%, respectivement.

La reconnaissance du genre *Ostreopsis* se fait en microscopie optique, grâce à la forme des cellules (lentille). En revanche, il n'est pas possible de différencier les espèces *O. cf. ovata* et *O. cf. siamensis* par cette méthode.

Devant l'absence de méthode fiable et rapide permettant de distinguer *O. cf. ovata* et *O. cf. siamensis*, le GT « *Ostreopsis* » recommande de limiter l'identification au niveau du genre des cellules d'*Ostreopsis* dans les différents compartiments (benthique, planctonique, fleurs d'eau).

L'identification des cellules d'*Ostreopsis* à l'échelle du genre et leur dénombrement sont des étapes délicates qui nécessitent du personnel qualifié. Le GT « *Ostreopsis* » recommande donc que les opérateurs de laboratoire soient formés afin de pouvoir identifier et dénombrer facilement les cellules d'*Ostreopsis*.

3.2.2. Surveillance des *Ostreopsis* dans les aérosols

En l'absence de connaissances suffisantes relatives à la nature des composés toxiques et des processus à l'origine de leur transfert vers l'atmosphère, les experts du GT « *Ostreopsis* » ne recommandent pas, pour l'instant, la mise en place d'un contrôle sanitaire des aérosols.

3.2.3. Surveillance des produits de la mer

Face au risque de colonisation de nouveaux sites par *Ostreopsis* sur le littoral de Nouvelle-Aquitaine, le GT « *Ostreopsis* » recommande de sélectionner dès à présent, sur la côte atlantique, un ou plusieurs sites de production conchylicole et de pêche à pied susceptibles d'être contaminés, pour être intégrés dans le réseau EMERGTOX (réseau de veille d'urgence des biotoxines marines dans les coquillages).

Par ailleurs, le GT « *Ostreopsis* » recommande de mettre en place au niveau national un cahier de prescriptions décrivant la stratégie de prélèvement de coquillages dans les zones conchylicoles touchées par une prolifération d'*Ostreopsis*, ainsi que l'approche analytique à utiliser pour l'identification et la quantification des toxines impliquées. Cela constituera un outil d'aide à la décision pour les gestionnaires, comme c'est le cas pour les toxines faisant déjà l'objet d'une recommandation (cahier de prescription REPHYTOX).

En plus du suivi des mollusques bivalves, il conviendra d'évaluer la contamination d'autres produits de la mer collectés dans une zone impactée par une prolifération d'*Ostreopsis* (céphalopodes, crustacés, gastéropodes, oursins, poissons, algues destinées à la consommation humaine). Il conviendrait d'étudier la possibilité d'utiliser les oursins (gonades et chair restante) comme organisme sentinelle pour la détection de la contamination des produits de la mer par des toxines du groupe de la PLTX.

3.2.4. Proposition de valeur guide en toxines produites par *Ostreopsis*

Compte tenu de l'absence de connaissance sur le ou les composés à l'origine des intoxications humaines signalées lors des épisodes de prolifération d'*Ostreopsis* sur la côte basque, le GT « *Ostreopsis* » ne propose pas de valeur guide pour les toxines produites par *Ostreopsis* dans l'eau ou dans les aérosols.

Pour les coquillages, à partir de la VTR aiguë par voie orale de 0,08 µg PLTX.kg⁻¹ pc (Anses 2023), d'une taille de portion par défaut de 400 g de chair de mollusques bivalves (EFSA 2010) et d'un poids corporel par défaut de 70 kg, le GT « *Ostreopsis* » et le CES ERCA recommandent **une valeur guide de 15 µg eq. PLTX.kg⁻¹ de chair de coquillages** (corps entier ou dans toute partie comestible séparément), **pour la somme PLTX + OVTX + OST-D** (somme massique non pondérée).

En cas de dépassement de cette valeur guide dans les coquillages, le GT « *Ostreopsis* » recommande :

- de ne pas consommer de coquillages issus de la zone impactée par la prolifération (récolte professionnelle et de loisir) ;
- d'acquérir des données complémentaires de contamination dans les coquillages dans la zone impactée par la prolifération (pour l'espèce pour laquelle le dépassement a été observé et pour d'autres espèces exploitées et/ou consommées sur la zone).

Pour les produits de la mer autres que les coquillages collectés dans une zone impactée par une prolifération d'*Ostreopsis* (céphalopodes, crustacés, oursins, poissons, algues destinées à la consommation humaine) et en l'état actuel des connaissances, le GT « *Ostreopsis* » et le CES « ERCA » ne recommandent pas de valeur guide pour les toxines du groupe de la PLTX. Le GT « *Ostreopsis* » attire l'attention sur le besoin d'acquérir des données de contamination en France pour juger de l'opportunité de proposer une valeur guide à l'avenir. Par ailleurs, lors des épisodes de proliférations d'*Ostreopsis*, **le GT « *Ostreopsis* » recommande que les poissons pêchés dans la zone impactée par la prolifération soient systématiquement éviscérés avant consommation et avant congélation. Les petits poissons ne doivent pas être consommés entiers.**

Pour les oursins, les toxines du groupe de la PLTX se retrouvent également préférentiellement dans les viscères, qui ne sont normalement pas consommés. Le GT « *Ostreopsis* » recommande d'informer les consommateurs d'oursins de ne pas consommer les viscères et de respecter l'interdiction de pêche estivale lorsqu'elle existe.

Enfin, dans les zones impactées par une prolifération d'*Ostreopsis*, le GT « *Ostreopsis* » recommande de ne pas récolter les macroalgues pendant toute la durée de l'épisode.

3.3. Recommandations pour la détection et la quantification des toxines

Il existe dans la littérature de nombreux protocoles pour l'extraction et l'analyse des toxines du groupe de la PLTX, mais aucun n'est standardisé, que ce soit dans les cellules de microalgues, l'eau de mer, les aérosols ou les organismes marins. Les approches analytiques mises en œuvre sont de nature chimique ou biologique. Les méthodes les plus adaptées à l'analyse des toxines produites par *Ostreopsis*, en fonction de leurs performances et de leur spécificité, sont la LC-MS/MS⁵ ainsi que les tests biologiques : tests immunologiques (ELISA) ou cellulaires (Neuro-2a et hémolytique). Si la LC-MS/MS ciblée permet de déterminer le profil toxinique de l'extrait analysé, elle pourrait être utilisée conjointement avec l'un des trois tests biologiques, dans la mesure où ils permettent d'appréhender la diversité des toxines présentes, même en l'absence d'étalons. Les résultats sont alors exprimés en eq. PLTX.

⁵ Chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem

Pour les toxines qui ne sont pas du groupe de la PLTX, le GT « *Ostreopsis* » n'a pas identifié de méthode analytique pouvant être mise en œuvre à l'heure actuelle.

Pour les coquillages, le GT « *Ostreopsis* » recommande de poursuivre l'optimisation des méthodes d'analyse chimiques ciblées comme la LC-MS/MS couplée à la détection par spectrométrie d'absorption moléculaire (dans l'ultraviolet, UV) en intégrant, en plus de la PLTX, l'ensemble des toxines du groupe de la PLTX et en se basant, à défaut d'étalon, sur leurs masses moléculaires et leurs maxima d'absorption UV. **La méthode développée devra être suffisamment sensible afin d'être en cohérence avec la valeur guide proposée pour les coquillages (15 µg eq PLTX.kg⁻¹).**

Le GT « *Ostreopsis* » recommande également de développer un test biologique pour la recherche de toxines du groupe de la PLTX non pris en compte par l'analyse ciblée par LC-MS/MS. Dès que des étalons des toxines du groupe de la PLTX seront disponibles, le couple d'approches devra être validé, avant de considérer son entrée dans un processus de normalisation.

En cas de non concordance des résultats de ce couple d'approches (sous-estimation par l'analyse chimique ciblée), le GT « *Ostreopsis* » recommande d'avoir recours ultérieurement à une analyse non ciblée en utilisant la spectrométrie de masse haute résolution (LC-HRMS) afin d'acquérir des éléments physico-chimiques sur d'éventuels nouveaux métabolites non détectés par analyse ciblée mais pris en compte par le test biologique (formule brute, données spectrales, etc.).

3.4. Recommandations pour limiter l'exposition des professionnels et des riverains sur la côte basque

Les professionnels représentent une population particulièrement touchée par la présence des proliférations d'*Ostreopsis*, qu'il s'agisse des maîtres-nageurs sauveteurs, du personnel encadrant les activités de loisir, des personnes en charge des prélèvements (ci-après nommés préleveurs), ou des commerçants ayant une activité en bordure de plage. L'analyse des cas d'intoxication des professionnels au cours des étés 2021 et 2022 sur la côte basque suggère une aggravation et une durée prolongée des signes et symptômes d'une année à l'autre. En Espagne et en France, des cas d'intoxications ont également été signalés chez des riverains exposés aux aérosols lors des épisodes de proliférations d'*Ostreopsis* (Berdalet *et al.*, 2022).

Le GT « *Ostreopsis* » souligne l'importance de diffuser auprès des professionnels, dès la saison balnéaire 2023, des messages d'information relatifs aux risques liés aux proliférations d'*Ostreopsis* et de préconiser des mesures préventives spécifiques adaptées (ex : lavage fréquents des mains après les prélèvements, prise de douche, nettoyage et recouvrements des plaies, etc.). En outre, le GT recommande un suivi médical spécifique des riverains et des professionnels travaillant sur, ou à proximité immédiate, des sites touchés par les proliférations d'*Ostreopsis*, qu'il s'agisse de personnels permanents ou saisonniers, pour des expositions aiguës ou répétées. Pour les travailleurs indépendants, il est possible de demander une consultation médicale auprès de leur caisse d'assurance maladie. En complément, un bilan saisonnier des cas d'intoxication chez les riverains des sites touchés par les proliférations d'*Ostreopsis* permettrait de recueillir des informations sur leur exposition.

Par ailleurs, afin de construire un plan d'action et de prévention pour les professionnels à l'égard de l'exposition aux *Ostreopsis*, le GT « *Ostreopsis* » recommande également de

procéder à une évaluation des risques pour chaque poste potentiellement exposé (obligation définie par l'article L4121-2 du code du travail). Pour le risque spécifiquement lié à l'inhalation d'aérosols, l'exposition journalière des professionnels stationnant sur ou à proximité de la plage contaminée pourrait être suivie grâce aux méthodes d'échantillonnage utilisées pour collecter les aérosols contenant des brévétotoxines (Anses, 2021). Ces données permettraient à terme de définir des seuils de toxicité des aérosols produits lors de proliférations d'*Ostreopsis*.

Enfin, devant la possibilité d'extension des proliférations d'*Ostreopsis* vers les zones conchylicoles des côtes de la Nouvelle-Aquitaine, le GT « *Ostreopsis* » préconise que d'ores et déjà des messages d'information sur les risques liés aux proliférations d'*Ostreopsis* soient communiqués aux personnels du secteur de production conchylicole (pêcheurs, travailleurs des sites de production conchylicole ou de pêche) ainsi qu'aux algoculteurs.

Dans l'attente des résultats des études préconisées *supra*, et afin de limiter l'exposition des professionnels, le GT « *Ostreopsis* » rappelle que l'article L. 230-2 du code du travail précise que « *l'employeur prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé des travailleurs de l'établissement, y compris les travailleurs temporaires* ». Pour cela, le GT « *Ostreopsis* » propose que des mesures préventives spécifiques adaptées soient mises en place et que des équipements de protection individuelle spécifiques soient mis à disposition des travailleurs, en fonction des tâches à réaliser ; en particulier, pour les préleveurs, le port de gants, de chaussures adaptées et d'une combinaison de plongée est préconisé. Le GT « *Ostreopsis* » recommande que les équipements de protection fassent l'objet d'un rinçage à l'eau douce après la session de prélèvements. Le GT « *Ostreopsis* » recommande également que les préleveurs prennent une douche savonnée à l'eau douce après avoir effectué les prélèvements.

En outre, le GT « *Ostreopsis* » **préconise une adaptation de la durée de travail pour les postes les plus exposés aux aérosols, dès lors qu'une prolifération d'*Ostreopsis* est signalée, afin de limiter la durée d'exposition.**

Par ailleurs, dans les zones concernées par les proliférations d'*Ostreopsis*, le GT « *Ostreopsis* » recommande que les médecins du travail soient sensibilisés aux risques liés à l'exposition aiguë ou répétée à *Ostreopsis*.

3.5. Outil d'aide à la décision pour la gestion des proliférations d'*Ostreopsis* sur la côte basque

Pour aider les collectivités concernées par les proliférations d'*Ostreopsis*, le GT « *Ostreopsis* » propose une stratégie de surveillance et de contrôle sanitaire (figure 1) basée sur une collaboration entre le gestionnaire du site et les agences régionales de santé (ARS), **applicable sur les sites actuellement encadrés par le contrôle sanitaire des eaux de baignade ainsi que sur les sites de pratique de loisirs nautiques qui répondent aux conditions ci-après.**

En premier lieu, le GT « *Ostreopsis* » recommande la mise en place d'un contrôle sanitaire des sites connus pour héberger des proliférations d'*Ostreopsis*. Ce contrôle sera réalisé a

minima pendant la période estivale (15 mai au 15 septembre) et sera basé sur le prélèvement d'eau, de macrophytes et de fleurs d'eau si elles sont présentes.

En parallèle du contrôle sanitaire et même hors période estivale, le signalement de cas d'intoxication à *Ostreopsis* par une structure médicale devra déclencher un prélèvement d'eau, de macrophytes et de fleurs d'eau si elles sont présentes, pour analyse.

Le GT « *Ostreopsis* » préconise un suivi visuel quotidien du site dès la fin du printemps, visant à repérer, en temps réel, la présence de fleurs d'eau ou des changements dans la couleur de l'eau. La perception d'un goût métallique dans la bouche lors de ce suivi sera également un indicateur potentiel de la présence d'une prolifération d'*Ostreopsis*. Ces phénomènes déclencheront un prélèvement d'eau et de macrophytes pour analyse. Ce suivi sensoriel pourra être réalisé par des professionnels travaillant sur le littoral ou dans le cadre de programmes organisés de surveillance participative.

La présence d'*Ostreopsis* dans au moins un des compartiments (benthique ou planctonique) devra conduire au dénombrement des cellules. Les résultats de comptage des cellules d'*Ostreopsis* définissent trois niveaux d'alerte différents. Les seuils d'abondances cellulaires choisis pour définir ces niveaux d'alerte (pour le compartiment planctonique) sont les mêmes que ceux appliqués actuellement sur la côte méditerranéenne, que ce soit en France, en Italie ou en Espagne.

L'Alerte 1 est déclenchée lorsque les abondances des cellules d'*Ostreopsis* sont inférieures à 30 000 cell.L⁻¹ dans l'eau et à 200 000 cell.g⁻¹ PF sur les macrophytes et/ou quand un cas d'intoxication humaine est signalé. Ce niveau d'alerte permet de maintenir à la normale les activités. Le renouvellement des prélèvements est réalisé de façon bimensuelle dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux de baignade. Cependant, si des seuils de 10 000 cell.L⁻¹ d'eau ou 20 000 cell.g⁻¹ PF par macrophyte sont dépassés (tout en étant inférieurs à 30 000 cell.L⁻¹ et 200 000 cell.g⁻¹, respectivement), il est conseillé d'informer le gestionnaire du site d'un risque de proliférations et de renouveler les prélèvements à une fréquence hebdomadaire pour de nouveaux comptages.

L'Alerte 2 est déclenchée lorsque les abondances de cellules d'*Ostreopsis* sont comprises entre 30 000 et 100 000 cell.L⁻¹ dans l'eau ou entre 200 000 et 500 000 cell.g⁻¹ PF sur les macrophytes et/ou lorsque le nombre de cas d'intoxication humaine signalés sur un même site sur une période de 48h est compris entre deux et neuf. Ce niveau d'alerte conduit à la mise en place des mesures de gestion suivantes :

- la population est informée du danger avec un accent particulier pour les populations à risque (personnes ayant des antécédents de problèmes respiratoires) ;
- la pratique de la baignade et /ou des activités de loisirs sur ou à proximité du site contaminé est déconseillée pour les populations à risque ;
- le poste de travail des professionnels travaillant sur ou à proximité de la plage doit être adapté en fonction des préconisations de la médecine du travail.

À ce niveau d'alerte, des prélèvements d'eau et de macrophytes doivent être réalisés de façon bihebdomadaire afin de suivre la dynamique des proliférations.

L'Alerte 3 est déclenchée lorsque les abondances de cellules d'*Ostreopsis* sont supérieures à 100 000 cell.L⁻¹ dans l'eau ou à 500 000 cell.g⁻¹ PF sur les macrophytes, et/ou lorsque 10 cas d'intoxication humaine ou plus sont signalés sur un même site sur une période de 48h. En plus des recommandations faites dans le niveau d'alerte 2 en termes d'information et de

protection du public et des professionnels, le niveau d'alerte 3 conduit à la fermeture de la plage et à l'interdiction de la pratique des activités de loisirs sur ou à proximité de la plage où les proliférations d'*Ostreopsis* ont été observées.

À ce niveau d'alerte, un prélèvement journalier d'eau et de macrophytes permettra de suivre l'évolution des proliférations, de rouvrir la plage et de reprendre la pratique des activités nautiques dès que les abondances cellulaires d'*Ostreopsis* seront inférieures aux seuils fixés pour l'alerte 2.

Les messages de prévention à mettre en place dès l'alerte 2, devront préciser qu'une douche doit être prise avec de l'eau douce après la baignade ou toute autre activité nautique et qu'une consultation médicale est recommandée en cas d'apparition de signes cliniques suspects consécutifs à une exposition avec de l'eau de mer ou des aérosols. Ces messages devront inviter les populations à risque (personnes ayant des antécédents de problèmes respiratoires) à prendre conseil auprès d'un professionnel de santé et à limiter l'exposition potentielle aux *Ostreopsis* en ne fréquentant pas les zones impactées.

Par ailleurs, le GT « *Ostreopsis* » recommande pour le littoral de la Nouvelle-Aquitaine de reconduire la procédure de signalement des cas établie, pour la saison 2022, par le centre antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) de Bordeaux et l'ARS de Nouvelle-Aquitaine. Les postes de secours pourraient être également associés à la procédure de recueil des signalements d'intoxication selon des modalités à définir avec le CAP-TV de Bordeaux.

Le GT « *Ostreopsis* » rappelle que les seuils d'abondance cellulaire choisis pour définir les niveaux d'alerte sont les mêmes que ceux appliqués actuellement sur la côte méditerranéenne pour le compartiment planctonique, que ce soit en France, en Italie ou en Espagne. Les seuils d'alerte pour l'abondance des cellules d'*Ostreopsis* dans le compartiment benthique ont été définis à partir de retours d'expérience de suivis réalisés sur la côte méditerranéenne. Ils pourront être réévalués pour la côte basque à l'issue des prochaines saisons estivales.

Par ailleurs, le GT « *Ostreopsis* » recommande de recueillir dès la saison estivale 2023, des données météorologiques et océanographiques (température, force du vent, hydrodynamisme, etc.) qui permettront d'optimiser la stratégie de surveillance les saisons suivantes.

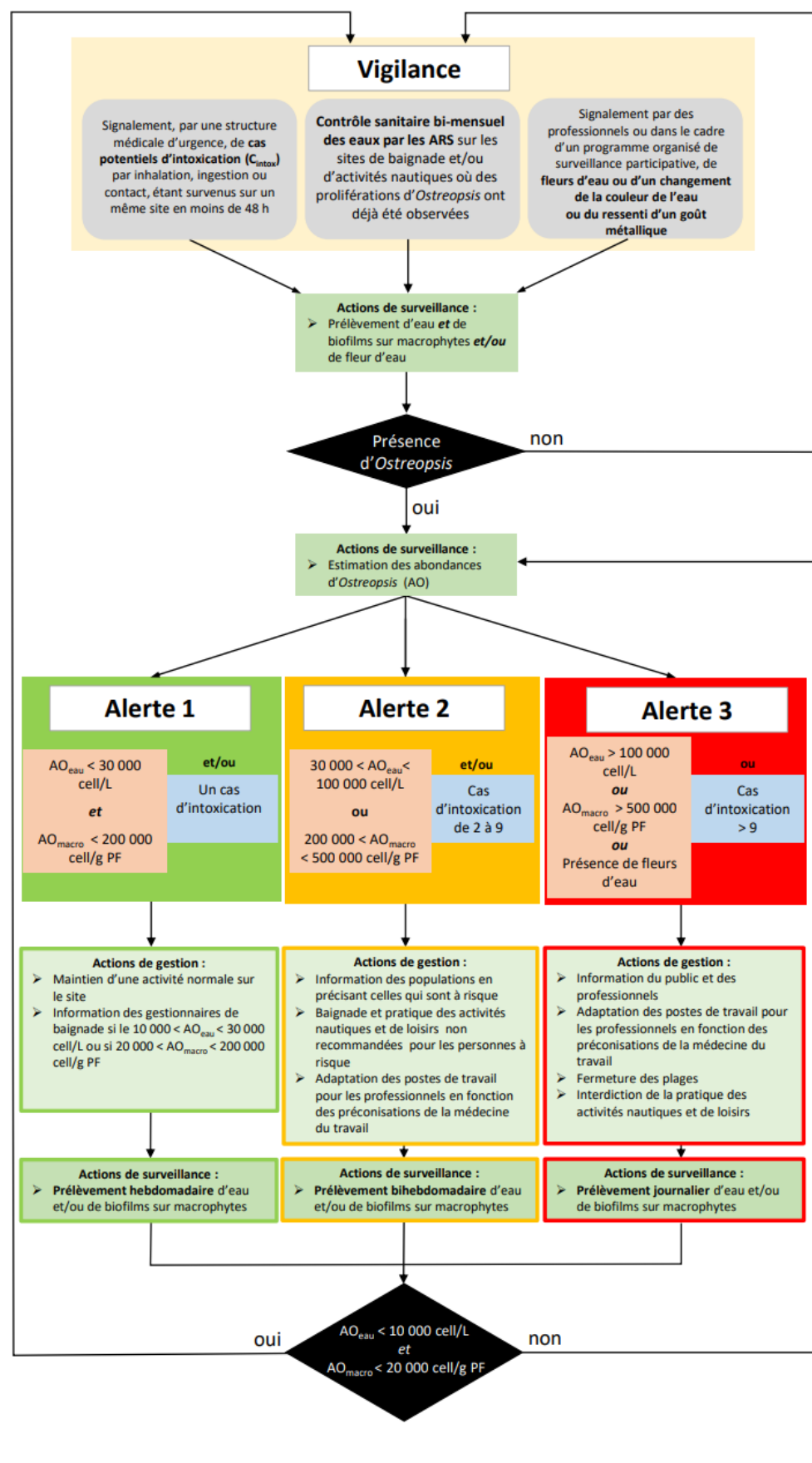


Figure 1 : Arbre décisionnel pour la surveillance et le contrôle sanitaire des sites de baignade et des sites d'activités de loisirs nautiques touchés par des proliférations d'*Ostreopsis*

3.6. Besoins de recherche

Les connaissances sur le genre *Ostreopsis* dans les zones tempérées restent à ce jour encore très parcellaires en raison de l'expansion récente de son aire de distribution dans ces zones. Les besoins de recherche sont donc très importants aussi bien sur la diversité, la biologie, la physiologie et l'écologie de ce genre, que sur la diversité des toxines, leurs structures et leur toxicité par différentes voies d'exposition. Les impacts sanitaires sur les populations nécessitent également de nombreuses recherches sur les effets à court, moyen et long terme de ces molécules et selon les différentes voies d'exposition. Le détail des besoins de recherche exprimés par le GT « *Ostreopsis* » est développé en annexe 3.

4. CONCLUSIONS DE L'AGENCE

En France, la présence de microalgues marines du genre *Ostreopsis* est identifiée de façon récurrente sur les côtes méditerranéennes depuis plusieurs années. À la faveur de l'évolution des conditions climatiques, les zones dans lesquelles *Ostreopsis* est observée s'étendent. Ainsi, durant les étés 2021 et 2022, des épisodes importants de prolifération d'*Ostreopsis* ont également été signalés sur la côte basque. Ces microalgues peuvent causer des intoxications humaines lorsque les personnes sont exposées aux cellules ou aux toxines qu'elles produisent. Le bilan épidémiologique réalisé sur près de 900 personnes intoxiquées lors des épisodes basques par le centre antipoison de Bordeaux montre que la voie principale d'exposition à *Ostreopsis* est l'inhalation d'aérosols marins contaminés, même si d'autres voies sont possibles (contact cutané, oculaire, ingestion d'eau). Concernant la voie alimentaire, de rares cas d'intoxication humaine ont été rapportés dans la littérature en lien avec la consommation de produits de la mer contaminés par des toxines du groupe de la palytoxine, mais le lien reste suspecté et non avéré à ce jour.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions des experts.

L'examen de la littérature, réalisé dans le cadre de cette expertise, a mis en évidence des connaissances encore trop parcellaires sur le genre *Ostreopsis* (diversité, biologie, écologie toxines produites) pour en caractériser le danger et le risque pour la santé humaine. Il n'est en effet pas possible, à ce jour, de déterminer si les effets sanitaires signalés sont attribuables à des cellules d'*Ostreopsis*, à des débris cellulaires, aux toxines produites ou d'autres composés. L'Agence souligne donc la nécessité de poursuivre les travaux de recherche sur les cellules d'*Ostreopsis* et en particulier de déterminer les composés à caractère toxique responsables des symptômes observés chez l'Homme dans l'eau, les aérosols et les produits de la mer. Par ailleurs, l'Agence encourage les études qui permettront d'apporter des connaissances sur le mécanisme de migration verticale des cellules d'*Ostreopsis* qui survient au cours de la journée entre les substrats benthiques et la colonne d'eau. Pour cela, les scientifiques pourront exploiter la base de données océano-climatiques construite par l'Ifremer et le groupement d'intérêt scientifique (GIS) littoral basque.

Dans l'attente des résultats de ces travaux, et afin d'appuyer les autorités sanitaires et les collectivités concernées par les proliférations d'*Ostreopsis*, une stratégie graduée de surveillance, de contrôle et de gestion des sites de baignade et d'activités de loisirs nautiques est proposée. Cette stratégie, basée sur une collaboration entre le gestionnaire du site et les agences régionales de santé (ARS), est synthétisée sous la forme d'un arbre décisionnel présenté dans cet avis (cf. figure 1, page 20). En appui au déploiement de cette stratégie, l'Agence souligne également les recommandations des experts relatives au développement et à la standardisation des méthodes analytiques de détection et de suivi.

S'articulant autour de trois niveaux d'alerte pour graduer les mesures de surveillance et de gestion des sites touchés par des proliférations d'*Ostreopsis*, cette stratégie de surveillance se base sur les connaissances scientifiques et de gestion acquises sur le pourtour méditerranéen depuis une quinzaine d'années. Cependant, la topographie, l'hydrodynamisme et les conditions météorologiques des côtes de la Nouvelle-Aquitaine étant différentes de celles des côtes méditerranéennes, l'Agence souligne que les mesures de gestion proposées devront être réévaluées en fonction des résultats des données de surveillance qui seront recueillies lors des deux prochaines saisons balnéaires et ajustées en tant que de besoin.

Par ailleurs, l'analyse des cas d'intoxications signalés sur la côte basque montre que les professionnels constituent une population particulièrement touchée par les proliférations d'*Ostreopsis* ; la gravité des symptômes développés n'est pas différente de ceux développés par la population générale mais ces symptômes semblent plus nombreux et de durée plus longue même en dehors de la période de prolifération. L'Agence insiste sur l'importance de diffuser, auprès des professionnels concernés, des messages de prévention des risques liés aux proliférations d'*Ostreopsis*, d'adapter la durée de travail, et de mettre en place un suivi médical spécifique de ces populations à définir conjointement par la médecine du travail, avec l'appui des centres antipoison et de toxicovigilance en lien avec les employeurs.

Enfin, l'Agence estime que devant l'émergence de ces phénomènes de proliférations d'*Ostreopsis* sur la côte basque et dans une optique d'adapter les mesures de prévention, il serait pertinent de documenter le niveau de perception des dangers associés aux proliférations d'*Ostreopsis* par les différentes catégories d'usagers de la mer et des plages ainsi que la compréhension (et/ou acceptabilité) des mesures prises pour protéger les populations de ces dangers.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Ostreopsis, dinoflagellés, toxines émergentes, biotoxines marines, coquillages, eaux de baignade, eau de mer

Ostreopsis, *dinoflagellates*, *emerging toxins*, *marine biotoxins*, *shellfish*, *recreational water*, *seawater*

CITATION SUGGÉRÉE

Anses (2023). Avis relatif aux risques pour la santé humaine liés aux proliférations d'*Ostreopsis* spp. sur le littoral basque (saisine 2021-SA-0212). Maisons-Alfort : Anses, 40 p.

BIBLIOGRAPHIE

- Abe, T., T. Naito et D. Uemura. 2017. "Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) analysis of palytoxin." *Natural Product Communications* 12 (8): 1205-1207. <https://doi.org/10.1177/1934578x1701200815>.
- Accoroni, S., T. Romagnoli, F. Colombo, C. Pennesi, C. G. di Camillo, M. Marini, C. Battocchi, P. Ciminiello, C. Dell'Aversano, E. Dello Iacovo, E. Fattorusso, L. Tartaglione, A. Penna et C. Totti. 2011. "*Ostreopsis* cf. *ovata* bloom in the northern Adriatic Sea during summer 2009: Ecology, molecular characterization and toxin profile." *Marine Pollution Bulletin* 62 (11): 2512-2519. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.08.003>.
- Accoroni, S., T. Romagnoli, A. Penna, S. Capellacci, P. Ciminiello, C. Dell'Aversano, L. Tartaglione, M. Abboud-Abi Saab, V. Giussani, V. Asnaghi, M. Chiantore et C. Totti. 2016. "*Ostreopsis fattorussoi* sp. nov. (Dinophyceae), a new benthic toxic *Ostreopsis* species from the eastern Mediterranean Sea." *Journal of Phycology* 52 (6): 1064-1084. <https://doi.org/10.1111/jpy.12464>.
- Accoroni, S. et C. Totti. 2016. "The toxic benthic dinoflagellates of the genus *Ostreopsis* in temperate areas: A review." *Advances in Oceanography and Limnology* 7 (1): 1-15. <https://doi.org/10.4081/aiol.2016.5591>.
- Afssa. 2007. Appui scientifique et technique de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la consommation de produits de la mer en présence d'*Ostreopsis ovata*.
- Afssa. 2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la pertinence de compléter le dispositif général de surveillance du milieu marin et des aliments mis sur le marché par la prise en compte de la microalgue épibenthique *Ostreopsis*.
- Aligizaki, K., P. Katikou, G. Nikolaidis et A. Panou. 2008. "First episode of shellfish contamination by palytoxin-like compounds from *Ostreopsis* species (Aegean Sea, Greece)." *Toxicon* 51 (3): 418-427. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.10.016>.
- Aligizaki, K. et G. Nikolaidis. 2006. "The presence of the potentially toxic genera *Ostreopsis* and *Coolia* (Dinophyceae) in the North Aegean Sea, Greece." *Harmful Algae* 5 (6): 717-730. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2006.02.005>.
- Alkhatib Houda, Bennouna Asmae, Abouabdellah Rachid, Amzil Zouher, Herve Fabienne, Moussavou-Mouity Cyrielle Amour, Elayoubi Salaheddine, Bekkali Mohammed, Fahde Abdelilah 2022. *Ostreopsis* spp.: Morphology, proliferation and toxic profile in the North-West of Agadir (North Atlantic Ocean). *Regional Studies In Marine Science*, 56, 102713 (11p.) . <https://doi.org/10.1016/j.rsma.2022.102713>.
- Amorim, A., V. Veloso et A. Penna. 2010. "First detection of *Ostreopsis* cf. *siamensis* in Portuguese coastal waters." *Harmful Algae News* 42: 6-7.
- Amzil, Z., N. Chomérat, F. Hervé, G. Bilien, L. Carpentier et V. Séchet. 2021. Prolifération d'*Ostreopsis* spp. dans les Pays Basques durant l'été 2021 : Profils toxinique et taxonomie. Rapport d'expertise IFREMER, 7 pages, septembre 2021.

- Amzil, Z., M. Sibat, N. Chomerat, H. Grosseil, F. Marco-Miralles, R. Lemee, E. Nezan et V. Sechet. 2012. "Ovatoxin-a and Palytoxin Accumulation in Seafood in Relation to *Ostreopsis cf. ovata* Blooms on the French Mediterranean Coast." *Marine Drugs* 10 (2): 477-496. <https://doi.org/10.3390/md10020477>.
- Anses. 2021 AVIS révisé, AVIS et RAPPORT de l'Anses sur l'état des connaissances relatives à l'exposition aux brévétoxines par consommation de coquillages, par inhalation d'embruns ou par contact direct avec de l'eau contaminée en cas de baignade.
- Anses. 2023. Avis relatif à l'élaboration de VTR pour la palytoxine (CAS n° 77734-91-9) (en cours de finalisation).
- Battocchi, C., C. Totti, M. Vila, M. Masó, S. Capellacci, S. Accoroni, A. Reñé, M. Scardi et A. Penna. 2010. "Monitoring toxic microalgae *Ostreopsis* (dinoflagellate) species in coastal waters of the Mediterranean Sea using molecular PCR-based assay combined with light microscopy." *Marine Pollution Bulletin* 60 (7): 1074-1084. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2010.01.017>.
- Boente-Juncal, A., C. Vale, M. Camiña, J. M. Cifuentes, M. R. Vieytes et L. M. Botana. 2020. "Reevaluation of the acute toxicity of palytoxin in mice: Determination of lethal dose 50 (LD50) and No-observed-adverse-effect level (NOAEL)." *Toxicol* 177: 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2020.01.010>.
- Boente-Juncal, Andrea, Sandra Raposo-García, Carmen Vale, M. Carmen Louzao, Paz Otero et Luis M. Botana. 2020. "In Vivo Evaluation of the Chronic Oral Toxicity of the Marine Toxin Palytoxin." *Toxins* 12 (8): 489. <https://doi.org/10.3390/toxins12080489>.
- Calon, T., S. Sinno-Tellier, L. de Haro et J. Bloch. 2019. "Palytoxin exposure induced by soft corals in aquariums: Cases report of French poison centers network from 2000 to 2017." *Toxicologie Analytique et Clinique* 31 (1): 64-76. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2018.11.003>.
- Chomérat N., Antajan E., Aubry I., Bilien G., Carpentier L., Casamajor M.N., Ganthy F., Hervé F., Labadie M., Méteigner C., Paradis C., Perrière-Rumèbe M., Sanchez F., Séchet V., Amzil Z., 2022. First Characterization of *Ostreopsis cf. ovata* (Dinophyceae) and Detection of Ovatoxins during a Multispecific and Toxic *Ostreopsis* Bloom on French Atlantic Coast. *Mar Drugs*. Jul 18;20(7):461. doi: 10.3390/md20070461. PMID: 35877754; PMCID: PMC9315632.
- Ciminiello, P., C. Dell'Aversano, E. Fattorusso et M. Forino. 2010. "Palytoxins: A still haunting Hawaiian curse." *Phytochemistry Reviews* 9 (4): 491-500. <https://doi.org/10.1007/s1101-010-9185-x>
- Ciminiello, P., C. Dell'Aversano, E. D. Iacovo, E. Fattorusso, M. Forino, L. Tartaglione, T. Yasumoto, C. Battocchi, M. Giacobbe, A. Amorim et A. Penna. 2013. "Investigation of toxin profile of Mediterranean and Atlantic strains of *Ostreopsis cf. siamensis* (Dinophyceae) by liquid chromatography–high resolution mass spectrometry." *Harmful Algae* 23: 19-27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.hal.2012.12.002>.
- Ciminiello, P., C. Dell'Aversano, E. Fattorusso, M. Forino, G.S. Magno, L. Tartaglione, C. Grillo et N. Melchiorre. 2006. "The Genoa 2005 outbreak. Determination of putative palytoxin in mediterranean *Ostreopsis ovata* by a new liquid chromatography tandem mass spectrometry method." *Analytical Chemistry* 78 (17): 6153-6159. <https://doi.org/10.1021/ac060250j>.
- Del Favero, G., D. Beltramo, M. Sciancalepore, P. Lorenzon, T. Coslovich, M. Poli, E. Testai, S. Sosa et A. Tubaro. 2013. "Toxicity of palytoxin after repeated oral exposure in mice and *in vitro* effects on cardiomyocytes." *Toxicol* 75: 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2013.06.003>.
- Del Favero, G., S. Sosa, M. Pelin, E. D'Orlando, C. Florio, P. Lorenzon, M. Poli et A. Tubaro. 2012. "Sanitary problems related to the presence of *Ostreopsis* spp. in the Mediterranean Sea: A multidisciplinary scientific approach." *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita* 48 (4): 407-414. https://doi.org/10.4415/ANN_12_04_08
- dos Santos, M.C., B.C. de Albuquerque, R.C. Pinto, G.P. Aguiar, A G. Lescano, J.H. Santos et M.D. Alecrim. 2009. "Outbreak of Haff disease in the Brazilian Amazon." *Rev Panam Salud Publica* 26 (5): 469-70. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892009001100012>.
- Drouet, K., C. Jauzein, D. Herviot-Heath, S. Hariri, A. Laza-Martinez, C. Lecadet, M. Plus, S. Seoane, M. Sourisseau, R. Lemée et R. Siano. 2021. "Current distribution and potential expansion of the harmful benthic dinoflagellate *Ostreopsis cf. siamensis* towards the warming waters of the Bay

- of Biscay, North-East Atlantic." *Environmental Microbiology* 23 (9): 4956-4979. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15406>.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Statement on further elaboration of the consumption figure of 400 g shellfish meat on the basis of new consumption data. *EFSA Journal* 2010; 8(8):1706. [20 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1706. Available online: www.efsa.europa.eu
- Escalera, L., G. Benvenuto, E. Scalco, A. Zingone et M. Montresor. 2014. "Ultrastructural features of the benthic dinoflagellate *Ostreopsis* cf. *ovata* (Dinophyceae)." *Protist* 165 (3): 260-274. <https://doi.org/10.1016/j.protis.2014.03.001>.
- Fraga, M., N. Vilariño, M. C. Louzao, L. Molina, Y. López, M. Poli et L. M. Botana. 2017. "First Identification of Palytoxin-Like Molecules in the Atlantic Coral Species *Palythoa canariensis*." *Analytical Chemistry* 89 (14): 7438-7446. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b01003>.
- Fujiki, H., M. Suganuma, M. Nakayasu, H. Hakii, T. Horiuchi, S. Takayama et T. Sugimura. 1986. "Palytoxin is a non-12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate type tumor promoter in two-stage mouse skin carcinogenesis." *Carcinogenesis* 7 (5): 707-710. <https://doi.org/10.1093/carcin/7.5.707>.
- Funari, E., M. Manganelli et E. Testai. 2015. "Ostreopsis cf. *ovata* blooms in coastal water: Italian guidelines to assess and manage the risk associated to bathing waters and recreational activities." *Harmful Algae* 50: 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2015.10.008>.
- Gemin, M. P. 2020a. "Effets in situ et in vitro des paramètres environnementaux sur l'abondance, le métabolome et le contenu toxique de l'*Ostreopsis* cf. *ovata* et purification des ovatoxines." <http://www.theses.fr/2020NANT4059>. <http://www.theses.fr/2020NANT4059/document>.
- Gémin, M. P., D. Réveillon, F. Hervé, A. S. Pavaux, M. Tharaud, V. Séchet, S. Bertrand, R. Lemée et Z. Amzil. 2020b. "Toxin content of *Ostreopsis* cf. *ovata* depends on bloom phases, depth and macroalgal substrate in the NW Mediterranean Sea." *Harmful Algae* 92. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2019.101727>.
- Honsell, G., M. De Bortoli, S. Boscolo, C. Dell'Aversano, C. Battocchi, G. Fontanive, A. Penna, F. Berti, S. Sosa, T. Yasumoto, P. Ciminiello, M. Poli et A. Tubaro. 2011. "Harmful dinoflagellate *ostreopsis* cf. *ovata* Fukuyo: Detection of ovatoxins in field samples and cell immunolocalization using antipalytoxin antibodies." *Environmental Science and Technology* 45 (16): 7051-7059. <https://doi.org/10.1021/es201373e>.
- Illoul, H., F. Rodríguez, M. Vila, N. Adjias, A. A. Younes, M. Bournissa, A. Koroghli, N. Marouf, S. Rabia et F. L. K. Ameer. 2012. "The genus *ostreopsis* along the algerian coastal waters (SW Mediterranean Sea) associated with a human respiratory intoxication episode." *Cryptogamie, Algologie* 33 (2): 209-216. <https://doi.org/10.7872/crya.v33.iss2.2011.209>.
- Laza-Martinez, A., E. Orive et I. Miguel. 2011. "Morphological and genetic characterization of benthic dinoflagellates of the genera *coolia*, *ostreopsis* and *prorocentrum* from the south-eastern bay of biscay." *European Journal of Phycology* 46 (1): 45-65. <https://doi.org/10.1080/09670262.2010.550387>.
- Mangialajo, L., R. Bertolotto, R. Cattaneo-Vietti, M. Chiantore, C. Grillo, R. Lemee, N. Melchiorre, P. Moretto, P. Povero et N. Ruggieri. 2008. "The toxic benthic dinoflagellate *Ostreopsis ovata*: Quantification of proliferation along the coastline of Genoa, Italy." *Marine Pollution Bulletin* 56 (6): 1209-1214. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2008.02.028>.
- Mangialajo, L., N. Ganzin, S. Accoroni, V. Asnaghi, A. Blanfuné, M. Cabrini, R. Cattaneo-Vietti, F. Chavanon, M. Chiantore, S. Cohu, E. Costa, D. Fornasaro, H. Grosseil, F. Marco-Miralles, M. Masó, A. Reñé, A. M. Rossi, M. M. Sala, T. Thibaut, C. Totti, M. Vila et R. Lemée. 2011. "Trends in *Ostreopsis* proliferation along the Northern Mediterranean coasts." *Toxicon* 57 (3): 408-420. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.11.019>.
- Mobasheri, A., J. Avila, I. Cózar-Castellano, M. D. Brownleader, M. Trevan, M. J. Francis, J. F. Lamb et P. Martín-Vasallo. 2000. "Na⁺, K⁺-ATPase isozyme diversity; comparative biochemistry and physiological implications of novel functional interactions." *Biosci Rep* 20 (2): 51-91. <https://doi.org/10.1023/a:1005580332144>.

- Paradis, C. et M. Labadie. 2022. Effets sanitaires liés à la présence de microalgues du genre *Ostreopsis* sur la côte basque au cours de l'été 2021. Rapport du CHU/Centre Antipoison de Bordeaux, 33 pages.
- Patocka, J., E. Nepovimova, Q. Wu et K. Kuca. 2018. "Palytoxin congeners." *Archives of Toxicology* 92 (1): 143-156. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2105-8>.
- Pavaux, A.S., D. Velasquez-Carjaval, K. Drouet, A. Lebrun, A. Hiroux, S. Marro, E. Christians, S. Castagnetti et R. Lemée. 2021. "Daily variations of *Ostreopsis* cf. *ovata* abundances in NW Mediterranean Sea." *Harmful Algae* 110. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2021.102144>.
- Pelin, M., V. Brovedani, S. Sosa et A. Tubaro. 2016. "Palytoxin-containing aquarium soft corals as an emerging sanitary problem." *Marine Drugs* 14 (2). <https://doi.org/10.3390/md14020033>.
- Poli, M., P. Ruiz-Olvera, A. Nalca, S. Ruiz, V. Livingston, O. Frick, D. Dyer, C. Schellhase, J. Raymond, D. Kulis, D. Anderson, S. McGrath et J. Deeds. 2018. "Toxicity and pathophysiology of palytoxin congeners after intraperitoneal and aerosol administration in rats." *Toxicon* 150: 235-250. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.06.067>.
- Scheiner-Bobis, G., T. Hübschle et M. Diener. 2002. "Action of palytoxin on apical H⁺/K⁺-ATPase in rat colon." *European Journal of Biochemistry* 269 (16): 3905-3911. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03056.x>.
- Sosa, S., G. Del Favero, M. De Bortoli, F. Vita, M. R. Soranzo, D. Beltramo, M. Ardizzone et A. Tubaro. 2009. "Palytoxin toxicity after acute oral administration in mice." *Toxicology Letters* 191 (2-3): 253-259. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.09.009>
- Takeuchi, A., N. Reyes, P. Artigas et D. C. Gadsby. 2009. "Visualizing the mapped ion pathway through the Na,K-ATPase pump." *Channels* 3 (6): 383-386. <https://doi.org/10.4161/chan.3.6.9775>.
- Tartaglione, L., E. Dello Iacovo, A. Mazzeo, S. Casabianca, P. Ciminiello, A. Penna et C. Dell'Aversano. 2017. "Variability in Toxin Profiles of the Mediterranean *Ostreopsis* cf. *ovata* and in Structural Features of the Produced Ovatoxins." *Environmental Science and Technology* 51 (23): 13920-13928. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03827>.
- Taylor, F.J.R. 1979. "Description of the benthic dinoflagellate [Algae] associated with maitotoxin and ciguatoxin, including observations on Hawaiian material. Toxic Dinoflagellate Blooms., Elsevier Scientific, New York (1979), pp. 71-76."
- Tognetto, L., S. Bellato, I. Moro et C. Andreoli. 1995. "Occurrence of *Ostreopsis ovata* (Dinophyceae) in the Tyrrhenian Sea during Summer 1994." *Botanica Marina* 38 (1-6): 291-296. <https://doi.org/10.1515/botm.1995.38.1-6.291>.
- Tubaro, A., G. Del Favero, D. Beltramo, M. Ardizzone, M. Forino, M. De Bortoli, M. Pelin, M. Poli, G. Bignami, P. Ciminiello et S. Sosa. 2011. "Acute oral toxicity in mice of a new palytoxin analog: 42-Hydroxy-palytoxin." *Toxicon* 57 (5): 755-763. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.02.009>.
- Turki, S., A. Harzallah et C. Sammari. 2006. "Occurrence of harmful dinoflagellates in two different Tunisian ecosystems: The lake of Bizerte and the gulf of Gabès." *Cahiers de Biologie Marine* 47 (3): 253-259.
- Vila, M., E. Garcés et M. Masó. 2001. "Potentially toxic epiphytic dinoflagellate assemblages on macroalgae in the NW Mediterranean." *Aquatic Microbial Ecology* 26 (1): 51-60. <https://doi.org/10.3354/ame026051>.
- Walsh, J. J., J. M. Lenes, R. H. Weisberg, L. Zheng, C. Hu, K. A. Fanning, R. Snyder et J. Smith. 2017. "More surprises in the global greenhouse: Human health impacts from recent toxic marine aerosol formations, due to centennial alterations of world-wide coastal food webs." *Marine Pollution Bulletin* 116 (1-2): 9-40. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.12.053>.
- Wiles, J. S., J. A. Vick et M. K. Christensen. 1974. "Toxicological evaluation of palytoxin in several animal species." *Toxicon* 12 (4): 427-433. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(74\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0041-0101(74)90011-7).

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

Groupe de travail

Président

M. Rodolphe LEMEE – Professeur à Sorbonne Université – Docteur habilité à diriger des recherches – Directeur du Laboratoire d'Océanographie de Villefranche (LOV, UMR 7093 CNRS-Sorbonne Université) – Compétences en microalgues toxiques et nuisibles, *Ostreopsis*.

Vice-Président

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche – Docteur habilité à diriger des recherches – Institut d'écologie et des sciences de l'environnement de Paris (iEES), Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Paris – Compétences en microbiologie de l'eau, cyanobactéries, écologie microbienne.

Membres

M. Eric ABADIE – Chercheur, Ifremer/BIODIVENV, Le Robert, Martinique – Compétences en écophysiologie et écologie des dinoflagellés, biotoxines marines, Réseau de surveillance et d'observation du phytoplancton et des phycotoxines.

M. Zouher AMZIL – Chercheur habilité à diriger des recherches, Ifremer, Nantes – Compétences en microalgues toxiques et nuisibles, chimie des phycotoxines marines & cyanotoxines – Coordinateur national du réseau de veille d'émergence des biotoxines marines dans les coquillages (EMERGTOX).

Mme Elisa BERDALET – Chercheuse à l'ICM-CSIC (Institut des Sciences de la Mer, Conseil Supérieur de la Recherche Scientifique), Docteur, Barcelone, Espagne – Compétences en microalgues toxiques et nuisibles, *Ostreopsis*.

M Ronel BIRÉ – Chargé de projet à l'Anses, Laboratoire de Sécurité des Aliments, UPBM Unité Pesticides et Biotoxines marines, Maisons-Alfort – Compétences en chimie analytique des biotoxines marines.

Mme Marie-Yasmine DECHRAOUI BOTTEIN – Professeur des universités – Université Côte d'Azur, laboratoire ECOSEAS (Ecology and Conservation Science for Sustainable Seas) – Compétences en toxicologie des biotoxines marines, méthodes analytiques, écotoxicologie.

M Luc DE HARO – Médecin toxicologue clinicien, praticien hospitalier, Hôpital Sainte Marguerite, Centre antipoison de Marseille – Compétences en toxicologie clinique des biotoxines marines.

M. Nicolas DELCOURT – Maître de conférences, Praticien Hospitalier, Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU Purpan, Université de Toulouse – Compétences en biochimie et toxicologie clinique, neurobiologie.

Mme Valérie FESSARD – Chef d'unité au Laboratoire de l'Anses à Fougères – Compétences en toxicologie.

M Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences, école nationale vétérinaire de Toulouse. Compétences en toxicologie, toxicologie clinique vétérinaire, sécurité chimique des aliments.

M. César MATTEI – Maître de conférences, Université d'Angers – Compétences en toxicologie des toxines, système nerveux, récepteurs, neurotoxicité, canaux ioniques.

Mme Anne OPPLIGER – Responsable de recherche au Centre universitaire de médecine générale et de Santé publique de Lausanne – Compétence en aérosols.

Mme Anne-Sophie PAVAU – Post-doctorante au laboratoire LGPM (Laboratoire de Génie des Procédés et Matériaux) de CentraleSupélec – Compétences en écologie chimique marine, *Ostreopsis*.

Mme Eva TERNON – Post-doctorante jusqu'en octobre 2022 au Laboratoire d'Océanographie de Villefranche (LOV, UMR 7093 CNRS-Sorbonne Université) – Compétences en chimie d'*Ostreopsis* (particulaire, dissous, aérosols) et écologie chimique.

▪ **Comité d'experts spécialisé : CES « Eaux »**

Président

M. Gilles BORNERT – Chef de service – Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, *water defense*.

Vice-président

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche – Docteur habilité à diriger des recherches – Institut d'écologie et des sciences de l'environnement de Paris (iEES), Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Paris – Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

Mme Anne TOGOLA – Chef de projet de recherche – Bureau de recherche géologiques et minières (BRGM) – Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Membres

M. Jean BARON – Ingénieur de recherche/Responsable de département – Eau de Paris – Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filiales de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE – Professeur – Université Aix-Marseille – Laboratoire Chimie de l'environnement – Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

M. Nicolas CIMETIERE – Maître de conférences – École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) – Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Bruno COULOMB – Maître de conférences – Université Aix-Marseille – Laboratoire Chimie de l'environnement – Contaminants chimiques, méthodes d'analyse, devenir des contaminants.

M. Christophe DAGOT – Professeur / Directeur de département – Université de Limoges – UMR Inserm 1092, RESINFIT – Antibiorésistance (intégrons, génie des procédés), qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes).

Mme Sabine DENOZ – Expert process et qualité de l'eau – La société wallonne des eaux – Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE), expertise technique.

Mme Isabelle DUBLINEAU – Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme – Docteur habilité à diriger des recherches – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) – Toxicologie, radioéléments.

M. Frédéric FEDER – Directeur de l'unité « Recyclage et risque » – Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) – Géochimie, transfert des contaminants eau/sol/plante, évaluation des risques environnementaux, analyses des eaux, sols et végétaux, reuse, REUT.

M. Matthieu FOURNIER – Maître de conférences, habilitation à diriger des recherches (HDR) en Géosciences – Université Rouen Normandie – Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » – Office français de la biodiversité (OFB) – Assainissement, gestion intégrée des eaux pluviales, traitement des boues, utilisation d'eaux non conventionnelles.

Mme Nathalie GARREC – Ingénieur recherche expertise – Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) – Microbiologie de l'eau, pathogènes opportunistes, efficacité des biocides.

M. Johnny GASPÉRI – Chercheur – Université Gustave Eiffel – Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement (CEREGE), Aix en Provence – Hydrogéologie, ressources en eaux, transfert de contaminants dans les nappes, modélisation, recharge.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur habilité à diriger des recherches – Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) – Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Olivier HORNER – Professeur – École polytechnique féminine, Paris – Chimie de l'eau, traitement des eaux.

M. Michel JOYEUX – Retraité, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences – Médecine, toxicologie, évaluation quantitative du risque sanitaire, méthodes d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnement.

M. Jérôme LABANOWSKI – Chargé de recherche CNRS – Université de Poitiers - UMR CNRS 7285 IC2MP – École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers – Qualité des effluents, biofilm en rivière, sédiments, devenir des contaminants effluents-rivière.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Directrice du laboratoire d'hydrologie de Nancy – Métrologie, chimie analytique, micropolluants, ultratrace, assurance qualité/contrôle qualité (QA/QC).

Mme Françoise LUCAS – Professeur – Université Paris-Est Créteil – Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

M. Christophe MECHOUK – Chef de division « Études et construction » – Service de l'eau de la ville de Lausanne – Ingénierie de l'eau (eau potable, eaux usées, eau de process, piscine), traitement de l'eau (procédés), physico-chimie et microbiologie de l'eau, micropolluants.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement – Eau de Paris – Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Damien MOULY – Epidémiologiste, responsable d'unité, en charge de surveillance des épidémies d'origine hydrique – Santé Publique France – Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, expologie, surveillance, alerte.

Mme Fabienne PETIT – Professeur – Université de Rouen – Écologie microbienne.

Mme Catherine QUIBLIER – Professeure des Universités – Université Paris cité – Museum National d'Histoire Naturelle – Écologie des milieux aquatiques, Écologie et toxicité des cyanobactéries planctoniques et benthiques, surveillance.

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Maître de conférences – École des hautes études en santé publique (EHESP) – Hydrogéologie, hydrologie, transferts des contaminants, périmètres de protection de captage, PGSSE.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Professeur – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie – Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Michèle TREMBLAY – Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses – retraitée – Santé travail, microbiologie de l'eau.

▪ **CES « Évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » (CES ERCA 2022-2026)**

Président

M. Bruno LE BIZEC – Professeur des universités – Compétences en chimie analytique et évaluation des risques.

Vice-présidente

Mme Marie-Louise SCIPPO - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique et évaluation des risques.

Membres

M. Claude ATGIE – Professeur des universités – Compétences en toxicologie.

M. Pierre-Marie BADOT – Professeur des universités – Compétences en transfert des contaminants.

Mme Marie-Yasmine BOTTEIN – Chercheur en toxicologie environnementale - Compétences en biotoxines marines.

Mme Rachida CHEKRI – Responsable de laboratoire – Compétences en chimie analytique.

M. Nicolas DELCOURT – Maître de conférences des universités, pharmacien hospitalier - Compétence en toxicologie clinique.

Mme Christine DEMEILLIERS – Maître de conférences des universités – Compétences en toxicologie.

Mme Virginie DESVIGNES – Ingénieure Recherche – Compétences en évaluation des expositions et des risques.

M. Erwan ENGEL - Directeur de recherche - Compétences en chimie analytique.

M. Gautier EPPE – Professeur des universités – Compétences en chimie analytique.

Mme Anne-Sophie FICHEUX – Ingénieur de recherche – Compétences en toxicologie.

M. Eric HOUDEAU – Directeur de recherche – Compétences en toxicologie.

M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférence – Compétences en toxicologie et alimentation animale.

Mme Emilie LANCE – Maître de conférences des universités – Compétences en écotoxicologie et toxines.

M. Olivier LAPREVOTE – Professeur des universités et Praticien Hospitalier – Compétences en toxicologie.

M. Michel LAURENTIE – Directeur de recherche – Compétences en pharmacocinétique.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint – Compétences en toxicologie.

M. Jean-Charles LEBLANC – Chef d'unité – Compétences en évaluation des expositions et des risques.

M. Nicolas LOISEAU – Chargé de recherche – Compétences en biochimie.

M. David MAKOWSKI – Directeur de recherche – Compétences en statistiques, modélisation.

Mme Francesca MANCINI – Chargée de recherche - Compétences en épidémiologie.
M. Eric MARCHIONI - Professeur des universités - Compétences en chimie analytique.
M. Jean-François MASFARAUD - Maître de conférences des universités - Compétences en transfert des contaminants.
Mme Mathilde MUNIER – Chercheur hospitalier – Compétences en toxicologie.
Mme Isabelle OSWALD – Directrice de recherche – Compétences en toxicologie.
Mme Anne PLATEL – Maître de conférences des universités - Compétences en toxicologie.
M. Yann SIVRY – Maître de conférences des universités – Compétences en transfert des contaminants.
Mme Paule VASSEUR – Professeur émérite – Compétences en toxicologie.

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifiques

Mme Carole CATASTINI – coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'Évaluation des risques liés à l'eau, Direction de l'évaluation des risques.
Mme Nathalie ARNICH – adjointe au chef de l'unité d'Évaluation des risques liés aux aliments, Direction de l'Évaluation des Risques.
Mme Estelle CHECLAIR-WESTERBERG -- coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'Évaluation des risques liés à l'eau, Direction de l'évaluation des risques.
Mme Eleonore NEY- cheffe de l'unité d'Évaluation des risques liés à l'eau, Direction de l'évaluation.

Secrétariat administratif

Mme Françoise LOURENCO – Service d'Appui à l'expertise – Direction de l'Évaluation des Risques.

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

GIS Littoral basque

Mme Aurélie BOCQUET-ESCOURROU – Coordinatrice scientifique du GIS Littoral basque

ARS Nouvelle Aquitaine

M. Thomas MARGUERON – Responsable du pôle santé publique et santé environnementale

IFREMER

Mme Elvire Antajan, Laboratoire Environnement Ressources d'Arcachon

Centre antipoison et de toxicovigilance de Nouvelle-Aquitaine

Mme Magalie LABADIE – Médecin- chef de service

M. Camille PARADIS – Pharmacien

ANNEXE 2



GOVERNEMENT

Liberté
Égalité
Fraternité

2021-SA-0212

Ministère de l'Agriculture
et de l'Alimentation

Direction générale de l'alimentation

Ministère des Solidarités
et de la Santé

Direction générale de la santé

Nos réf. : D-21-029006

Paris, le - 3 DEC. 2021

Le directeur général de l'alimentation
Le directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur Général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du travail

4 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

Objet : Demande d'avis de l'Anses relatif aux risques liés aux efflorescences d'*Ostreopsis* spp. sur l'ensemble du littoral français

Durant le mois d'août 2021, plus de 600 personnes ont déclaré des symptômes d'intoxication après avoir fréquenté des plages de la côte basque. Ces intoxications ont été mises en relation avec une efflorescence d'un dinoflagellé phytoplanctonique du genre *Ostreopsis*. Cette microalgue benthique avait déjà été signalée dès septembre 2020 sur la côte basque.

A la suite d'un épisode d'efflorescence d'*Ostreopsis* spp. dans l'eau de mer, l'exposition par voie respiratoire (contact avec les embruns lors de promenade, de surveillance des plages...), par contact cutané avec de l'eau de mer (baignade, activité nautique...) ou par ingestion (notamment par la consommation de produits de la mer contaminés par les toxines d'*Ostreopsis* spp.) est susceptible de provoquer des manifestations cliniques polymorphes telles que : toux, rhinorrhée, irritations de la sphère ORL et des yeux, céphalées, fièvre, difficultés respiratoires, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, myalgies, rougeurs, démangeaisons ou saignements de nez. Lors de ce dernier épisode, certains cas graves d'intoxications ont nécessité des hospitalisations.

L'augmentation brutale du nombre de cas enregistrés par le Centre antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) de Bordeaux en août 2021 a conduit à prendre des mesures de gestion immédiates sur les plages de la côte basque, alors même que l'espèce exacte d'*Ostreopsis* et la (les) toxine(s) incriminée(s) n'étaient pas encore identifiées : fermeture temporaire de plages (pendant quelques jours), information du public (notamment par le biais d'affichage et de communiqués de presse), sensibilisation et mobilisation du corps médical pour identifier les cas.

251 rue de Vaugirard – 75732 Paris cedex 15 – Tél. 01 49 55 49 55 – www.agriculture.gouv.fr
14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP - Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/articles/connaitre-vos-droits-et-copier>

Une efflorescence d'*Ostreopsis* de moindre amplitude avait déjà été signalée pendant l'été 2020 sur la côte basque. Aucun cas humain n'avait été rapporté. Il est donc possible que le phénomène émergent devienne récurrent et puisse s'amplifier. Par conséquent, l'expertise de l'Anses est rendue nécessaire par l'émergence de cette problématique sur la côte atlantique, alors qu'elle était jusque-là rencontrée sur le seul littoral méditerranéen, et par l'importance du nombre de cas signalés (le plus important de l'ensemble des épisodes rencontrés en France métropolitaine).

L'objectif est, d'une part, la mise à jour des données relatives aux microalgues du genre *Ostreopsis* 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 2007-2008. Enfin, cette saisine porte sur les risques sanitaires liés aux diverses voies d'exposition : par l'air (exposition aux embruns), par la consommation de produits de la mer contaminés et par les activités aquatiques, tout en prenant en considération les particularités liées à la protection des travailleurs concernés.

Contexte :

Les dinoflagellés du genre *Ostreopsis* sont connus en zones côtières tropicales pour être à l'origine d'intoxications alimentaires (souvent mortelles) suite à l'accumulation de la palytoxine et /ou de ses analogues (palytoxines-like) dans des crabes, des oursins ou des poissons. Probablement en lien avec le changement climatique, *Ostreopsis* spp. est de plus en plus présent en Méditerranée nord occidentale (Italie, Espagne, Grèce).

Avant septembre 2020, la présence de micro-algues du genre *Ostreopsis* n'était connue en métropole que sur la côte méditerranéenne. En 2006, année de la première prolifération d'*Ostreopsis* sp en Méditerranée, les signalements de cas d'irritation cutanéomuqueuse chez des plongeurs avaient conduit à réaliser des analyses d'eau, révélant la présence d'*Ostreopsis ovata*. Cette espèce, alors émergente en Méditerranée, est capable de produire une toxine appartenant à la famille des « palytoxine-like ».

La palytoxine est une toxine très puissante produite par des coraux mous et par certaines espèces d'*Ostreopsis*. D'autres toxines analogues à la palytoxine mais moins toxiques sont également produites par des espèces d'*Ostreopsis*. Les « palytoxines-like » regroupent ainsi 8 analogues : la palytoxine au sens strict (*a priori* la plus toxique), l'ostreocinè-D, l'ovatoxine-A, l'homopalytoxine, la bishomopalytoxine, la neopalytoxine, la deopalytoxine et la 42-hydroxypalytoxine.

Par ailleurs, les données acquises, durant les blooms estivaux d'*Ostreopsis* cf. *ovata* de 2008 et 2009, montrent qu'il existe un danger réel d'intoxication humaine suite à la mise en évidence d'une bio-accumulation des PLT-like (palytoxine + ovatoxine-a) aussi bien dans les bivalves filtreurs (moules immergées) que dans les échinodermes herbivores (oursins). La teneur totale en PLT-like accumulée dans les oursins a atteint 450 µg eq PLT/kg de chair totale (été 2008). Concernant les moules, la teneur maximale était de 230 µg eq PLT/kg (été 2009) pour un maximum de 360 µg trouvé dans les oursins durant la même période au niveau du même site.

La palytoxine s'accumulant potentiellement dans les produits de la mer, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (devenue Anses) avait été saisie pour établir un bilan des connaissances réparti dans deux avis scientifiques et techniques :

- . L'avis scientifique et technique du 22/08/2007 (saisine n°2007-SA-0227¹) apporte des bilans de connaissance relatives :
 - o aux toxines produites par les microalgues du genre *Ostreopsis* (dont *ovata* et *siamensis*) ;
 - o à la possibilité de transfert dans la chaîne alimentaire des toxines produites par les microalgues du genre *Ostreopsis* ;
 - o aux méthodes d'analyse, biologiques et physicochimiques, utilisables en routine ou en développement (recherche) ;
 - o aux seuils de toxicité connus, et l'AFSSA avait conclu qu'il n'en existait pas pour la palytoxine et les palytoxine-like.

¹ <https://www.anses.fr/system/files/RCCP2007sa0227.pdf>

- L'avis du 11/07/2008 (saisine n°2007-SA-0303² liée à la saisine précédente) apporte les informations complémentaires relatives :
 - o à des pistes d'amélioration du dispositif de surveillance d'*Ostreopsis* spp dans le milieu marin et dans les aliments ;
 - o aux études nécessaires pour mieux caractériser le risque alimentaire.

Par ailleurs, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a rendu en 2009 un avis sur les toxines de la famille des « palytoxine-like »³. L'avis souligne le manque de données de toxicité, mais propose une dose de toxicité aiguë (ARFD) de 0,2 µg/kg de poids corporel, ce qui correspond à un seuil dans l'aliment à ne pas dépasser de 30 µg/kg (somme de la palytoxine et de l'ostréocine-D).

A la lumière des avis de l'Afssa sus-visés et afin de prévenir la survenue de cas d'intoxication liés à la présence d'*Ostreopsis ovata* en Méditerranée, une note de service DGS⁴ a été diffusée courant septembre 2010. Cette instruction propose des modalités de surveillance, de gestion des efflorescences et de communication. Toutefois, si elle cible l'ensemble des espèces du groupe *Ostreopsis*, elle ne porte que sur la problématique rencontrée en Méditerranée, rendant difficile son application lors de l'épidémie survenue sur la côte basque en août dernier. Une mise à jour de celle-ci pourrait donc s'avérer nécessaire, impliquant une actualisation des connaissances scientifiques relatives aux *Ostreopsis* spp et à leurs toxines.

Portée de la saisine :

Conformément à l'article R. 1313-1 du code de la santé publique, nous sollicitons donc l'Anses pour répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les nouvelles données scientifiques publiées depuis les précédents avis, relatives à la fois aux microalgues du genre *Ostreopsis*, et également aux toxines qu'elles produisent ? Quels sont les niveaux de toxicité connus pour les différentes toxines produites ? Quelles sont les conditions favorables pour que les microalgues du genre *Ostreopsis* libèrent des toxines ? L'intoxication humaine est-elle liée à une exposition directe aux toxines, ou survient-elle lors de l'exposition aux microalgues qui produisent ensuite les toxines ? Quels sont les risques pour les différents usagers de la mer selon les différentes voies d'exposition (alimentaire, activités aquatiques, embruns) ?
- Quelles sont les conditions environnementales favorables au développement des différentes espèces du genre *Ostreopsis* ? Quelle est la répartition et la dynamique des populations d'*Ostreopsis* sur les côtes françaises ? Est-il envisageable à court ou moyen terme d'établir une cartographie du risque d'efflorescence d'*Ostreopsis* spp. sur les côtes métropolitaines ? Un plan exploratoire est-il nécessaire pour établir cette cartographie ? Si oui, quelles devraient en être les lignes directrices ?
- Sur la base de l'expérience acquise en Méditerranée, quelles sont les préconisations en matière de méthodologie de prélèvement et d'analyse pour surveiller l'apparition d'*Ostreopsis* sur la côte atlantique ? Dans quelles conditions la recherche du paramètre « *Ostreopsis* spp. » doit-elle être intégrée au contrôle sanitaire des eaux de baignade ?
- Quel est le seuil de concentration d'*Ostreopsis* dans l'eau / de toxines dans l'air ou les aliments devant déclencher une alerte sur la côte atlantique ? Quelles sont les recommandations en matière de mesures de gestion en cas de dépassement de ces seuils ? Existe-t-il des espèces indicatrices, plus aisément identifiables en routine, susceptibles d'alerter sur la présence de microalgues du genre *Ostreopsis* ?
- Existe-t-il dans d'autres pays des méthodes de détection rapides qui pourraient être mises en œuvre pour identifier la toxine en cause lors d'une épidémie ?

² <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2007sa0303.pdf>

³ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1393>

⁴ Note de service DGS/EA3/EA4 n° 2010-238 du 30 juin 2010 relative à la surveillance sanitaire et environnementale et aux modalités de gestion des risques sanitaires pour la saison balnéaire 2010, liés à la présence de la microalgue toxique *Ostreopsis* spp. dans les eaux de baignade en méditerranée et à la contamination par ses toxiques des produits de la mer issus de la pêche de loisir : https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2010/10-08/ste_20100008_0100_0161.pdf

- En matière de sécurité des travailleurs, quelles sont les recommandations spécifiques pour éviter une exposition chronique en cas d'efflorescence ?

Délai souhaité :

Afin d'anticiper au mieux les risques potentiels d'intoxication au cours de l'été 2022 et en l'absence de recommandations existantes pour la côte atlantique, une réponse est souhaitée au plus tard le 1/04/2022. L'agence demeure libre de répartir les différentes questions sous plusieurs numéros de saisine, et pourra en particulier rendre son avis sur la mise à jour des recommandations pour la côte méditerranéenne dans un second temps.

Nos services se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire.

Nous vous remercions de bien vouloir accuser réception de la présente demande en nous précisant le ou les comités d'experts spécialisés qui sont saisis du dossier.

Le directeur général
de l'alimentation

Bruno FERREIRA

BRUNO
FERREIR
A ID

Signature
numérique de
BRUNO FERREIRA
ID
Date : 2021.12.03
09:11:27 +01'00'

Le directeur général
de la santé

Jérôme SALOMON



ANNEXE 3- LISTE DES BESOINS DE RECHERCHE

RECHERCHES EN RELATION AVEC LA DIVERSITE, LA DISTRIBUTION, L'ÉCOLOGIE ET LA SURVEILLANCE D'*OSTREOPSIS*

Améliorer les connaissances sur la diversité et la biogéographie d'*Ostreopsis*

Certaines espèces du genre *Ostreopsis* ne sont pas encore décrites morphologiquement ni génétiquement et d'autres ont une position taxonomique incertaine. Il est important d'améliorer les connaissances sur la description de ces taxa et sur leur phylogénie, à la fois en zones tempérées et tropicales. Ces études permettront de pouvoir mieux documenter les aires de distribution géographique des différentes espèces et leur évolution dans le futur.

En France métropolitaine, il est particulièrement important :

- de préciser le statut taxonomique d'*Ostreopsis* cf. *ovata* et d'*Ostreopsis* cf. *siamensis* ;
- de suivre l'évolution de leurs aires de distribution le long de la côte atlantique sur des sites sentinelles ;
- de confirmer ou infirmer l'absence d'*O.* cf. *siamensis* sur la côte méditerranéenne française.

Améliorer les connaissances sur l'écologie d'*Ostreopsis*

D'autre part, il est nécessaire d'améliorer les connaissances sur :

- les facteurs et processus (changement climatique et autres pressions d'origine anthropique)-favorisant les proliférations d'*Ostreopsis* en zones tempérées ;
- la dynamique spatiale et temporelle du développement des cellules planctoniques d'*Ostreopsis* et des biofilms sur les substrats en fonction des facteurs et processus abiotiques et biotiques ; pour les biofilms, une attention particulière devra être portée sur les phanérogames présents sur la côte de la Nouvelle-Aquitaine ;
- les facteurs et processus qui conduisent au détachement des biofilms de leurs substrats ;
- la production, la composition et le rôle du mucus dans la prolifération des deux espèces d'*Ostreopsis* présentes en France ;
- le déterminisme des migrations verticales des cellules d'*Ostreopsis* qui surviennent au cours de la journée entre les substrats benthiques et la colonne d'eau en utilisant par exemple des approches expérimentales en micro/mésocosmes ;
- la compétition entre *O.* cf. *ovata* et *O.* cf. *siamensis* en fonction des conditions environnementales afin de pouvoir prédire l'espèce qui sera favorisée sur les sites impactés ;
- le développement de modèles prédictifs de la dynamique des populations d'*Ostreopsis*.

Développer de nouvelles stratégies et des outils pour la surveillance d'*Ostreopsis*

De nouvelles approches devront être développées et standardisées pour améliorer la surveillance des proliférations d'*Ostreopsis*. C'est ainsi qu'il serait intéressant de travailler sur :

- la mise au point et la validation d'une méthodologie permettant d'estimer (i) la couverture (pourcentage de recouvrement) des substrats par les biofilms d'*Ostreopsis* à l'échelle des sites étudiés et (ii) l'étendue et la densité de fleurs d'eau à *Ostreopsis* ;

- la mise au point et la validation d'outils moléculaires (ex : PCR quantitative) pour estimer rapidement l'abondance des différentes espèces d'*Ostreopsis* dans les compartiments planctonique et benthique et en surface de la colonne d'eau (fleurs d'eau) ;
- la validation de méthodes d'échantillonnage à partir de substrats naturels ou artificiels, et de dénombrement des cellules (ex : cytométrie) ;
- la sélection de la méthode de prélèvement des aérosols d'*Ostreopsis* la plus efficace ;
- le développement d'approches en sciences participatives impliquant les professionnels (pêcheurs, plagistes, surveillants de baignade, etc.) et le grand public, pour la surveillance des populations benthiques et des fleurs d'eau d'*Ostreopsis*.

RECHERCHES EN RELATION AVEC LES TOXINES PRODUITES PAR *OSTREOPSIS* ET LEURS IMPACTS

Améliorer les connaissances sur la diversité et la régulation de la production des toxines produites par *Ostreopsis*

Pour mieux connaître le potentiel toxique d'*Ostreopsis*, il est nécessaire de :

- poursuivre l'identification et la caractérisation de l'ensemble des toxines produites par les espèces du genre *Ostreopsis* et décrire leurs voies de biosynthèse ;
- déterminer s'il existe, dans les populations d'*Ostreopsis*, des génotypes producteurs de toxines et d'autres qui ne le sont pas, faute de posséder les gènes permettant leur biosynthèse. Si ces deux types de génotypes coexistent au sein des populations, il faudra étudier les variations de leurs proportions et les facteurs et processus qui influencent ces variations ;
- déterminer les facteurs et processus biotiques et abiotiques qui régulent la production et la sécrétion des toxines produites par les différentes espèces d'*Ostreopsis*.

Améliorer les connaissances sur le comportement des toxines et les processus de transfert

- étudier le devenir des toxines (stabilité, dégradation, diffusion, transfert) dans les différents compartiments abiotiques (eau, air et sédiments, sachant qu'il n'existe actuellement aucune donnée sur leur présence éventuelle dans ce dernier compartiment) ;
- étudier le transfert potentiel et la biodisponibilité de ces toxines dans les réseaux trophiques ;
- confirmer la présence de toxines extracellulaires adsorbées au mucus.(Ciminiello *et al.* 2006).

Développer de nouvelles stratégies et des nouveaux outils pour la surveillance des toxines d'*Ostreopsis*

Pour améliorer la surveillance des toxines et ainsi limiter l'exposition des populations humaines à ces substances, il faut mettre en œuvre des travaux sur :

- la mise au point de méthodes rapides de surveillance (ex : ELISA) des toxines du groupe de la PLTX sur les sites côtiers favorables aux proliférations d'*Ostreopsis* ;

- l'amélioration des techniques d'échantillonnage passif (ex : SPATT) permettant de concentrer *in situ* des toxines présentes en faibles concentrations dans l'eau de mer afin de disposer de données sur les toxines extracellulaires en milieu naturel ;
- la mise au point et la validation de matériels et de méthodes pour piéger puis quantifier les toxines d'*Ostreopsis* présentes dans les aérosols ;
- la recherche de biomarqueurs, de bioindicateurs ou d'espèces sentinelles qui pourraient permettre une détection précoce de la présence d'*Ostreopsis* et/ou de ses toxines.

Améliorer et développer des méthodes permettant l'analyse dans différents compartiments (microalgues, eau, aérosols, produits de la mer)

Il est nécessaire, pour tous les compartiments, de :

- optimiser les protocoles de purification des toxines du groupe de la PLTX ;
- développer des matériaux de référence certifiés de type étalons de haute pureté et matériaux à matrices avec des concentrations connues en toxines du groupe de la PLTX ;
- optimiser, valider et normaliser les méthodes analytiques permettant d'identifier et de quantifier les toxines d'*Ostreopsis* dans les différentes matrices (eau, air, produits de la mer) ;
- développer des méthodes de détection des composés toxiques en temps réel.

Améliorer les connaissances concernant les toxines dans les aérosols et les produits de la mer)

Il faudra en particulier pour les aérosols :

- caractériser les paramètres physico-chimiques des aérosols (concentration, granulométrie, composition chimique) ;
- étudier quels sont les facteurs (biotiques et abiotiques) favorisant l'aérosolisation des composés toxiques ;
- étudier la chemodiversité des aérosols en particulier les composés à caractère toxique et identifier les composés responsables des symptômes observés ;
- élaborer des modélisations du transport des aérosols marin en fonction de divers paramètres physiques et biologiques.

Il est nécessaire pour les produits de la mer consommés de :

- développer des procédés de culture en grand volume afin d'obtenir de la biomasse de cellules d'*Ostreopsis* nécessaire pour étudier expérimentalement les cinétiques de contamination et de décontamination des produits de la mer, l'organotropisme, les produits du métabolisme ;
- étudier le lien entre la contamination des produits de la mer et la dynamique des proliférations d'*Ostreopsis* dans le milieu naturel ;
- déterminer la cause des mortalités de certains organismes marins associées aux proliférations d'*Ostreopsis* en Méditerranée et sur la côte atlantique ;
- acquérir des données de contamination des produits de la mer par les toxines du groupe de la PLTX avec des méthodes robustes et des LD/LQ en adéquation avec la valeur guide afin de pouvoir réaliser une estimation de l'exposition alimentaire et une caractérisation du risque ;

- étudier les effets de la cuisson sur les toxines du groupe de la PLTX dans les produits de la mer ;
- mener des études d'écotoxicologie pour évaluer l'impact des proliférations d'*Ostreopsis* sur les organismes marins.

Améliorer les connaissances sur la toxicité des toxines produites par *Ostreopsis*

Les études relatives à la toxicité des toxines sont limitées par la disponibilité de ces composés. Il s'agira donc de privilégier dans un premier temps la purification de ces composés et la réalisation d'études *in silico* et/ou *in vitro* nécessitant pas ou peu de matériel. Des études complémentaires avec la PLTX, disponible commercialement et utilisée comme un proxy, permettront d'extrapoler les résultats aux autres toxines appartenant au groupe de la PLTX. Pour les toxines d'*Ostreopsis* qui ne sont pas du groupe de la PLTX, il n'existe pas de composés identifiés pouvant servir de proxy.

Afin de pouvoir réaliser des tests de toxicité réglementaires (principalement réalisés chez l'animal), il est nécessaire avant tout de pouvoir disposer de toxines purifiées en quantité suffisante. Leur disponibilité très restreinte limitera les études qui pourront être réalisées.

Les tests de toxicité (si possible suivant les lignes directrices de l'OCDE) nécessaires pour mener une évaluation du risque sanitaire concernent :

- la toxicité aiguë et répétée par inhalation ;
- la toxicité aiguë par voie orale pour OVTX-a et OST-D ;
- la toxicité répétée par voie orale ;
- l'irritation oculaire et cutanée et de sensibilisation cutanée à l'aide de tests *in vitro* ;
- la génotoxicité *in vitro* puis *in vivo* si besoin ;
- la cancérogénèse avec par exemple des essais de transformation cellulaire pour l'aspect promoteur tumoral ;
- la reprotoxicité ;
- l'immunotoxicité ;
- la toxicité sur le développement et le neuro-développement.

Afin de déterminer les mécanismes d'action des toxines, il est important de :

- déterminer l'action des toxines du groupe de la PLTX sur la Na/K ATPase et de comparer leur affinité avec celle de PLTX ;
- déterminer l'action des toxines du groupe de la PLTX sur les autres pompes de type H⁺ ATPase ;
- évaluer les Facteurs d'Equivalence Toxique (TEF) des toxines du groupe de la PLTX ;
- réaliser des études complémentaires *in vitro* et/ou *in vivo* pour déterminer les cibles moléculaires et les mécanismes d'action de l'ensemble des toxines produites par *Ostreopsis*, afin de prédire les pathologies attendues selon les différentes voies d'exposition.

Afin d'étudier la cinétique des toxines, il faut :

- identifier les métabolites formés et les enzymes impliquées, en particulier au niveau du foie, et évaluer la toxicité des métabolites principaux ;

- déterminer les paramètres cinétiques nécessaires à la construction de modèles toxicocinétiques selon les différentes voies d'exposition ;
- évaluer l'impact de la digestion sur l'accessibilité des toxines à l'aide des systèmes de digestion *in vitro*, pouvant intégrer également le microbiote en particulier pour rechercher les causes d'une toxicité moindre de la PLTX par voie orale comparé à l'inhalation.

RECHERCHE EN LIEN AVEC L'EXPOSITION ET LES EFFETS D'OSTREOPSIS SUR LES POPULATIONS

Il conviendra de :

- réaliser des études sur la gravité et la variabilité interannuelle des symptômes chez les professionnels et les populations riveraines, ce qui permettra notamment de détecter un éventuel effet cumulatif ou une éventuelle sensibilisation de ces populations ;
- rechercher des biomarqueurs d'exposition et d'effets aux composés produits par *Ostreopsis* chez l'Homme.