

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 décembre 2017

AVIS

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

**« en réponse à la consultation de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
sur son protocole concernant l'évaluation des dangers pour la santé humaine du
Bisphénol A intitulé « BPA hazard assessment protocol »**

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Agence a été saisie le 9 juin 2009 par la Direction générale de la santé (DGS) afin d'évaluer les risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition à des substances reprotoxiques de catégorie 3¹ (R3) (selon la directive 67/548/CE) et/ou perturbatrices endocriniennes (PE) présentes dans des produits de consommation mis sur le marché en France. Cette demande visait la population générale, incluant les populations vulnérables, et les personnes en milieu de travail manipulant des produits de consommation dits « grand public » du fait de leur activité professionnelle (hors fabrication, transformation, distribution et élimination).

Dans ce contexte, l'Anses a publié en 2013 un avis concernant les risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine prenant en compte non seulement les expositions liées aux produits de consommation mais aussi celles en lien avec d'autres milieux (eaux de boisson, denrées alimentaires, poussières domestiques, air). Cet avis résultait des travaux d'expertise réalisés par un groupe de travail dédié « Perturbateurs endocriniens et reprotoxiques de catégorie 3 » (GT PE) mis en place par l'Anses en 2010.

¹ Les substances classées reprotoxiques de catégorie 3 selon la directive 67/548/CEE sont désormais classées toxiques pour la reproduction de catégorie 2 selon le règlement (CE) n° 1272/2008 ou CLP (*Classification, Labelling, Packaging*). Dans ce document, la classification est indiquée selon le règlement CLP.

En 2015, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESAs, en anglais EFSA) a proposé une dose journalière tolérable (DJT) temporaire pour le bisphénol A (BPA, CAS: 80-05-7), dérivée des effets sur le foie et le rein de la descendance de rats exposés in utero, en vue des évaluations de risque dans les aliments. L'EFSA avait considéré que les effets sur la glande mammaire, le métabolisme, le système reproducteur féminin et le neurodéveloppement n'étaient pas suffisamment avérés et ne les avaient donc pas utilisés pour dériver la DJT ; ces effets avaient en revanche été pris en compte pour établir les facteurs d'incertitude. L'Anses avait contesté cette évaluation, de même que d'autres Etats membres. L'EFSA s'est donc auto-saisie afin de mettre en place une méthodologie qui soit transparente et qui fasse consensus. Des représentants de l'Anses et des autres agences ayant contesté le rapport ont été invités dans le groupe de travail. En parallèle, la Commission Européenne a demandé à l'EFSA de mettre en place une méthodologie en vue notamment de la publication prochaine des résultats des études en cours réalisées dans le cadre du programme US National Toxicology Programme (NTP)/ Food and Drugs Administration (FDA). L'objectif de l'EFSA est d'analyser les effets adverses néfastes du BPA en vue d'établir de conforter ou de réviser la une DJT, mais pas d'analyser le mécanisme d'action.

L'EFSA a prévu de réévaluer toutes les études publiées après 2013 en suivant ce protocole. L'extraction des données sera sous-traitée par l'EFSA. Un groupe d'experts sera mis en place pour analyser la qualité intrinsèque des études et les niveaux de preuves associés. Pour les études épidémiologiques, l'approche OHAT est privilégiée. Pour les études animales, l'approche SciRAP² est privilégiée. Ces deux méthodes (qui sont par ailleurs utilisées par l'Anses pour ses évaluations) ont été adaptées pour être appliquées au BPA spécifiquement. L'EFSA a mis en place en novembre 2016 un groupe d'experts originaires de plusieurs Etats membres, en vue de réfléchir à la méthode d'évaluation à appliquer dans ce contexte. Ce groupe, auquel un agent de l'Anses a participé, s'est réuni à plusieurs reprises.

Le protocole développé par la groupe a pour objectif de permettre aux experts de l'EFSA de répondre à la question suivante : est-ce que les nouvelles études sur le BPA (postérieures à la dernière expertise de l'EFSA de 2015) montrent des effets néfastes chez l'Homme ? Ces effets sont-ils de nature à conduire à une révision de la DJA temporaire? L'approche méthodologique proposée est largement inspirée de l'approche OHAT³ (NTP, 2015) pour les études humaines et de l'approche SciRA² pour les études animales.

Le protocole issu de ses travaux a été amendé et endossé en vue de la consultation publique par le comité d'experts spécialisés de l'EFSA en charge des contaminants alimentaires («CEF Panel»). Le 30 juin 2017, l'EFSA a ainsi publié sur son site internet, en vue d'une consultation publique, un rapport provisoire relatif à la méthodologie d'évaluation du BPA. Toutes les parties prenantes intéressées étaient invitées à soumettre leurs commentaires écrits jusqu'au 3 septembre 2017.

L'Anses a contribué à cette consultation publique en analysant le rapport et en sollicitant l'avis de six experts rapporteurs. Les commentaires généraux transmis par l'Anses à l'EFSA en date du 5 octobre 2017 sont repris dans cet avis. De plus, un tableau récapitulatif des 47 commentaires de l'Anses sur des aspects plus spécifiques du rapport de l'EFSA est également présenté en annexe du présent avis (cf. annexe 1).

² Beronius A, Molander L, Rudén C and Hanberg A, 2014. Facilitating the use of non-standard in vivo studies in health risk assessment of chemicals: a proposal to improve evaluation criteria and reporting. Journal of Applied Toxicology, 34(6), 607-617., revised version at www.scirap.org

³ US National Toxicology Panel, 2015. Handbook for conducting a literature-based health assessment using OHAT approach for systematic review and evidence integration. Available online: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/handbookjan2015_508.pdf

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)».

Compte tenu des délais contraints pour répondre à la consultation publique de l'EFSA, l'expertise a été réalisée par plusieurs experts rapporteurs du GT Perturbateurs endocriniens (PE), du Comité d'experts spécialisé (CES) «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP» (CES «REACH-CLP»), du CES «Valeurs sanitaires de référence» et du CES «Evaluation des risques liés aux agents physiques, aux nouvelles technologies et aux grands aménagements» ayant des compétences, notamment, en toxicologie et en épidémiologie. Le guide méthodologique de l'EFSA a été présenté pour commentaires au GT PE lors de la réunion du 8 septembre 2017 ainsi qu'au groupe de travail « Méthodologie de l'évaluation des risques » le 11 juillet 2017. Il a enfin été présenté au CES « REACH-CLP » le 20 octobre 2017 pour validation des résultats de l'expertise.

L'expertise s'est focalisée essentiellement sur la méthode de : (i) sélection et exclusion des articles entrant dans la base de données, (ii) extraction des données à partir des articles retenus (études épidémiologiques et études animales), (iii) analyse de la qualité intrinsèque des études et pertinence vis-à-vis de la question posée, (iv) établissement des lignes de preuves, (v) évaluation du niveau de preuve global.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DES CES ET DU GT

L'Anses souligne l'intérêt pour l'EFSA de développer un tel protocole qui systématise la démarche d'évaluation des dangers et vise à la rendre plus transparente. Un certain nombre d'observations et d'interrogations ont néanmoins été exprimées par les experts, en particulier s'agissant de la répartition des rôles et responsabilités entre l'EFSA et l'Agence européenne des produits Chimiques (l'ECHA) concernant l'identification des dangers du BPA. D'autres observations formulées par les experts portent sur la manière dont l'EFSA compte mettre en œuvre les préconisations que détaille le protocole.

1. Champ de l'expertise de l'EFSA sur le BPA

L'introduction du protocole précise le périmètre du travail de l'EFSA ayant conduit à ce protocole. Il est ainsi clairement indiqué que l'EFSA s'auto-saisissait afin de réévaluer les risques du BPA pour le consommateur, notamment au vu des résultats de l'étude de 2 ans en cours dans le cadre du programme US NTP/FDA.

Une section du protocole dédiée à la formulation de la question posée (section 2 « *problem formulation* ») inclut un paragraphe qui indique que l'EFSA *établira des critères d'inclusion des nouvelles études et d'évaluation des preuves toxicologiques pour la réévaluation du BPA, afin de réévaluer les risques pour la santé publique liés à la présence de BPA dans les denrées alimentaires. (...) En particulier, la réévaluation de BPA devrait tenir compte des nouvelles données disponibles à partir des résultats de l'étude NTP/ FDA des États-Unis prévue en 2017 ainsi que de toutes les autres informations disponibles nouvelles qui n'ont pas encore été évaluées par l'EFSA et qui répondent aux critères défini dans un protocole établi.*⁴

⁴ EFSA will: "establish the criteria for new studies inclusion and for toxicological evidence appraisal for the re-evaluation of BPA in order to re-evaluate the risks to public health related to the presence of bisphenol A

L'Anses reconnaît le besoin pour l'EFSA de se préparer à réévaluer les risques pour la santé humaine liés à la présence de BPA dans les denrées alimentaires, en particulier en tenant compte des données disponibles du NTP / FDA aux États-Unis. L'Anses s'interroge cependant sur l'intérêt de travailler à nouveau sur l'identification des dangers du BPA, alors que ce travail a été récemment réalisé et a conduit à identifier au niveau européen le BPA comme substance très préoccupante (*Substance of Very High Concern* ou SVHC) pour ses effets reprotoxiques et perturbateur endocrinien sur la santé humaine. Cette identification a été approuvée à l'unanimité par le Comité des États membres réuni à l'ECHA le 14 juin 2017.

Dans le dossier d'identification SVHC, les effets néfastes du BPA sur la fonction reproductrice féminine, sur la glande mammaire, sur la fonction cognitive et sur le métabolisme ont été confirmés chez l'animal, sur la base d'une revue de la littérature, y compris des publications récentes publiées avant mai 2016. Des modes d'action ont été évalués et la plausibilité d'un lien de causalité, entre les propriétés endocrines du BPA par des voies qui impliquent généralement une perturbation de la régulation œstrogénique et ces effets, a été jugée suffisante et pertinente pour l'Homme. Il n'a pas été exclu que le BPA puisse également modifier d'autres fonctions physiologiques, par exemple la fonction immunitaire, à travers un mode d'action similaire, mais le niveau de preuve a été jugé insuffisant pour que cet effet soit présenté.

Par conséquent, l'Anses considère que l'EFSA devrait s'appuyer sur ces effets qui ont été reconnus au niveau européen au travers de l'ECHA pour dériver une nouvelle DJA. Le protocole soumis à consultation devrait ainsi décrire la méthodologie en vue caractériser les dangers du BPA et non de les identifier. Lorsque les résultats de l'étude NTP/FDA des États-Unis seront disponibles et, s'ils sont jugés appropriés pour modifier l'identification SVHC, l'ECHA devrait être mandatée pour mettre à jour l'identification des dangers. Cela permettrait d'éviter les divergences entre les conclusions de l'ECHA et de l'EFSA, l'EFSA étant responsable de la sécurité des consommateurs *via* les produits alimentaires alors que l'ECHA serait responsable de l'identification des dangers.

2. Méthodologie proposée par l'EFSA

Le contenu du document semble utile et est relativement complet. Il offre une plus grande transparence du processus d'évaluation. Le texte est clair et il présente des orientations claires sur la façon de procéder. L'Anses approuve le choix du groupe de travail de l'EFSA de s'appuyer sur les approches OHAT et SciRAP et de les adapter au BPA. L'Anses considère que l'approche adoptée dans le document pourrait être applicable à d'autres composés chimiques.

Il apparaît toutefois que la méthodologie proposée par l'EFSA nécessitera des ressources importantes en vue de sa mise en œuvre, surtout s'il y a un grand nombre de nouvelles publications à prendre en compte. L'EFSA devrait donc indiquer le niveau de ressources nécessaires à la réalisation d'une telle évaluation. La méthodologie est également susceptible d'augmenter la charge de travail et de restreindre la vision de l'expert sur l'ensemble de la base de données et donc de minimiser les bénéfices d'une évaluation intégrée. Les experts consultés par Anses ne sont donc pas favorables à une évaluation en deux étapes telle que présentée dans le protocole, à savoir: la sélection et l'extraction /notation de la base de données par des scientifiques

(BPA) in foodstuff. (...) In particular, the re-evaluation of BPA should take into consideration new data available from the results of the US NTP/ FDA study due in 2017 as well as all other new available information not previously evaluated by EFSA and which fulfil the criteria laid down in an established protocol."

externes et l'évaluation du poids de la preuve par les experts mandatés par l'EFSA (les deux groupes étant différents), qui pourrait constituer un obstacle difficile à surmonter.

Par ailleurs, certaines sections du document nécessiteraient des précisions, en particulier en ce qui concerne la démarche adoptée par l'EFSA pour élaborer ce protocole. Il serait utile d'expliquer en détail comment le protocole a été élaboré, si une phase de test a été effectuée pour vérifier si le protocole est complet et applicable et si elle a abouti à des résultats cohérents. Il serait également souhaitable de préciser par qui et comment l'EFSA prévoit qu'il sera utilisé.

Au final, considérant que l'avis qui sera rendu par le comité d'experts de l'EFSA inclura des jugements d'experts, il serait utile que la méthode d'élicitation de ce jugement d'experts soit également décrite dans le protocole. En outre, le document mentionne des rapporteurs indépendants; il serait utile que l'EFSA explique comment ces experts seront sélectionnés.

3. Base de données concernée par ce protocole

La méthodologie proposée dans le document sera appliquée uniquement aux nouvelles études qui n'ont pas été évaluées lors de l'évaluation antérieure ayant conduit à la proposition d'une DJA temporaire, ce qui pourrait créer des incohérences dans la manière dont certaines études clés seront évaluées (selon qu'elles ont été publiées avant ou après l'évaluation précédente). Cela pourrait s'appliquer en particulier à certains paramètres tels que les effets du BPA sur le métabolisme ou sur le développement neurologique, puisque la plupart des données concernant ces effets ont été publiées au cours des deux à trois dernières années. Par conséquent, il serait préférable d'évaluer toute la base de données avec ce nouveau protocole, indépendamment de l'année de publication des études. Il convient de rappeler que dans le cas du BPA, le poids de la preuve est très important pour des effets subtils tels que le métabolisme. Chaque étude, même la plus ancienne, peut aider à la compréhension de ces effets. Dans ce cas, cela n'augmenterait pas considérablement la charge de travail.

4. Critères d'inclusion/exclusion des études

L'Anses considère que certains critères d'exclusion des études ne sont pas justifiés.

Concernant les études animales, les experts de l'Anses souhaitent que les études réalisées sur un mélange de substances contenant du BPA soient également incluses car même si ces études sont peu nombreuses, elles reflètent mieux la réalité de l'exposition humaine. Les experts de l'Anses souhaitent également que les études réalisées par voie intra-péritonéale ne soient pas écartées car elles peuvent apporter des informations utiles, notamment vis-à-vis de l'exposition cutanée (absence d'effet de premier passage hépatique par ces deux voies). De la même manière, les études réalisées avec une seule dose devraient être conservées car elles peuvent apporter des informations utiles. Le protocole de l'EFSA écarte les articles de revue, les thèses, les articles qui ne sont pas rédigés en anglais ; or pour les experts de l'Anses, les revues ou les thèses peuvent contenir parfois des données nouvelles originales qu'il conviendrait d'évaluer. De même, des articles dans d'autres langues de la communauté européenne pourraient être inclus.

Concernant les études épidémiologiques, les experts s'interrogent sur les raisons d'exclure les études au cours desquelles un seul prélèvement individuel a été effectué pour estimer l'exposition au BPA. En effet, même si les experts de l'Anses reconnaissent la grande variabilité intra-individuelle des concentrations urinaires ou sanguines de BPA, en raison des modes d'exposition, il serait préjudiciable de se priver de l'analyse de ces études qui constituent la très grande majorité des études épidémiologiques sur le BPA. L'Anses préconise par ailleurs d'inclure les méta-analyses dans la base de données à analyser, ainsi que les thèses et les articles de revue comme pour les données animales.

Concernant le financement des études et les liens d'intérêt déclarés par les auteurs qui font partie des paramètres à renseigner dans les grilles de lecture propre à chaque étude, les experts de l'Anses s'interroge sur la manière dont ces informations seront ou non prises en compte lors de la cotation de la qualité des études.

5. Analyse du poids des preuves

Enfin, le chapitre 8 intitulé « *Weight of Evidence Approach* » consacré à l'intégration des lignes de preuve pour définir un niveau de preuve global est trop succinct et ne permet pas de bien comprendre la démarche qui sera suivie par l'EFSA. Sans doute que cette évaluation sera conduite dans un second temps au sein du comité d'experts de l'EFSA et que, de ce fait, la démarche sera précisée à ce stade. Il serait toutefois utile de détailler d'ores et déjà l'ensemble du processus. A défaut, les experts de l'Anses souhaiteraient que l'approche qui sera adoptée pour évaluer *in fine* le poids des preuves soit également soumise à consultation.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

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

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Bisphénol A, perturbateurs endocriniens, EFSA, poids des preuves,
Bisphenol A, endocrine disrupters, EFSA, weight of evidence,



BIBLIOGRAPHIE

/

ANNEXE 1

N	Chapter	Comments
1	2.1	Line 176: Intra peritoneal route could be also of some interest, in particular because it avoids first pass hepatic effects and could be a surrogate for cutaneous exposure
2	2.1	Lines 186-187: How the synthesis between the two previous EFSA assessment and new assessment will be performed? Anses suggests that it would be good to keep open the possibility to reevaluate some previous key studies with this new methodology
3	2.5	Table 2 line 250 Q6: the cut-off concentration of 100 nM to include in vitro studies should be better justified
4	3.1	Line 253: Anses suggests that it would be good to keep open the possibility to reevaluate some previous key studies with this new methodology
5	3.4	Line 272: Efsa should be aware not to exclude original data that are presented in review papers.
6	4.2.1	Line 308: other languages than English could be also of some interest
7	4.2.1	Line 315: full text is not always necessary ; EFSA should limit the request to the authors to translate a condensed of the important points of the manuscript not a translation of the manuscript.
8	4.2.4.1	Line 351: replace "Human studies" by "Epidemiological studies"
9	4.2.4.2	Line 354: replace "Animal studies" by "Experimental studies"
10	4.2.4.2	Line 370: Anses agrees that it is good to put a threshold but the threshold of 100 nM should be better justified
11	4.2.4.2	Line 375: reference to genotoxicity studies here is not appropriate and induces confusion; EFSA should consider to delete this sentence
12	4.2.5	Line 390: Anses not fully agrees that studies with only one biological sample will be excluded; this is too strict considering that the majority of epidemiological studies will only have one measurement; we consider that the study may be informative yet ; if one is able to deal with the exception for "pregnant women" , why not in other cases, that can be of interest.
13	4.2.5	Table 3 exposure/intervention": Anses not fully agrees that studies with only one biological sample should be excluded; (see previous comment)
14	4.2.5	Table 3 "study design": meta-analysis should be included and therefore mentioned in the "in" for study design
15	4.2.5	Table 3 publication type" : Anses disagrees that PhD thesis are systematically excluded because such works, innovative, news, and always detailed, may have been submitted and not already published
16	4.2.5	Table 4 "exposure/intervention": Anses is in favor to include also studies by intra peritoneal route (see previous comment)
17	4.2.5	Table 4 exposure/intervention": Anses disagrees that studies on mixtures are excluded as exposure to mixtures is more representative of the reality
18	4.2.5	Table 4 "publication types": Anses disagrees that PhD thesis are systematically excluded (see comment 15)
19	4.2.5.	Table 5 "exposure/interventions": Anses disagrees that studies on mixtures are

		excluded (see comment 17)
20	4.2.5	Table 5 “language” : Anses disagree to exclude studied written in other languages than English; other languages could be also of some interest (see comment 6)
21	4.2.5	Table 5: Anses disagrees that PhD thesis are systematically excluded (see comment 15)
22	5.1	Table 6 “funding” : conflict of interest (as declared by the authors) should also be mentioned
22	5.1	Table 6 “funding” : It would be useful to know how Efsa will use this information about funding sources to evaluated later on the studies and the weight of evidence
23	5.1.	Table 6 “study design” : meta-analysis should be included in the study design
24	5.1.	Table 6 “subjects” : Follow-up rates by group should be replaced by “% of lost to follow-up”
25	5.1.	Table 6 “subjects” : Beside number of exposed/non exposed subjects, numbers of <i>case/controls</i> if it is a case control study are missing
25	5.1.	Table 6 “subjects”: Efsa should consider to delete “race”
26	5.1	Table 6 “subjects”: Only quantitative outcomes are mentioned there, it would be good also to illustrate with qualitative ones
27	5.1	Table 6 “intervention/exposure”: It should be mentioned if measurement were done at the individual level or aggregated
28	5.1	Table 6 “intervention/exposure”: information about the LOQ and LOD should also be included
29	5.1	Table 6 “intervention/exposure”: Other sources of exposure (indoor air, consumer products, dust..) should also be considered
30	5.1	Table 6 “foot note (b) ” : Health status should be added
31	5.1	Table 7 “funding”: It would be useful to know how Efsa will use this information about funding sources to evaluated later on the studies and the weight of evidence (see comment 22)
32	5.1	Table 7 “Exposure”: drinking water should be mentioned
33	7.1	Line 507-508: It could be useful to have the possibility to quote “not mentioned”
34	7.1	Table 8 “Key Q C”: please consider deleting “window” and keep only time between exposure and outcome to avoid confusion with windows of sensitivity
35	7.1	Table 8 “Question 4”: please consider adding “data treatment and statistical methods” which are 2 different steps in epidemiological studies.
36	7.1	Line 790: the criteria “no key questions scored with – or - - “for a study to be included in the reliable without restrictions one seems to be severe, in particular when some data are missing in the article or if the reviewer hesitate between + or - . It would be better either to have less strict rules there or clearly mentioned in the protocol that in case of missing information or doubt in the interpretation then the study should not be degraded.
37	7.2	Table 10 line 571: #7 : this is not representative of the conditions of exposure in real life
38	7.2	Table 10 line 571: #8: Anses experts consider that a well-performed study with only one relevant dose can be largely informative.
39	8	Line 704: This section is not well detailed maybe because it will be in a next step and up to Panel from Efsa to decide on how to proceed; but then it would be good to explain the whole process and Anses is wondering if the weight of evidence approach will also be published for consultation.
40	8	Line 735: This distinction between “apical” and “intermediate” endpoints will be largely subjective. As example a reduction in AGD appears as an apical endpoint since it is an alteration of normal morphogenesis and an intermediate endpoint

		since it reflects a reduction in testosterone level that will induce other diseases. Will a reduction in the level of insulin, thyroid hormones be considered as "apical"? In reproductive area, will apical effect restricted to infertility knowing that a 80% reduction in sperm count has no effect in rodent whereas it induces infertility in man?
41	8	Line 752: we don't understand this standardization method. Could EFSA explain the rationale behind that?
42	8	Line 757-759 : To do that, we need to know the range or the scale of the effect. It is not always the case depending of the endpoint and the unit used
43	8	Figure 2: the size of the circle is not clearly explained in the text. Please add a legend to explain how to read this figure
44	8	Figure 2: it would be useful to also mention the conflict of interested or funding in the graph (for example by using different colors for studies performed on behalf of Industry comparing to the academic ones.
45	8	Line 697: The magnitude of effect depends on the studied parameter. For instance, a change of 10% in plasma sodium level is a large adverse effect whereas a change of 10% in plasma testosterone concentration has no consequence
46	8	Line 711: Is "final" synonymous of "apical" used above? EFSA should use the same wording throughout the document
47	8	Line 714: Replace "key events" by "involved," in order to avoid discussion whether they are key or not.

ANNEXE 2

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.

RAPPORTEURS

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire -Compétences : épidémiologie.

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens.

M. Luc MULTIGNER - Directeur de Recherche – INSERM.

M. Jean-Ulrich MULLOT– Chef du LASEM Toulouse – Service de Santé des Armées.

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraitée (ex-université de Lorraine).

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP».

Président

M. Jean-Ulrich MULLOT– Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.

Membres

Mme Isabelle BILLAULT – Maitre de conférences – Université Paris Sud.

M. Christophe CALVAYRAC – Maitre de conférence – Université de Perpignan Via Domitia.

Mme Marie-Laure COINTOT– Docteur en pharmacie – Ministère des Armées.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités, vice-doyen UFR – Université d'Orléans.

M. René HABERT – Professeur des universités émérite – Université Paris Diderot.

Mme Guillermina HERNANDEZ-RAQUET – Directeur de recherche – INRA.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants – Laboratoire de Fougères – Anses.

Mme Olwenn MARTIN – Chargée de recherche – Brunel University London.

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.

Mme Laurence MUSSET – Retraitée depuis juin 2017 (auparavant Ingénieur de recherche, responsable valorisation au CNRS).

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS.

Mme Cécile QUANTIN – Professeur des universités – Université Paris Sud.

M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité – Université de Toulouse et INRA.

Mme Valérie SEROR – Chargée de recherche – INSERM.

M. Alain SIMONNARD – Docteur es Sciences Pharmaceutiques – Expert toxicologue - Retraité de l'INRS (Directeur du département de toxicologie et de biométrie).

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraitée de l'université de Lorraine.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire – INRA.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Christophe ROUSSELLE – Chef d'unité – Anses

Contribution scientifique

M. François POUZAUD – Chef de projet – Anses

Mme. Claire BEAUSOLEIL – Chef de projet – Anses

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses