

AVIS 15-2019

Objet :

Utilisation de l'approche de la 'margin of exposure' (MOE) pour dériver des limites d'action basées sur le risque pour des cancérogènes involontairement présents dans l'alimentation

(SciCom 2018/12)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 21 juin 2019.

Mots clés :

limite d'action, génotoxique, cancérogène, margin of exposure (MOE), évaluation des risques

Key terms:

action limit, genotoxic, carcinogenic, margin of exposure (MOE), risk assessment

Contenu

| | |
|--|----|
| Résumé..... | 3 |
| Summary | 8 |
| 1. Termes de référence | 13 |
| 1.1. Question..... | 13 |
| 1.2. Méthodologie..... | 13 |
| 2. Abréviations | 13 |
| 3. Introduction..... | 14 |
| 3.1. Cancérogènes non génotoxiques et génotoxiques, cancérogènes avec et sans seuil | 15 |
| 3.1.1. Génotoxicité | 15 |
| 3.1.2. Cancérogénicité..... | 16 |
| 3.1.3. Cancérogènes avec et sans seuil. | 16 |
| 3.2. Seuils toxicologiques, basés sur le risque et légaux | 17 |
| 3.2.1. Seuil toxicologique | 18 |
| 3.2.2. Seuils basés sur le risque..... | 19 |
| 3.2.3. Seuils légaux | 21 |
| 4. Discussion | 23 |
| 4.1. Caractérisation des risques au moyen de la marge d'exposition (MOE)..... | 23 |
| 4.1.1. Point de référence..... | 23 |
| 4.1.2. Exposition estimée | 24 |
| 4.1.3. Interprétation de la marge d'exposition | 24 |
| 4.1.4. Extrapolation d'une faible dose (linéaire) à une « dose virtuellement sûre » (DVS) | 26 |
| 4.1.5. « Threshold of Toxicological Concern » (TTC) en cas d'absence ou de limitation des données de cancérogénicité | 28 |
| 4.2. Limites d'action pour les cancérogènes génotoxiques et non génotoxiques | 29 |
| 4.2.1. Limites d'action basées sur l'approche MOE | 29 |
| 4.2.2. 'Reference Points for Action' pour les substances pharmacologiquement actives non autorisées | 31 |
| 4.2.3. Niveau de risque acceptable | 31 |
| 4.2.4. Incertitudes | 32 |
| 5. Conclusions..... | 34 |
| Références | 36 |
| Membres du Comité scientifique..... | 39 |
| Conflit d'intérêts | 39 |
| Remerciement..... | 39 |
| Composition du groupe de travail..... | 40 |
| Cadre juridique..... | 40 |
| Disclaimer..... | 40 |
| Annexe 1. Abréviations & Définitions | 41 |

Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Approche de l'évaluation des risques des cancérogènes | 17 |
| Tableau 2. Avantages et limites des méthodes NOAEL et BMD | 19 |

Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1. Modélisation des données expérimentales pour obtenir la BMDL ₁₀ et des données utilisées pour une intra- ou une extrapolation linéaire (NOAEL et LOAEL) | 18 |
| Figure 2. DVS et BMD(L) extrapolées à partir d'une courbe hypothétique dose-réponse, avec l'indication de la NOAEL & la LOAEL | 27 |
| Figure 3. Extrapolation dose-réponse ; quelques exemples de courbes dose-réponse potentielles pour des cancérogènes génotoxiques aux expositions pertinentes pour l'homme | 28 |

Résumé

Avis 15-2019 du Comité scientifique établi auprès de l'AFSCA concernant l'utilisation de l'approche de la 'margin of exposure' (MOE) pour dériver des limites d'action basées sur le risque pour des cancérigènes involontairement présents dans l'alimentation

Contexte et termes de référence

Lorsque des normes légales ou des limites maximales sont absentes pour une substance chimique donnée dans une denrée alimentaire, l'autorité compétente peut agir si des niveaux trop élevés pouvant mettre la santé publique en danger sont identifiés (Règlement (CE) n°178/2002). Afin d'évaluer si un niveau est trop élevé d'un point de vue de santé publique, l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire (AFSCA) applique des limites d'action pour un nombre de combinaisons substance-aliment. Un dépassement de la limite d'action requiert une action de suivi telle qu'une enquête, un retrait du marché, un rappel ou des conséquences juridiques.

S'il existe une valeur indicative pour la santé ('health-based guidance value' ou HBGV) telle que la dose journalière tolérable ou la dose journalière admissible (DJT ou DJA), une limite d'action pour une substance chimique dans un aliment est définie comme la concentration maximale de la substance que l'aliment peut contenir sans dépasser la DJT ou la DJA en cas de consommation journalière importante de l'aliment (c'est-à-dire le 97,5^e centile de consommation) (éq. 1).

$$\text{limite d'action} = \frac{\text{dose journalière tolérable/admissible}}{97,5 \text{ centile de consommation}} \quad (\text{éq. 1})$$

Toutefois, une HBGV n'est pas toujours disponible. De plus, pour les substances chimiques exerçant un effet toxique sans seuil (cancérigènes génotoxiques), il est impossible d'établir une telle HBGV en dessous de laquelle l'exposition ne présente pas de risque appréciable pour la santé. S'il s'agit d'un contaminant génotoxique inévitable, la limite d'action est fixée par l'AFSCA sur base du principe ALARA ('as low as reasonably achievable' ou 'aussi faible que raisonnablement possible') et en concertation avec le secteur, le Comité scientifique (SciCom) et la Direction générale Laboratoires de l'AFSCA. L'évaluation des risques de telles substances se base habituellement sur l'approche de la marge d'exposition ('margin of exposure' ou MOE). La MOE correspond au rapport entre un point défini sur la courbe dose-réponse pour l'effet indésirable (point de référence ou PR) et l'exposition estimée. La MOE indique si l'exposition devrait être considérée comme « une préoccupation pour la santé publique ».

Bien que la MOE ne quantifie pas le risque d'exposition à une substance, l'approche MOE pourrait être prise en considération pour déduire un apport peu préoccupant pour la santé publique, comme alternatif à la dose journalière tolérable / admissible, à utiliser pour définir une limite d'action (voir plus loin). C'est dans ce contexte qu'il a été demandé au SciCom d'évaluer si l'approche MOE peut être utilisée pour définir des limites d'action pour les cancérigènes génotoxiques présents dans l'alimentation.

Pour délimiter clairement la question, la différence entre des cancérigènes génotoxiques et non-génotoxiques, ainsi qu'entre des cancérigènes à effet avec et sans seuil est d'abord discutée.

Sur la base du mode d'action ('Mode of Action' ou MoA) cancérigène, une distinction peut surtout être faite entre (i) des cancérigènes exerçant un effet sans seuil avec un MoA génotoxique impliquant une réaction avec l'ADN (et donc direct) et (ii) des cancérigènes exerçant un effet avec seuil ayant (a)

un MoA non-génotoxique ou (b) un MoA génotoxique n'impliquant pas de réaction avec l'ADN (et donc indirect). Si le MoA d'un cancérigène n'a pas été identifié ou lorsque les données disponibles sont insuffisantes pour identifier un seuil, l'affirmation par défaut est qu'il s'agit d'un cancérigène génotoxique sans seuil. Pour cette raison, et aussi par souci de simplicité, cet avis prend principalement en considération la distinction entre cancérigènes génotoxiques (sans seuil) et non génotoxiques (avec seuil). De plus, étant donné que des cancérigènes génotoxiques ne devraient pas être délibérément ajoutés aux aliments, la question se limite aux cancérigènes génotoxiques involontairement présents dans l'aliment (c.-à-d. contaminants, impuretés).

Ensuite, il est important de différencier clairement les seuils toxicologiques, les seuils basés sur le risque et les seuils légaux.

Un **seuil toxicologique** correspond à un point de référence (PR) ou une dose en dessous de laquelle il n'y a pas d'effet néfaste appréciable pour la santé dans une population test et dans des conditions expérimentales. Des exemples sont la 'benchmark dose lower confidence level' ou BMDL₁₀ (c.-à-d. la limite de confiance inférieure de la dose qui produit un changement de 10% de la réponse néfaste par rapport à la réponse de fond) et la T25 (c.-à-d. la dose chronique causant des tumeurs chez 25% des animaux).

Un **seuil basé sur le risque** est une valeur indicative pour la santé (soit une HBGV) et correspond à un niveau d'ingestion humaine auquel on s'attend à ce qu'il n'y ait pas d'effets néfastes appréciables pour la santé, compte tenu de l'incertitude et de la variabilité liées aux données toxicologiques. La DJT et la DJA en sont des exemples (c.-à-d. la quantité estimée d'une substance pouvant être consommée quotidiennement durant toute sa vie sans présenter de risque appréciable pour la santé).

Les **seuils légaux** sont des teneurs maximales déterminées en partie sur base du risque pour la santé publique mais pour lesquelles d'autres facteurs (tels que des facteurs socio-économiques et politiques) sont également pris en compte. Ils se basent, en principe, sur des décisions de gestion des risques. Les limites d'action entraînant une action de politique de contrôle appartiennent en principe au domaine de la gestion des risques et devraient par conséquent être considérées comme des seuils « légaux ».

Pour éviter toute ambiguïté dans l'interprétation du terme « limite d'action » lorsqu'il est demandé au SciCom, un organe consultatif d'évaluation des risques, de proposer une « limite d'action » (c.-à-d. une limite de concentration purement basée sur le risque) à utiliser dans un contexte de gestion des risques (c.-à-d. une limite de concentration visant au contrôle et pouvant être plus stricte ou moins stricte que la limite de concentration basée sur le risque), le SciCom est en faveur d'une terminologie alternative. Par conséquent, le terme '**estimated acceptable concentration**' (**EAC ou concentration acceptable estimée**) est introduit. L'EAC est une limite de concentration basée sur le risque qui correspond à la concentration d'une substance que l'aliment peut contenir sans que l'exposition à la substance via l'aliment n'entraîne un risque appréciable ou une préoccupation pour la santé publique. L'EAC peut servir de base au gestionnaire des risques pour établir une limite d'action.

Méthode

L'évaluation relative à la possibilité d'appliquer l'approche MOE pour dériver des limites d'action pour des cancérigènes génotoxiques se base sur des informations disponibles dans la littérature scientifique ainsi que sur l'avis d'experts.

Discussion

Approche MOE

La MOE est définie comme le rapport entre le point de référence (PR) sur la courbe dose-réponse pour l'effet critique, de préférence la BMDL₁₀, et l'exposition théorique, prédite ou estimée. Lorsque cette MOE calculée est supérieure au produit de facteurs d'incertitude ('uncertainty factor' ou UF) portant sur les différences entre les données expérimentales et la situation humaine, la nature du processus cancérigène et le type de PR sélectionné, on peut supposer que le risque est peu préoccupant du point de vue de la santé publique. Ce produit de UF peut être considéré comme une MOE théorique, indiquée dans le présent avis comme "MOE_{UF}" (éq. 2).

Selon le cas, des incertitudes différentes peuvent être prises en considération (à savoir sur la base de l'opinion d'expert), mais le produit par défaut du UF de 100 (représentant la variabilité intra-espèce et la variabilité individuelle au niveau humain) est généralement appliqué pour les composés à effet avec seuil (cancérigènes non-génotoxiques) et de 10.000 (en tenant compte des incertitudes complémentaires liées au MoA) pour les composés à effet sans seuil (cancérigènes génotoxiques).

$$MOE = \frac{\text{point de référence dose - réponse}}{\text{exposition estimée}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n = MOE_{UF}$$

↓

« faible préoccupation pour la santé publique »

(approche MOE ; éq. 2)

Extrapolation d'une faible dose (dose virtuellement sûre)

Outre l'approche MOE, le risque associé à l'exposition humaine à des cancérigènes peut aussi être évalué par extrapolation d'un PR, tel que la T25 ou la BMDL₁₀, aux doses ou concentrations plus faibles. Le risque peut en l'occurrence être exprimé soit comme le risque additionnel de cancer calculé résultant de différents niveaux d'exposition, soit comme le niveau d'exposition associé à un niveau prédéfini de risque. La faible dose extrapolée qui, après une exposition à vie, résulte en un cas de cancer additionnel dans une population donnée d'individus, est souvent appelée la « dose virtuellement sûre » (DVS).

Pour autant que les chiffres calculés de risque à faible dose sont perçus comme une limite supérieure du risque et ne sont pas interprétés comme une estimation réaliste du risque, l'extrapolation linéaire à faible dose et les calculs de la MOE peuvent être considérés comme des approches, *in fine*, similaires. Un niveau d'exposition humaine estimé extrapolé de manière linéaire à partir d'un PR se calculera en divisant le PR par le UF, c'est-à-dire par la MOE_{UF}. Par exemple, l'extrapolation linéaire de la T25 ou BMDL₁₀ en un risque de 1 sur 100.000 équivaut à diviser la T25 par la MOE_{UF} de 25.000 et la BMDL₁₀ par la MOE_{UF} de 10.000. Bien que le choix de UF à prendre en considération dans la MOE_{UF} soit une question d'évaluation des risques, le choix d'un point limite acceptable pour le risque de cancer (par ex. un risque de cancer de 1 sur 10⁵ ou de 1 sur 10⁶ personnes exposées) est une décision qui doit être prise par le gestionnaire de risque.

Limites d'action pour des cancérigènes (non) génotoxiques

A l'aide d'un certain nombre d'exemples de la littérature scientifique, on illustre dans le présent avis que l'approche MOE n'est pas uniquement utilisée pour évaluer le risque des cancérigènes génotoxiques mais également des cancérigènes non génotoxiques lorsque, par exemple, les données toxicologiques sont insuffisantes pour définir une HBGV. De plus, il est signalé que les MOE ont aussi

été calculées pour valider une modification de la limite maximale ou de soi-disant valeurs de référence ('reference point for action' ou RPA) pour des cancérrogènes génotoxiques.

Sur la base du champ d'application de l'approche de la MOE dans la littérature scientifique, le SciCom considère que l'approche de la MOE convient pour dériver des limites d'action pour les cancérrogènes génotoxiques (sans seuil) et non génotoxiques (avec seuil). Bien que la MOE ne quantifie pas le risque d'exposition à une substance, particulièrement dans le cas de substances à effet sans seuil, elle peut être utilisée pour dériver un apport « peu préoccupant » - comparable à la DVS - à utiliser pour définir une concentration acceptable estimée, soit une 'estimated acceptable concentration' (EAC) (éq. 3) qui peut servir de base pour déterminer une limite d'action.

$$\begin{aligned} \text{apport 'peu préoccupant'} &= \frac{\text{point de référence dose-réponse}}{MOE_{UF}} \\ \downarrow \\ \text{concentration acceptable estimée (EAC)} &= \frac{\text{apport 'peu préoccupant'}}{\text{consommation à centile 97,5}} \end{aligned} \quad (\text{éq. 3})$$

En l'absence de données sur la toxicité, l'approche du 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) pourrait être considérée comme une alternative à l'approche MOE pour dériver une EAC et déterminer une limite d'action pour les cancérrogènes génotoxiques et non génotoxiques, à condition de garder aussi dans ce cas à l'esprit que le TTC concerne un seuil « peu préoccupant ».

Il conviendrait de souligner que pour tout cancérrogène génotoxique, il peut y avoir un risque cancérrogène pour n'importe quel niveau d'exposition, même très faible. Une EAC, mais aussi la limite d'action dérivée pour des cancérrogènes génotoxiques (sans seuil) indique seulement une « faible préoccupation » pour la santé publique. Idéalement, la limite d'action établie pour un contaminant ou une impureté cancérrogène devrait être aussi faible que possible (c.-à-d. inférieure à l'EAC)

L'approche mise en avant par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) pour définir des ('Reference Points for Action' (RPA) pour les substances pharmacologiquement actives non autorisées vaut la peine d'être prise en considération dans le contexte des limites d'actions pour des cancérrogènes génotoxiques. L'approche par étapes est basée sur une comparaison entre les propriétés toxicologiques de la substance et la plus faible concentration de résidus que l'on peut raisonnablement atteindre pouvant être déterminée sans équivoque par des laboratoires officiels de contrôle, c.-à-d. la plus faible limite de décision que l'on peut raisonnablement atteindre (CC α).

Incertitudes

De façon similaire aux limites d'action basées sur une HBGV, les EACs ou les limites d'action basées sur la MOE sont accompagnées d'un certain nombre d'incertitudes liées par ex. à la prise en compte de populations sensibles, à la courbe dose-réponse et au degré de toxicité de la substance ainsi qu'aux données de consommation. Ces incertitudes sont cependant génériques à toutes les EACs et limites d'action et pas seulement à celles dérivées au moyen de l'approche MOE.

Bien que la définition de « limite d'action » implique la concentration maximale de la substance dans l'aliment lorsque celui-ci est consommé en grandes quantités (c.-à-d. au 97,5^e centile de consommation), il est recommandé de fournir différents scénarios d'exposition, par ex. pour l'ensemble de la population et pour des groupes spécifiques de la population, selon la substance prise en considération et sa répartition dans le régime alimentaire. Différents scénarios d'exposition peuvent résulter en une large gamme des EACs pour une combinaison substance-aliment. Alors que cela rend difficile toute généralisation à propos des risques pour la santé liés aux EACs et aux limites

d'action dérivées, des tels scénarios différents ont le potentiel d'être informatifs pour les décisions et la priorisation en ce qui concerne les actions de gestion des risques (par ex. retrait du marché, rappel, enquête, etc.).

Actuellement, une limite d'action est définie sur la base du risque chronique. Toutefois, lorsqu'une limite légale maximale est dépassée, une évaluation des risques aigus est généralement réalisée pour déterminer l'étendue des mesures à prendre (par ex. un rappel de l'aliment). C'est pourquoi une réflexion pourrait être menée sur les limites d'action « aiguës ». En ce qui concerne certains cancérigènes, il y a des indications qu'une exposition de courte durée ou une seule et unique exposition peut en effet donner lieu à la formation de tumeur. Un certain nombre de méthodologies portant sur l'exposition durant toute la vie ou sur un pic d'exposition à des cancérigènes génotoxiques, pouvant se produire suite à des accidents ou des calamités, sont brièvement abordées mais un cadre commun n'existe pas.

Conclusions

L'approche MOE permet d'établir une relation entre une dose et un effet (pour des composés avec seuil) ou entre une dose et une probabilité d'effet (pour des composés sans seuil) pour les substances sans HBGV. Sur la base de ce principe et du champ d'application de l'approche MOE dans la littérature scientifique, le SciCom considère que d'un point de vue scientifique, l'approche MOE peut être appliquée pour dériver des EACs et des limites d'action pour les cancérigènes génotoxiques (sans seuil) et non génotoxiques (avec seuil).

La détermination de limites d'action d'une EAC basée sur l'approche MOE devrait cependant être considérée dans un cadre approprié. Il devrait être admis que les EACs respectives supposent une limite supérieure du risque en lien avec une exposition peu préoccupante pour la santé publique et qu'elles ne peuvent pas être considérées comme des limites de sécurité. Les EACs basées sur l'approche de la MOE sont définies au cas par cas, compte tenu des incertitudes associées aux données toxicologiques sous-jacentes (et exprimées par la MOE_{UF}). Étant donné qu'une substance cancérigène génotoxique peut présenter un risque à toute exposition, idéalement la limite d'action pour un contaminant ou une impureté cancérigène devrait être établie aussi faible que possible (c.-à-d. inférieure à l'EAC).

Summary

Opinion 15-2019 of the Scientific Committee established at the FASFC regarding the use of the 'margin of exposure' (MOE) approach for deriving risk-based action limits for carcinogens unintentionally present in food

Background & Terms of reference

When legal standards or maximum limits are absent for a given chemical substance in a food, the competent authority may act if too high levels are identified which endanger public health (Regulation (EC) n° 178/2002). To evaluate if a level is too high from a public health point of view, the Belgian Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC) applies action limits for a number of substance-food combinations. Exceedance of the action limit calls for follow-up action such as an investigation, withdrawal from the market, recall or legal consequences.

If a health-based guidance value (HBGV) such as the tolerable or the acceptable daily intake (TDI or ADI) exists, an action limit for a chemical substance in a food is defined as the maximum concentration of the substance the food may contain without exceeding the TDI or ADI in the case of daily large consumption of the food (i.e. the 97.5th percentile of consumption) (eq. 1).

$$\text{action limit} = \frac{\text{tolerable/acceptable daily intake}}{\text{consumption at percentile 97.5}} \quad (\text{eq. 1})$$

However, a HBGV is not always available. Moreover, for chemical substances having a non-threshold toxicological effect (genotoxic carcinogens) it is impossible to establish such HBGV below which the exposure is without appreciable health risk. If it concerns an unavoidable genotoxic contamination, the action limit is established by the FASFC based on the ALARA principle ('as low as reasonable achievable') and in consultation with the sector, the Scientific Committee (SciCom) and the Directorate General Laboratories of the FASFC. Risk assessment of such substances is usually based on the margin of exposure (MOE) approach. The MOE corresponds to the ratio between a defined point on the dose-response curve for the adverse effect (reference point or RP) and the estimated exposure. The MOE indicates if exposure should be considered of 'concern for public health'.

Although the MOE does not quantify the risk of exposure to a substance, the MOE approach could be considered for deriving an intake of low public health concern as an alternative to the tolerable / acceptable daily intake, to be used for establishing an action limit (see further). It is in this context that the SciCom has been asked to evaluate if the MOE approach can be used for determining action limits for genotoxic carcinogens in food.

To clearly delineate the question, firstly the difference between genotoxic and non-genotoxic carcinogens, as well as between threshold and non-threshold carcinogens is discussed.

Based on the carcinogenic Mode of Action (MoA), in essence a distinction can be made between (i) non-threshold carcinogens with a DNA-reactive (and thus direct) genotoxic MoA, and (ii) threshold carcinogens having (a) a non-genotoxic MoA or (b) a non-DNA reactive (and thus indirect) genotoxic MoA. If the MoA of a carcinogen has not been identified, or when available data are inadequate for a threshold to be identified, the default or starting assumption is that it concerns a non-threshold genotoxic carcinogen. Therefore, as well as for simplicity sake, this opinion considers principally the distinction between genotoxic (non-threshold) and non-genotoxic (threshold) carcinogens only. Moreover, given that genotoxic carcinogens should not deliberately be added to food, the question is delimited to genotoxic carcinogens unintentionally present in food (i.e. contaminants, impurities).

Secondly, it is important to clearly differentiate between toxicological, risk-based and legal thresholds.

A **toxicological threshold** corresponds to a reference point (RP) or dose below which there is no appreciable adverse health effect in the test population under experimental conditions. Examples are the benchmark dose lower confidence level or BMDL₁₀ (i.e. the lower confidence limit on the dose that produces a 10% change in adverse response relative to background response) and the T25 (i.e. chronic dose causing tumours in 25% of the animals).

A **risk-based threshold** is a health-based guidance value (or HBGV) and corresponds to a level of human intake at which it is confidently expected that there would be no appreciable adverse health effects, taking into account uncertainty and variability related to the toxicological data. Examples are the TDI and the ADI (i.e. the estimated amount of a substance that can be consumed daily over a lifetime without presenting an appreciable risk to health).

Legal thresholds are maximum concentrations that are partly determined based on the risk for public health, but for which also other factors (such as socio-economic, political) are taken into account. They rely in principle on risk management decisions. Action limits triggering a control policy action belong in principle to the field of risk management and should therefore be considered as 'legal' thresholds.

To avoid possible ambiguity in interpretation of the term "action limit" when SciCom, a consultative body on risk assessment, is asked to propose an "action limit" (i.e. a purely risk-based concentration limit) to be applied in a risk management context (i.e. a control-oriented concentration limit that may be stricter or less strict than the risk-based concentration limit), the SciCom is in favour of an alternative terminology. Therefore, the term "**estimated acceptable concentration**" (**EAC**) is introduced. The EAC is a risk-based concentration limit that corresponds to the concentration of a substance a food may contain without the exposure to the substance through the food posing an appreciable risk or a concern for public health. The EAC can serve as a basis for the risk manager to establish an action limit.

Method

The evaluation of the applicability of the MOE approach for deriving action limits for genotoxic carcinogens is based on information available from scientific literature, and on expert opinion.

Discussion

MOE approach

The MOE is defined as the ratio of the reference point (RP) on the dose-response curve for the critical effect, preferentially the BMDL₁₀, to the theoretical, predicted or estimated exposure. When this calculated MOE is larger than the product of uncertainty factors (UF) addressing the differences between experimental data and the human situation, the nature of the carcinogenic process and the type of RP selected, the risk can be assumed to be of low concern from a public health point of view. This product of UF can be considered as a theoretical MOE, indicated in this opinion as "MOE_{UF}" (eq. 2).

Case-dependent, different uncertainties can be considered (i.e. based on expert opinion), but the default product of UF of 100 (accounting for intraspecies variability and individual human variability) is generally applied for substances with a threshold effect (non-genotoxic carcinogens) and of 10 000

(accounting for additional uncertainties related to the MoA) for substances with a non-threshold effect (genotoxic carcinogens).

$$MOE = \frac{\text{dose} - \text{response reference point}}{\text{estimated exposure}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n = MOE_{UF} \quad (\text{MOE approach; eq. 2})$$

↓
"low concern for public health"

Low-dose extrapolation (virtually safe dose)

Besides the MOE approach, the risk associated with human exposure to carcinogens can also be evaluated by extrapolation of a RP, such as the T25 or BMDL₁₀, to lower doses or concentrations. The risk may in this case be expressed either as the calculated additional cancer risk arising from different levels of exposure or as the level of exposure associated with a predefined level of lifetime risk. The extrapolated low dose which after lifelong exposure results in an additional cancer case in a certain population of individuals, is often referred to as the "virtually safe dose" (VSD).

Providing that the calculated low-dose risk numbers are seen as an upper bound of risk and not interpreted as a realistic risk estimate, low-dose extrapolation and MOE calculations can be considered as basically similar approaches. An exposure level estimated via linear extrapolation from a RP will be calculated by dividing the RP by the UF, i.e. by the MOE_{UF}. For instance, linear extrapolation of the T25 or BMDL₁₀ to a risk of 1 per 100 000 is equivalent to dividing the T25 by the MOE_{UF} of 25 000 and the BMDL₁₀ by the MOE_{UF} of 10 000. Although the choice of UF to be considered in the MOE_{UF} is a risk assessment issue, the choice of an acceptable cancer risk cut-off point (e.g.. a risk for cancer in 1 per 10⁵ or in 10⁶ exposed) is a decision to be taken by the risk manager.

Action limits for (non-)genotoxic carcinogens

By means of a number of examples from scientific literature, it is illustrated in this opinion that the MOE approach is not only used to evaluate the risk of genotoxic carcinogens, but also of non-genotoxic carcinogens when for instance toxicological data are insufficient to set a HBGV. Additionally, it is pointed out that MOEs also have been calculated for validating a change of the maximum limit or so-called reference points for action (RPA) for genotoxic carcinogens.

Based on the field of application of the MOE approach in scientific literature, the SciCom regards the MOE approach to be appropriate for deriving action limits for genotoxic (non-threshold) as well as for non-genotoxic (threshold) carcinogens. Although the MOE does not quantify the risk of exposure to a substance, particularly in case of non-threshold effect substances, the MOE approach can be used for deriving a 'low concern' intake – comparable to the VSD - to be used for establishing an 'estimated acceptable concentration' (EAC) (eq. 3), which can serve as a basis for the determination of an action limit.

$$\begin{aligned} \text{'low concern' intake} &= \frac{\text{dose-response reference point}}{MOE_{UF}} \\ \text{estimated acceptable concentration (EAC)} &= \frac{\text{'low concern' intake}}{\text{consumption at percentile 97.5}} \end{aligned} \quad (\text{eq. 3})$$

When toxicity data are absent, the 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) approach could be considered as an alternative for the MOE approach for the derivation of an EAC and determination of

an action limit for both genotoxic and non-genotoxic carcinogens, on the condition that also in this case it is kept in mind that the TTC concerns a threshold of “low concern”.

It should be emphasized that for any genotoxic carcinogen, there may be a carcinogenic risk at any exposure, although this may be very small. An EAC derived for (non-threshold) genotoxic carcinogens only indicates a “low concern” for public health. Ideally, the action limit established for a carcinogenic contaminant or impurity should be as low as possible (i.e. lower than the EAC).

Worthwhile considering in the context of action limits for genotoxic carcinogens, is the approach that the European Food Safety Authority (EFSA) has put forward for establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances. The step-wise approach is based on a comparison between toxicological properties of the substance and the reasonably achievable lowest residue concentration that can be unequivocally determined by official control laboratories, i.e. the reasonably achievable lowest decision limit (CC α).

Uncertainties

Similarly to action limits based on a HBGV, MOE-based EACs or action limits are accompanied with a number of uncertainties, related to e.g. the consideration of sensitive populations, the dose-response curve and the toxic potency of the substance, and consumption data. These uncertainties are however, generic to all EACs and action limits and not only to the ones derived by means of the MOE approach.

Although the definition of ‘action limit’ implies the maximum concentration of the substance in the food at large consumption of the food (i.e. the 97.5 percentile of consumption), it is recommended that different exposure scenarios should be provided, e.g. for the whole population and for specific groups of the population, depending on the substance considered and its distribution in the diet. Different exposure scenarios result in a broad range of EACs for a substance-food combination. Whilst this makes it difficult to generalize about the health risks related to the EACs and the action limits derived, such different scenarios have the potential to be informative for decisions and prioritisation regarding risk management actions (e.g. withdrawal from the market, recall, investigation, etc.).

At present, an action limit is defined based on the chronic risk. However, when a legislative maximum limit is exceeded, mostly acute risk assessment is performed to determine the extent of measures to be taken (e.g. a recall of the food). Therefore, a reflection on ‘acute’ action limits could be made. Regarding certain carcinogens, there are indications that short-term or single exposure can indeed give rise to tumour formation. A number of methodologies addressing less-than-lifetime exposure or peak exposure to genotoxic carcinogens, which can occur following accidents or calamities, is briefly discussed but a common framework does not exist.

Conclusions

The MOE approach allows establishing a relation between a dose and an effect (for substances with a threshold) or between a dose and a probability of effect (for substances without a threshold) for substances without an HBGV. Based on this principle and the field of application of the MOE approach in scientific literature, the SciCom is of the opinion that from a scientific point of view, the MOE approach can also be applied for deriving action limits for genotoxic (non-threshold) as well as for non-genotoxic (threshold) carcinogens.

Determination of action limits from a EAC based on the MOE approach should, however, be viewed in an appropriate framework. It should be recognized that respective EACs imply an upper bound of risk related to an exposure of low concern for public health and cannot be considered as safety limits. EACs

based on the MOE approach are derived on a case-by-case basis taking into account uncertainties associated with the underlying toxicological data (and expressed by the MOE_{UF}). Because a genotoxic carcinogens might pose a risk at any exposure, ideally the action limit for a carcinogenic contaminant or impurity should be set as low as possible (i.e. lower than the EAC).

1. Termes de référence

1.1. Question

Lorsque des normes légales ou des limites maximales sont absentes pour une substances chimique donnée dans un aliment, l'AFSCA peut définir une limite d'action (AFSCA, 2019 & 2014). Un dépassement de la limite d'action requiert une action ultérieure telle qu'une enquête, un retrait de l'aliment du marché ou des mesures juridiques.

Il est demandé au Comité scientifique d'évaluer si l'approche de la 'marge d'exposition' (MOE) peut être utilisée pour définir des limites d'actions pour des cancérigènes génotoxiques.

Le SciCom limite la question aux cancérigènes génotoxiques involontairement présents dans l'aliment (c.-à-d. aux contaminants et impuretés) étant donné qu'il n'est pas autorisé d'ajouter intentionnellement des substances à la fois génotoxiques et cancérigènes à des aliments ou de les utiliser en amont dans la chaîne alimentaire, si elles libèrent dans les aliments des résidus à la fois génotoxiques et cancérigènes (EFSA, 2005).

1.2. Méthode

Le présent avis se base sur des informations disponibles dans la littérature scientifique, ainsi que sur l'avis d'experts.

2. Abréviations

Les abréviations suivantes sont utilisées (définitions données à l'Annexe 1):

| | |
|-------------------|---|
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| AFSCA | Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire |
| ALARA | 'as low as reasonably achievable' - aussi faible que raisonnablement possible |
| BMD | 'benchmark dose' |
| BMDL | 'benchmark dose 95% lower confidence limit' |
| BMR | 'benchmark' réponse |
| CC α | plus faible concentration de résidus que l'on peut raisonnablement atteindre |
| DJA | dose journalière admissible |
| DJT | dose journalière tolérable |
| DRCF | 'dose-rate correction factor' |
| DVS | dose virtuellement sûre |
| EAC | 'estimated acceptable concentration' – concentration acceptable estimée |
| ECHA | 'European Chemicals Agency' - Agence européenne des produits chimiques |
| EFSA | 'European Food Safety Authority' - Autorité européenne de Sécurité des Aliments |
| HGBV | 'health-based guidance value' - valeur indicative pour la santé |
| LMR | limite maximale de résidus |
| LOAEL | 'lowest observed adverse effect level' |
| MoA | 'mode of action' |
| MOE | 'margin of exposure' |
| MOE _{UF} | MOE « théorique » |
| MON | moniliformine |
| NOAEL | 'no observed adverse effect level' |
| RACE | 'Rapid Assessment of Contaminant Exposure' |
| PR | point de référence ou dose de référence (équivalent au terme 'Point of Departure' ou PoD) |
| RASFF | 'Rapid Alert System for Food and Feed' |
| RPA | 'reference point for action' |

| | |
|--------|--|
| SciCom | Comité scientifique de l'AFSCA |
| SCOEL | 'Scientific Committee on Occupational Exposure Limits' de la Commission européenne |
| T25 | dose chronique causant des tumeurs chez 25% des animaux |
| TSV | 'toxicological screening value' |
| TTC | 'threshold of toxicological concern' |
| UF | 'uncertainty factor' - facteur d'incertitude |
| US EPA | 'Environmental Protection Agency' des Etats-Unis |

Étant donné les discussions menées lors de la réunion du groupe de travail du 19 octobre 2018 et lors des séances plénières du Comité scientifique des 06 juillet 2018, 22 février 2019 et 21 juin 2019,

Le Comité scientifique émet l'avis suivant :

3. Introduction

Afin de protéger la santé des consommateurs, les législations belge et européenne définissent des normes ou des limites maximales pour les substances chimiques, y compris les contaminants, les résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires, les substances migrant depuis des emballages et autres matériaux en contact avec des aliments, les allergènes, les additifs des aliments pour animaux et des denrées alimentaires. Lorsqu'une limite maximale est dépassée, l'autorité compétente (c.-à-d. l'AFSCA) décide d'un retrait du marché de l'aliment (c.-à-d. en empêche la distribution, la vente et l'offre au consommateur) en combinaison ou non avec un rappel, selon les résultats de l'évaluation des risques.

Toutefois, des normes légales ou des limites maximales ne sont pas (encore) disponibles pour toutes les combinaisons substance-aliment. En l'absence de normes légales ou de limites maximales, l'autorité compétente peut agir en cas d'identification de valeurs trop élevées compromettant la santé publique (cf. Article 14 du Règlement (CE) n° 178/2002 ¹). Afin d'évaluer si une valeur est trop élevée d'un point de vue de santé publique, l'AFSCA applique des limites d'action pour un nombre de combinaisons substance-aliment.

Une limite d'action est définie comme une valeur établie par la Direction générale de la Politique de contrôle de l'AFSCA et validée par le Comité scientifique (SciCom) établi auprès de l'AFSCA lorsqu'aucune norme légale ou limite maximale n'est disponible et qui - en cas de dépassement - requiert une action (AFSCA, 2019). L'action prise peut concerner une notification RASFF ('Rapid Alert System for Food and Feed'), un retrait du marché de l'aliment, une conséquence juridique (avertissement, procès-verbal) ou une enquête (AFSCA, 2014).

S'il existe une valeur indicative pour la santé ('health-based guidance value' ou HBGV) telle que la dose journalière tolérable ou la dose journalière admissible (DJT ou DJA), la limite d'action pour une substance chimique dans un aliment correspond à la concentration maximale de la substance que l'aliment peut contenir sans dépasser la DJT ou la DJA en cas de consommation journalière importante de l'aliment (c.-à-d. au 97,5^e centile de consommation) (éq. 1) (AFSCA, 2019). Cette approche simplifiée ne prend pas en considération l'exposition de fond via d'autres denrées alimentaires ou d'autres sources que l'alimentation, par ex. l'environnement.

¹ Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires

$$\text{limite d'action} = \frac{\text{dose journalière tolérable/admissible}}{\text{consommation à centile 97,5}} \quad (\text{éq. 1})$$

Toutefois, une HBGV n'est pas toujours disponible. De plus, pour les substances ayant un effet toxicologique sans seuil (cancérogènes génotoxiques), il est impossible d'établir une HBGV en dessous de laquelle l'exposition ne présente pas de risque appréciable pour la santé. S'il s'agit d'un contaminant génotoxique inévitable, la limite d'action est fixée par l'AFSCA sur base du principe ALARA ('as low as reasonably achievable' ou 'aussi faible que raisonnablement possible') et en concertation avec le secteur, le Comité scientifique (SciCom) et la Direction générale Laboratoires de l'AFSCA (AFSCA, 2019).

L'évaluation des risques de carcinogènes génotoxiques se base habituellement sur l'approche de la marge d'exposition ou 'margin of exposure' (MOE). La MOE correspond au rapport entre le point de référence dose-réponse toxicologique pour la substance en question et l'exposition estimée (éq. 2). La MOE est utilisée pour évaluer si l'exposition peut être considérée comme « peu préoccupante pour la santé publique ».

$$MOE = \frac{\text{point de référence dose-réponse}}{\text{exposition estimée}} \quad (\text{éq. 2})$$

Bien que la MOE ne quantifie pas le risque d'exposition à une substance, elle pourrait être considérée pour déduire un apport « peu préoccupant » à utiliser pour définir une limite d'action. C'est dans ce contexte qu'il a été demandé au SciCom d'évaluer si l'approche de la MOE peut être utilisée pour définir des limites d'action pour des cancérogènes génotoxiques (involontairement présents dans l'aliment).

Pour délimiter clairement cette question, la différence entre des cancérogènes génotoxiques et non-génotoxiques, ainsi qu'entre des cancérogènes avec et sans seuil est discutée. Étant donné que les limites d'action sont basées sur le risque mais qu'elles peuvent provoquer une action de politique de contrôle, la différenciation entre des seuils toxicologiques, des seuils basés sur le risque et des seuils légaux est également donnée.

3.1. Cancérogènes non génotoxiques et génotoxiques, cancérogènes avec et sans seuil

3.1.1. Génotoxicité

Les substances génotoxiques sont des agents connus pour causer des dommages aux informations génétiques ou à l'ADN à l'intérieur d'une cellule, causant des mutations pouvant entraîner un cancer. Sur la base du mode d'action ('Mode of Action' ou MoA), la distinction suivante peut être faite (ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017) :

- Substances génotoxiques n'impliquant pas de réaction avec l'ADN (indirect) :
 - Agents chimiques augmentant l'étendue des mutations génétiques et réduisant la stabilité génomique en raison de mécanismes indirects, par ex. en augmentant le niveau de dommages oxydatifs à l'ADN, en perturbant la réponse cellulaire suite aux dommages causés à l'ADN ou par mécanismes épigénétiques ;
 - Agents chimiques agissant seulement au niveau chromosomique, par ex. conduisant à des aberrations chromosomiques numériques mais n'augmentant pas la fréquence des mutations génétiques, ou modifiant le développement ou le fonctionnement de l'appareil fusorial de la division cellulaire.

- Substances génotoxiques impliquant une réaction avec l'ADN (direct) : Agents chimiques (ou leurs métabolites) interagissant directement avec l'ADN, conduisant à des mutations génétiques.

3.1.2. Cancérogénicité

Les cancérogènes sont des substances ou agents capables de causer le développement de cancers ou d'augmenter l'incidence du cancer. Les cancérogènes peuvent être classifiés en des cancérogènes non génotoxiques et des cancérogènes génotoxiques. Un cancérogène non génotoxique diffère d'un cancérogène génotoxique par le MoA de la cancérogenèse (O'Brien *et al.*, 2006 ; US EPA, 2005) :

- Cancérogènes non génotoxiques : Substances chimiques ou agents provoquant des tumeurs par un mécanisme non génotoxique (par ex. proliférateurs de peroxysomes, hormones et irritants locaux). La génotoxicité n'est pas une activité biologique primaire de ces substances. On les suspecte de causer des tumeurs en perturbant les structures cellulaires et en modifiant le taux soit de la prolifération cellulaire, soit des processus augmentant le risque d'erreur génétique. Il a été établi que des cancérogènes non génotoxiques agissent comme des promoteurs de tumeurs (par ex. 1,4-dichlorobenzène), des perturbateurs endocriniens (par ex. 17 β -estradiol), des médiateurs récepteurs (par ex. 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine), des immunosuppresseurs (par ex. cyclosporine) ou des inducteurs de toxicité tissulaire spécifique et de réponses inflammatoires (par ex. métaux tels que l'arsenic et le béryllium) (Hernández *et al.*, 2009).
- Cancérogènes génotoxiques : Substances chimiques ou agents causant des tumeurs en affectant le matériel génétique (par ex. l'ADN, les chromosomes), et étant soit réactives avec l'ADN soit non réactives avec l'ADN. De telles substances peuvent induire des mutations génétiques, des mutations de la structure chromosomique et des mutations du génome. Les cancérogènes génotoxiques comprennent des composés organiques induisant directement des mutations, des composés organiques modifiant l'ADN après une activation métabolique et des composés inorganiques et des métaux pouvant modifier l'ADN.

Si le mode d'action cancérogène n'a pas été identifié, il sera généralement supposé que la substance cancérogène est un cancérogène génotoxique (c.-à-d. une position par défaut d'un mode d'action génotoxique, basée sur l'absence d'information) (EFSA, 2005).

3.1.3. Cancérogènes avec et sans seuil

L'approche de l'évaluation des risques pour les substances cancérogènes varie selon qu'on peut présumer ou non de seuils sanitaires. Le seuil pour les cancérogènes est le niveau d'exposition en dessous duquel il n'y a pas de risque de cancer. Il est généralement admis qu'il existe un seuil pour les cancérogènes non génotoxiques étant donné que le mécanisme conduisant à la cancérogenèse a un « effect level » (c.-à-d. une dose à partir de laquelle un effet néfaste est observable).

Pour les cancérogènes génotoxiques, il est communément admis qu'il n'y a pas de seuil et que même une très faible dose peut provoquer des effets néfastes de sorte qu'un "no effect level" (c.-à-d. une dose sans effet néfaste observable; "no observed adverse effect level" ou NOAEL) ne peut pas être déterminé.

Il a toutefois été établi qu'il y a des seuils pour certains cancérogènes génotoxiques (EC DG Health & Consumer Protection, 2009). Une « task force » commune du Scientific Committee on Occupational Exposure Limits de la Commission européenne (SCOEL) et de la Chemicals Agency's Committee for Risk Assessment européenne (ECHA RAC) a convenu d'une approche pour l'évaluation des risques des cancérogènes, où le MoA est la clé pour décider si des seuils sanitaires existent pour l'évaluation des risques chimiques (ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017). Une différence est faite entre des

cancérogènes à effet sans seuil avec un MoA génotoxique impliquant une réaction avec l'ADN (et donc direct), d'une part, et des cancérogènes à effet avec seuil ayant (a) un MoA non génotoxique ou (b) un MoA génotoxique n'impliquant pas de réaction avec l'ADN (et donc indirect), d'autre part (Tableau 1). Il est toutefois à remarquer que, pour la plupart des cancérogènes génotoxiques avec seuil, les données disponibles sont probablement insuffisantes pour identifier un seuil avec suffisamment de certitude. La supposition par défaut pour ces cancérogènes est qu'il n'y a pas de seuil pour le danger cancérogène (ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017).

Tableau 1. Approche de l'évaluation des risques liés à des composés cancérogènes (ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force, 2017)

| Catégorie | Mode of Action (MoA) | Des seuils existent-ils ? (*) |
|-------------------------------|---|--------------------------------------|
| Cancérogènes non génotoxiques | Mécanisme non génotoxique (par ex. proliférateurs de peroxyosomes, hormones et irritants locaux). La génotoxicité n'est pas une activité biologique primaire. | Oui |
| Cancérogène génotoxique | Génotoxicité indirecte : La génotoxicité est causée par des mécanismes indirects qui endommagent l'ADN ou les chromosomes : - Toxique pour les cibles non-ADN : interactions avec des protéines telles que les aneugènes ² - Substances qui surchargent le système/changent le métabolisme et épuisent les mécanismes de protection naturels : ERO (espèces réactives de l'oxygène). | <i>Non réactif avec l'ADN</i> Oui |
| | Génotoxicité directe : La génotoxicité est causée par interaction directe de la substance respective ou de ses métabolites avec l'ADN, conduisant à des mutations génétiques. | <i>Réactif avec l'ADN</i> Non |

(*) c'est-à-dire des substances pour lesquelles on peut présupposer un mécanisme de seuil pour l'effet

Sur la base des suppositions par défaut selon lesquelles (i) un cancérogène peut être considéré comme génotoxique lorsque le MoA cancérogène n'a pas été identifié, et (ii) comme n'ayant pas de seuil d'effet lorsque les données disponibles sont insuffisantes pour identifier un seuil, mais également par souci de simplicité, le présent avis considère principalement la distinction entre des cancérogènes génotoxiques (sans seuil) et des cancérogènes non génotoxiques (avec seuil).

3.2. Seuils toxicologiques, basés sur le risque et légaux

Un seuil toxicologique correspond à un point de référence (PR) ou une dose sans effet indésirable appréciable pour la santé d'une population test dans des conditions expérimentales. Ce PR est utilisé pour définir un seuil basé sur le risque ou un niveau d'ingestion humaine auquel on s'attend à ce qu'il n'y ait pas d'effet indésirable appréciable pour la santé, compte tenu de l'incertitude et de la variabilité telles que les différences inter- et intra-espèces, les caractéristiques d'étude non optimales ou des données manquantes. Les seuils légaux se basent en principe sur des décisions de gestion des risques, considérant non seulement le risque pour la santé publique mais aussi d'autres facteurs tels que des facteurs socio-économiques ou politiques.

² agent mutagène affectant le nombre de chromosomes

3.2.1. Seuil toxicologique

Un seuil toxicologique renvoie à un point de référence (PR) ou à une dose obtenue par extrapolation à partir d'une courbe dose-réponse toxicologique établie sur la base de données expérimentales ou de données d'observation. Des exemples de seuils toxicologiques souvent appliqués sont la NOAEL ('no observed adverse effect level'), la LOAEL ('lowest observed adverse effect level'), la T25 (dose chronique causant des tumeurs chez 25% des animaux) et la BMD(L) ('benchmark dose (lower confidence level)') (Figure 1).

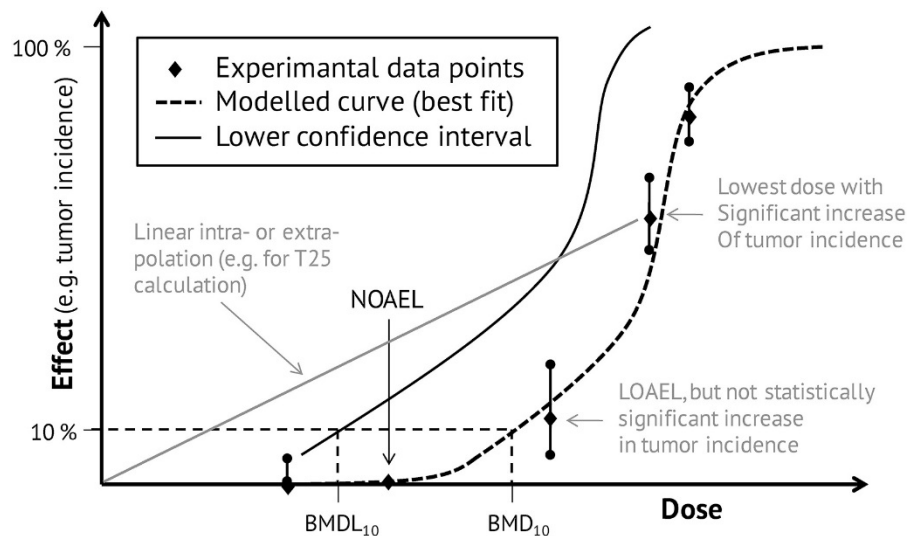


Figure 1. Modélisation des données expérimentales pour obtenir le niveau de confiance inférieur à partir d'une dose de référence d'effet de 10% (BMDL₁₀, en noir) et des données utilisées pour une intra- ou une extrapolation linéaire ('no observed adverse effect level' ou NOAEL et 'lowest observed adverse effect level' ou LOAEL) (en gris) (remarque : dans le cas des substances cancérigènes génotoxiques l'effet peut être très faible ou même non détectable / mesurable, mais pas nécessairement nul aux faibles doses ; source: Cartus & Schrenk, 2017)

Pour les substances avec seuil, la NOAEL a longtemps été considérée comme la règle d'or. A présent, la modélisation de la 'benchmark dose' (BMD) est généralement l'approche favorite et devient rapidement la norme pour l'analyse de la dose-réponse.³ La BMD est un point de référence standardisé dérivé de données animales (ou épidémiologiques) par modélisation mathématique. Elle estime la dose minimale d'une substance qui entraîne un risque sanitaire clair mais de faible intensité, correspondant généralement à une modification de l'ordre de 1 à 10 % d'un effet toxique spécifique, tel que l'induction d'un cancer. La BMD peut être appliquée à tous les produits chimiques dans l'alimentation, indépendamment de leur catégorie ou origine et à tous les effets toxicologiques, avec ou sans seuil.

³ EFSA (2017). Un atelier a confirmé que l'approche de la BMD est la meilleure méthode de modélisation de la relation dose-réponse pour l'évaluation des risques (Bruxelles, 1er mars 2017). <https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/170301-0>

La NOAEL correspond au niveau le plus élevé d'une substance auquel aucun effet néfaste détectable ne se produit dans une population exposée. C'est un niveau de dose auquel aucune différence significative de réponse n'est généralement observée, en comparaison avec la réponse de fond. Cela implique que la NOAEL pourrait refléter un niveau de dose auquel les effets sont trop faibles pour être détectés dans une étude particulière, l'ampleur de l'effet potentiel à la NOAEL demeurant, par conséquent, inconnu. L'approche NOAEL s'applique uniquement aux composés ayant des effets toxiques pour lesquels on considère qu'il y a un seuil.

Les principales limitations et les principaux avantages de la BMD et de la NOAEL sont repris dans le Tableau 2.

Tableau 2. Avantages et limitations liés à la NOAEL et à la BMD
(sur base de EFSA, 2017a & Davis *et al.*, 2011)

| Avantages BMD | Limitations NOAEL |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pas limité à des doses expérimentales • Moins dépendant de l'espacement des doses • Tient adéquatement compte de la variabilité et de l'incertitude résultant de la qualité de l'étude • Prend en compte la forme de la courbe dose-réponse et d'autres informations connexes • Correspond à un niveau de réponse cohérent et peut être utilisé pour comparer les résultats sur l'ensemble des produits chimiques et des études • Flexibilité dans la détermination de taux biologiquement significatifs • Applicable à tous les effets toxicologiques | <ul style="list-style-type: none"> • Dépend fortement de la sélection de la dose • Dépend fortement de la taille de l'échantillon • Ne tient pas compte de la variabilité et de l'incertitude des résultats expérimentaux (par ex. ne tient pas correctement compte de la qualité de l'étude) • Ne tient pas compte de l'informations sur la relation dose-réponse (par ex. forme de la courbe dose-réponse) • Ne correspond pas à des niveaux de réponse cohérents pour les comparaisons entre études • Une LOAEL ne peut pas être utilisée pour dériver une NOAEL • S'applique uniquement aux effets toxicologiques pour lesquels on considère qu'il y a un seuil |
| Limitations BMD | Avantages NOAEL |
| <ul style="list-style-type: none"> • La capacité à estimer la BMD peut être limitée par le format des données présentées • Nécessite de préférence un solide ensemble de données et des connaissances supplémentaires en matière de modélisation statistique • Prend du temps • Processus décisionnel plus complexe | <ul style="list-style-type: none"> • Peut être utilisé lorsque les données ne sont pas vérifiables pour la modélisation BMD • Facile à dériver • A été la méthode standard pour dériver un seuil toxicologique pendant des décennies (par ex. la plupart des évaluateurs des risques la connaissent) |

Il a été signalé dans les lignes directrices actualisées de l'EFSA (2017a) au sujet de l'utilisation de la BMD que les valeurs par défaut de la 'benchmark response' (BMR) sont telles que la BMDL coïncide en moyenne avec la NOAEL. En effet, ces lignes directrices illustrent que l'ampleur potentielle de l'effet à la NOAEL pourrait être même plus importante que l'ampleur de la réponse (BMR) associé à la BMDL.

3.2.2. Seuils basés sur le risque

Un seuil basé sur le risque est une valeur indicative pour la santé (soit une HBGV) correspondant à une exposition de la population humaine (y compris les sous-groupes sensibles) qui est probablement sans risque appréciable d'effets néfastes à un moment donné (aigu) ou pendant toute une vie (chronique). Les seuils les plus habituels basés sur le risque sont la dose aiguë de référence (DARf) et la dose journalière tolérable ou admissible (DJT/DJA) respectivement utilisées pour l'évaluation des risques

aigus et des risques à long terme. Un seuil basé sur le risque est calculé à partir d'un PR en tenant compte de plusieurs facteurs d'incertitude (Tableau 3). Les facteurs d'incertitude (UF) sont utilisés afin de prendre en compte les différences entre les données expérimentales et la situation humaine, tout en tenant compte d'incertitudes dans l'extrapolation.

Historiquement, la NOAEL a été utilisée comme PR (voir 3.2.1) en vue de déduire des seuils basés sur le risque ou HBGV pour des substances à effet avec seuil. La NOAEL est divisée par un UF approprié afin de prendre en compte les différences potentielles de sensibilité inter-espèces et intra-espèces (interindividuelles). Un UF par défaut de 100 (basé sur un facteur de 10 pour une variation inter-espèce et sur un facteur de 10 pour une variation interindividuelle) est souvent utilisé lorsque l'on extrapole des données issues d'études de toxicité menées sur des animaux de laboratoire. D'autres facteurs peuvent également être inclus, au cas par cas (Tableau 3).

Alternativement, la BMD(L) peut être utilisée comme PR (voir 3.2.1) afin d'obtenir un seuil basé sur le risque (WHO, 2009). Il a été suggéré que des UF plus grands ou additionnels pourraient être pertinents lorsqu'une BMDL est utilisée comme PR. L'argument est que la BMDL ne reflète pas une 'no effect' dose, contrairement à la NOAEL. Cet argument est basé sur la présomption qu'une NOAEL est associée à l'absence complète de tout effet néfaste (EFSA, 2017a; voir 3.2.1). Les valeurs par défaut du UF qui sont actuellement appliquées à la NOAEL s'appliquent également à la BMDL (EFSA, 2017a; WHO, 2009).

Si tous les UF sont appliqués, on peut se retrouver avec un UF global de 100.000 (ou plus), ce qui est considéré comme étant trop grand pour se fier à la HBGV dérivée. La valeur numérique finale du UF est considérée comme un indicateur de confiance pour l'étude source à partir de laquelle la HBGV a été obtenue. Si le produit des UF appliqués dépasse 1.000, il serait préférable de proposer une HBGV indicative (Anses, 2017).

Les seuils basés sur le risque ne peuvent pas être établis pour des substances à effet sans seuil identifiable telles que les cancérigènes génotoxiques. L'exposition à telles substances devrait être aussi faible que raisonnablement possible (ALARA ; voir 3.2.3). Le degré de préoccupation en matière de santé publique lié à l'exposition aux cancérigènes génotoxiques peut généralement être évalué à l'aide de l'approche MOE (voir 4.1). Comme en théorie, il n'y a pas de « dose sûre » pour des cancérigènes génotoxiques à effet sans valeur seuil, une « dose virtuellement sûre » (DVS) peut être définie comme alternative (4.1.4). Cette DVS dépend toutefois du risque qui est accepté ou toléré (voir 4.2.3).

Tableau 3. Les facteurs d'incertitude (UF) pris en compte pour l'évaluation des risques des cancérrogènes avec et sans seuil (EFSA, 2012a; IPCS, 1994; US EPA, 1993)

| | | Tient compte de ... | UF |
|--------------------------|--------------------------|---|--|
| cancérrogènes sans seuil | cancérrogènes avec seuil | différences inter-espèces ; l'incertitude lors de l'extrapolation de données animales à l'homme <i>= différences cinétiques et dynamiques entre les espèces animales et humaines</i> | 10 ^(a) <i>= facteur 4 × 2.5</i> |
| | | différences intra-espèces; la variation de sensibilité parmi les individus de la population humaine <i>= différences cinétiques et dynamiques au sein de la population humaine</i> | 10 ^(b) <i>= factor 3.2 × 3.2</i> |
| | | différences de la durée d'exposition ; l'incertitude lors de l'extrapolation de NOAEL sous-chroniques aux NOAEL chroniques | 10 ^(c) (1 par défaut) |
| | | problèmes liés à la relation dose-réponse ; l'incertitude lors de l'utilisation d'une LOAEL au lieu d'une NOAEL ou BMD (par ex. un facteur de 2,5 lorsqu'une T25 est utilisée au lieu d'une BMD) | 10 (1 par défaut) |
| | | facteurs d'incertitude additionnels (également dénommés 'modifying factor' ou MF) pour tenir compte de la qualité des données et de la confiance dans l'ensemble de données | 0 < UF ≤ 10 (1 par défaut) |
| | | incertitudes additionnelles spécifiquement pour les substances cancérrogènes et génotoxiques ; (i) variabilité interindividuelle chez l'humain dans le contrôle du cycle cellulaire et de réparation de l'ADN, qui influencent le processus cancérogène ; (ii) le point de référence n'est pas équivalent à une NOAEL et des effets peuvent survenir à de plus faibles doses. La relation dose-effet située en dessous du point de référence, et le niveau de la dose en dessous duquel l'incidence du cancer n'est pas augmentée sont inconnus, ce qui représente des incertitudes additionnelles. | 100 |

^(a) Le facteur d'incertitude inter-espèces n'est pas nécessaire si la NOAEL ou LOAEL est basée sur des données humaines (IPCS, 1994).

^(b) Pour certaines substances, il peut arriver qu'un sous-groupe de la population soit particulièrement sensible, en raison par exemple de déficiences dans les processus de désintoxication. Beaucoup des enzymes impliquées dans la biotransformation des xénobiotiques font l'objet d'un polymorphisme au sein de la population humaine, dont il faudrait tenir compte lorsque les différences enzymatiques résultent soit en un changement évident de la biodisponibilité ou de l'élimination du composé d'origine, ou en un changement majeur du degré de formation de l'entité toxique. Lorsque le facteur par défaut ne couvrira pas de manière adéquate cette variabilité additionnelle, la valeur UF par défaut devra être modifiée. Alternativement, des stratégies spéciales dans le cadre de la protection de la santé peuvent être mises en œuvre pour ces groupes. Dans le cas où l'évaluation des risques est basée sur des données *in vivo* dans le sous-groupe sensible, le facteur de 10 devrait être réduit à une valeur plus faible. Une valeur de 1 pourrait être utilisée s'il existe une grande base de données pour l'homme et si cette dernière prend en compte de manière adéquate tout sous-groupe sensible identifié (IPCS, 1994).

^(c) Des facteurs d'incertitude de 3, 5 ou 10 ont été utilisés auparavant afin d'extrapoler une NOAEL à partir d'une LOAEL, en fonction de la nature du/des effet(s) et de la relation dose-réponse. Au contraire, une BMD pourrait être modélisée comme une alternative aux UF par le biais d'une NOAEL extrapolée à partir de cette BMD (IPCS, 1994).

3.2.3. Seuils légaux

Les seuils légaux sont les teneurs maximales fixées d'après les bonnes pratiques et le principe ALARA. Souvent, les seuils légaux sont plus stricts que les seuils basés sur le risque vu qu'outre les risques possibles, les bonnes pratiques agricoles ou les bonnes pratiques de production sont également prises

en compte parmi d'autres. À titre d'exemple, les limites maximales de résidus (LMR) qui sont les teneurs les plus élevées d'un résidu de pesticide légalement autorisé que l'on peut retrouver dans ou sur des denrées alimentaires et les aliments pour animaux lorsque les pesticides sont appliqués correctement. Les denrées dont la teneur en résidus est égale ou inférieure aux LMR légalement établies sont considérées comme sûres pour les consommateurs. Cependant, la concentration en résidus de pesticides peut se trouver aussi au-dessus de la LMR sans représenter un risque appréciable pour le consommateur (Claeys *et al.*, 2011).

Dans certains cas, comme par ex. pour des carcinogènes génotoxiques, les seuils légaux ne peuvent pas être conformes au seuil basé sur le risque et, en d'autres termes, ils sont moins stricts que les seuils basés sur le risque. Un juste équilibre doit alors être trouvé entre les facteurs toxicologiques et les autres facteurs, y compris les facteurs sociaux, techniques et économiques. Des seuils légaux ont été établis pour plusieurs combinaisons d'aliments et de composés cancérigènes génotoxiques, comme pour l'arsenic inorganique⁴, le cadmium, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et l'aflatoxine B1 (Règlement (CE) n° 1881/2006 de la Commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires).

Les seuils légaux, y inclus en fait les limites d'action, dépendent donc en principe des décisions relatives à la gestion des risques, en tenant compte non seulement du risque pour la santé publique mais également d'autres facteurs.

Le principe ALARA

Le principe ALARA ('as low as reasonably achievable' ou 'aussi faible que raisonnablement possible') est une mesure de gestion utilisée par des organes consultatifs et des instances nationales de législation pour garder le risque d'exposition aux cancérigènes génotoxiques le plus faible possible. Il s'agit d'un outil de gestion qualitative, qui ne s'applique pas à l'évaluation des risques (EC DG Health & Consumer Protection, 2009). L'avantage est que seules les données relatives à l'identification du danger sont nécessaires pour confirmer soit que la substance est génotoxique (*in vivo*) et ainsi présumée cancérigène, soit que des études ont montré qu'elle est à la fois génotoxique et cancérigène. L'inconvénient de l'approche ALARA est qu'elle ne fait aucune distinction entre les substances présentant un fort potentiel cancérigène et celles présentant un faible potentiel cancérigène, et qu'elle n'associe pas le danger potentiel à l'ampleur de l'exposition. De plus, elle ne donne aucune indication de l'ampleur d'un quelconque risque résiduel qui pourrait subsister malgré un contrôle réussi de la gestion des risques, lequel se traduisant par un niveau d'exposition le plus faible 'raisonnablement réalisable' (Dybing *et al.*, 2008).

Limites d'action

En l'absence de normes légales ou de limites maximales, l'AFSCA applique des limites d'action pour plusieurs combinaisons de substances-aliments. Le dépassement d'une limite d'action entraîne une prise de mesures par la politique de contrôle, qui peut être une notification RASFF, un retrait des produits du marché, une conséquence juridique (avertissement, rapport) ou une enquête.

Les limites d'action devraient par conséquent être considérées comme des seuils « légaux » appartenant en principe au domaine de la gestion des risques. La gestion des risques et l'évaluation des risques sont deux piliers distincts, mais étroitement liés, de l'analyse des risques et il est admis que l'évaluation scientifique des risques ne peut pas, dans certains cas, fournir toutes les informations sur

⁴ Il est vraisemblable, mais pas prouvé, que la génotoxicité de l'arsenic est un effet avec seuil ; toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'identifier les niveaux seuils d'exposition (ECHA, 2013).

lesquelles une décision de gestion des risques devrait être fondée (Règlement (CE) n° 178/2002⁵). Pour cette raison, et parce que le SciCom est un organe consultatif sur l'évaluation des risques, il est recommandé d'utiliser une terminologie différente pour les limites d'action déterminées par le SciCom (c.-à-d. une limite de concentration purement basée sur le risque) et celles établies par la politique de contrôle (c.-à-d. une limite de concentration visant au contrôle et pouvant être plus stricte ou moins stricte que la limite de concentration basée sur le risque).

Pour éviter toute ambiguïté dans la terminologie, le terme 'estimated acceptable concentration' (EAC ou concentration acceptable estimée) est introduit. L'EAC est une limite de concentration basée sur le risque qui correspond à la concentration d'une substance que l'aliment peut contenir sans que l'exposition à la substance via l'aliment n'entraîne un risque appréciable ou une préoccupation pour la santé publique. L'EAC peut servir de base à la limite d'action appliquée par la politique de contrôle.

4. Discussion

4.1. Caractérisation des risques au moyen de la marge d'exposition (MOE)

L'approche MOE est utilisée lorsqu'il est inopportun de déduire une HBGV en raison de la nature de l'effet, comme pour les substances qui sont génotoxiques et cancérigènes. De plus, l'approche MOE est utilisée lorsqu'il existe des données toxicologiques et humaines limitées et que les données issues de l'identification et de la caractérisation des dangers sont insuffisantes pour déterminer une HBGV. La MOE est définie comme le rapport entre le PR sur la courbe dose-réponse de l'effet critique et l'exposition théorique, prédite ou estimée (WHO, 2009; US EPA, 2005).

4.1.1. Point de référence

Les points de référence (PR) pris en compte pour calculer la MOE sont la NOAEL et la BMDL, mais la BMDL est considérée comme le PR le plus approprié (Benford *et al.*, 2010; EFSA, 2005). En outre, il n'est pas valable sur le plan scientifique d'identifier une NOAEL pour des cancérigènes génotoxiques, et plus spécifiquement pour les processus cancérigènes médiés par un MoA impliquant une réaction avec l'ADN puisqu'il ne peut y avoir de seuil dans la relation dose-réponse (3.2.1).

La BMDL, correspondant à une dose qui provoque une réponse faible mais mesurable, s'applique aussi bien aux substances avec seuil que sans seuil. L'EFSA recommande l'utilisation de la BMDL₁₀ qui est, en cas de cancérigènes, une estimation de la dose la plus faible qui, avec une probabilité de 95%, provoquera, au plus, 10% d'incidence de cancer chez les rongeurs, ou chez l'homme lorsque des données humaines sont disponibles (EFSA, 2005). Une 'benchmark' réponse (BMR) de 10 % a été préférée à 5 %, puisque la modélisation des réponses les plus faibles entraîne généralement une plus grande incertitude (Benford *et al.*, 2010). Si les données ne se prêtent pas à la dérivation d'une BMD, l'utilisation de la T25, représentant la dose correspondant à 25% d'incidence de tumeurs, est recommandée (EFSA, 2005). La BMDL est préférée à la T25 comme point de référence car la BMDL tient compte de l'incertitude quant à la forme de la relation dose-réponse, au sein de la plage des doses observées dans les études de cancérogénicité (Figure 1).

⁵ Règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires

4.1.2. Exposition estimée

Dans le contexte de cet avis, une discussion détaillée au sujet du choix des estimations d'exposition n'est pas nécessaire car l'évaluation de l'exposition pour une substance qui est à la fois génotoxique et cancérigène n'est pas différente de celle réalisée pour les substances avec un autre type de profil toxicologique. Idéalement, diverses estimations de l'exposition sont considérées, en tenant compte des différences dans les modèles de consommation, afin de fournir des informations complètes aux gestionnaires des risques (Benford *et al.*, 2010; EFSA, 2005).

Le besoin d'estimer une exposition aiguë et/ou chronique dépend de la nature de la toxicité du contaminant d'intérêt et de la durée d'exposition. La principale préoccupation quant à la présence de cancérigènes génotoxiques est néanmoins l'exposition chronique (EFSA, 2005). La question de l'évaluation du risque cancérigène à la suite d'une exposition inférieure à la durée de vie ou d'une exposition maximale à des cancérigènes génotoxiques, pouvant survenir à la suite d'accidents ou de catastrophes, a été considérée par des scientifiques et des politiques, mais aucun cadre commun n'existe (Felter *et al.*, 2011; Bos & van Raaij, 2002) (voir 4.1.4).

4.1.3. Interprétation de la marge d'exposition

Les aspects suivants doivent être pris en compte pour l'interprétation d'une MOE (EFSA, 2005) :

- différences intraspécifiques et interspécifiques (variabilité humaine),
- nature du processus cancérigène,
- type de PR sélectionné, par ex. BMDL₁₀ ou T25.

L'incertitude liée à ces facteurs est prise en compte par le biais du UF. Le Tableau 3 résume les UF standards pris en compte pour l'évaluation des risques des cancérigènes avec et sans seuil.

Lorsque la MOE calculée ou le rapport entre le PR et l'exposition est plus grand(e) que le produit des UF, on peut supposer que le risque est peu préoccupant du point de vue de la santé publique. Le produit des UF peut être considéré comme une MOE théorique, indiquée dans le présent avis comme « MOE_{UF} » (eq. 3). Une MOE inférieure au produit des UF ou à la MOE_{UF} indique une préoccupation potentielle de santé publique.

$$MOE = \frac{\text{point de référence dose - réponse}}{\text{exposition estimée}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n = MOE_{UF}$$

↓

« faible préoccupation pour la santé publique »

(approche MOE ; eq. 3)

L'ampleur de la MOE donne une indication du niveau de préoccupation, mais ne constitue pas une quantification précise du risque ; plus la MOE est grande, plus le risque potentiel que représente l'exposition à la substance concernée est petit. Par exemple, on ne peut pas présumer qu'un cancérigène avec une MOE de 1.000 présente 10 fois plus de risque de provoquer un cancer qu'un autre cancérigène avec une MOE de 10.000 (Benford *et al.*, 2010).

Approche MOE pour les substances à effet avec seuil

Pour la plupart des cancérogènes non génotoxiques, il est reconnu qu'il existe une dose seuil en dessous de laquelle aucun effet ne se produit. Lorsqu'il existe des preuves suffisantes d'un MoA plausible non génotoxique étayant un seuil de cancérogénicité, une HBGV peut être établie au niveau auquel ou en dessous duquel aucun risque de cancérogénicité ne peut être présumé chez l'homme (3.2.2). Cependant, lorsque les informations disponibles sur les effets néfastes pour la santé sont trop limitées afin d'établir une HBGV, la MOE peut être appliquée pour l'évaluation des risques pour des substances chimiques à effet avec seuil. À titre d'exemple, on peut se référer à l'évaluation des risques de la mycotoxine moniliformine (MON) par l'EFSA (EFSA, 2018b). Compte tenu du nombre limité d'informations disponibles sur la toxicité et la toxicocinétique, l'hématotoxicité et la cardiotoxicité ont été identifiées comme les principaux effets néfastes de la MON sur la santé. La MON provoque également des aberrations chromosomiques *in vitro*, mais aucune donnée de génotoxicité ou cancérogénicité n'a été identifiée *in vivo*. Étant donné que les informations disponibles sur les effets néfastes chroniques et aigus de la MON sur la santé étaient trop limitées pour établir une DJT ou une DARf, l'EFSA a évalué les risques aigus et chroniques pour la santé liés à l'exposition à la MON par l'approche MOE. Les risques chroniques pour la santé ont été évalués sur la base d'une comparaison de la BMDL₀₅ pour l'hématotoxicité chez les porcs avec l'exposition chronique estimée chez l'homme. Les risques aigus pour la santé ont été évalués sur la base d'une comparaison de la NOAEL d'une étude subaiguë chez les rats avec une exposition aiguë estimée chez l'homme (EFSA, 2018b). Dans le même avis de l'EFSA, l'approche MOE était également appliquée pour l'évaluation des risques liés à l'exposition à la MON pour la santé des animaux de ferme et de compagnie, via leurs aliments.

Le facteur d'incertitude par défaut de 100 (tenant compte de la variabilité intra-espèces et interindividuelle au niveau humain) est utilisé depuis longtemps pour les effets de seuils et est généralement considéré comme la MOE_{UF} qui ne présenterait pas de risque appréciable pour la santé. Étant donné que la MOE calculée est basée sur une NOAEL ou une BMDL, la MOE est équivalente à la marge de sécurité ('margin of safety'), et le risque serait négligeable à condition que l'exposition soit égale ou inférieure à la DJA/DJT (WHO, 2009).

En fonction du cas, différents UF peuvent être pris en compte pour le calcul de la MOE_{UF} à laquelle la marge d'exposition (MOE « réelle ») entre la NOAEL ou la BMDL et l'ingestion est comparée. Pour la caractérisation des risques de l'exposition orale chronique au nickel (Ni), par exemple, l'EFSA a dérivé une DJT sur la base d'une BMDL₁₀ obtenue par modélisation de données dose-réponse concernant la toxicité pour la reproduction et le développement chez des rats, et un UF par défaut de 100, pour prendre en compte les différences inter-espèces et la variabilité interindividuelle au niveau humain. Pour la caractérisation des risques aigus, une BMDL₁₀ était sélectionnée sur la base d'une modélisation de données dose-réponse relatives à la dermatite systémique de contact provoquée après une exposition orale aiguë au Ni chez des personnes sensibles. Comme la BMDL₁₀ sélectionnée pour la toxicité aiguë était obtenue sur la base de données concernant des individus très sensibles et était supposée être conservatrice, seule l'importante variabilité interindividuelle dans la réaction immunitaire a été prise en compte comme incertitude et un UF de 10 a été considéré. Pour la caractérisation des risques, il a par conséquent été décidé qu'une MOE égale ou supérieure à 10 indique une faible préoccupation pour la santé lors d'une exposition aiguë (EFSA, 2015a).

Un autre exemple est l'incident survenu avec la 4-méthylbenzophénone, un photo-initiateur qui a migré de l'emballage dans des céréales petit-déjeuner. En raison du manque de données toxicologiques et de l'urgence d'une évaluation des risques, une MOE a été calculée sur la base d'une valeur LOAEL pour la benzophénone de structure apparentée. Outre le UF de 100 pour la variabilité inter- et intra-espèces, un UF additionnel de 3 pour l'utilisation d'une LOAEL au lieu d'une NOAEL ainsi

qu'un UF de 2 pour la prise en compte des effets de la benzophénone plutôt que de ceux de la 4-méthylbenzophénone, ont été appliqués. Par conséquent, la MOE estimée devait être supérieure à 600 pour conclure qu'il était peu probable que l'exposition présente un risque pour la santé publique (EFSA, 2009a).

Approche MOE pour les substances à effet sans seuil identifiable

Dans le cas d'effets néfastes qui ne sont pas considérés comme présentant un seuil biologique dans leur relation dose-réponse, la marge entre la BMDL et la dose/exposition humaine estimée (ou la MOE) ne peut pas être considérée comme une marge de sécurité, et ce contrairement aux substances à effet avec seuil.

Pour les cancérigènes génotoxiques, des incertitudes liées à leur MoA sont prises en compte en plus des incertitudes essentiellement liées aux différences inter-espèces et à la variabilité interindividuelle au niveau humain. En général, les substances présentant une MOE égale ou supérieure à 10.000 - si elle est basée sur la BMDL₁₀ d'une étude menée sur des animaux - seraient peu préoccupantes du point de vue de la santé publique et pourraient raisonnablement être considérées comme une priorité faible pour les mesures de gestion des risques (EFSA, 2005). Une MOE inférieure à 10.000 indique un risque au niveau sanitaire. Il n'y a pas d'autre classification de la valeur MOE qui permettrait d'élargir l'interprétation de son ampleur.

Dans des circonstances où il y a de plus grandes incertitudes, par exemple si la MOE est calculée en utilisant une T25 ou si le PR est basé sur une base de données animales peu fournie, une MOE d'un ordre de grandeur de 10.000 n'est plus considéré comme une faible préoccupation pour la santé et un UF additionnel doit être pris en compte (EFSA, 2005). L'approche T25 est intrinsèquement moins conservatrice que le modèle BMDL₁₀, en ce sens que la première tient compte d'un niveau d'incidence tumorale de 25% et l'autre de 10%. Par conséquent, une MOE_{UF} supérieure de 2,5 fois (c.-à-d. 25.000) est prise en compte lorsque le PR est basé sur une T25 et non sur une BMDL₁₀ (Dybing *et al.*, 2008).

4.1.4. Extrapolation d'une faible dose (linéaire) à une « dose virtuellement sûre » (DVS)

Les estimations chiffrées du risque associé à l'exposition humaine peuvent également être obtenues par extrapolation des relations dose-réponse obtenues à partir de données animales ou d'un PR tel que la T25 ou BMDL₁₀ à des doses ou concentrations plus faibles. Ces estimations peuvent être exprimées soit comme le risque de cancer supplémentaire calculé résultant de différents niveaux d'exposition, soit comme l'exposition associée à un niveau prédéfini de risque au cours d'une vie entière. La faible dose extrapolée qui, après une exposition à vie, résulte en un cas de cancer additionnel dans une population donnée d'individus (c.-à-d. le risque considéré comme négligeable ou acceptable), est souvent appelée la «dose virtuellement sûre» (DVS) (Boobis *et al.*, 2013b).

Prenons par exemple une DVS qui, après une exposition à vie, résulte en un cas de cancer additionnel dans une population d'un million d'individus exposés. Cette DVS est estimée en appliquant une extrapolation linéaire de la dose significative la plus faible produisant des tumeurs pertinentes lors d'une expérimentation animale (PR) à la dose résultant théoriquement en un cas de cancer après une exposition à vie d'un million d'individus. La méthode corrige la durée d'exposition et l'espérance de vie de l'animal de laboratoire concerné. Aucune correction n'est faite pour l'extrapolation des animaux aux hommes, étant donné que le sentiment général est que cette manière linéaire d'extrapoler est déjà plutôt conservatrice (Bos *et al.*, 2004).

Toutefois, un niveau d'exposition humaine estimé extrapolé de manière linéaire à partir d'un PR se calculera en divisant le PR par le UF, c'est-à-dire par la MOE_{UF} (Figure 2). Par exemple, l'extrapolation

linéaire de la T25 ou BMDL₁₀ en un risque de 1 sur 100.000 équivaut à diviser la T25 par 25.000 et la BMDL₁₀ par 10.000. Pour autant que les chiffres calculés de risque à faible dose sont perçus comme une limite supérieure du risque et ne sont pas interprétés comme une estimation réaliste du risque, l'extrapolation à faible dose et les calculs de la MOE doivent être considérés comme des approches fondamentalement similaires (ECHA, 2012; Dybing *et al.*, 2008; O'Brien *et al.*, 2006).

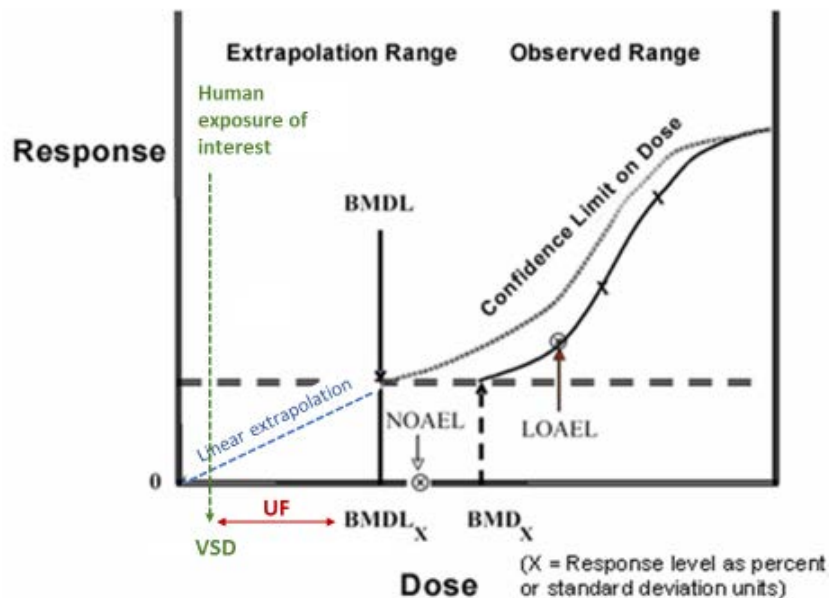


Figure 2. Dose virtuellement sûre (DVS) et 'benchmark dose (lower confidence limit)' (BMD(L)) extrapolées à partir d'une courbe hypothétique dose-réponse, avec l'indication de la 'no observed adverse effect level' (NOAEL) & la 'lowest observed adverse effect level' (LOAEL) (adapté de EPA, source: <https://toxtutor.nlm.nih.gov/06-003.html>)

Différentes méthodes d'extrapolation sont appliquées pour obtenir une DVS, mais à l'heure actuelle il n'y a pas de consensus scientifique ou de décision harmonisée concernant certains aspects méthodologiques (Anses, 2017; WHO, 2009; Mullot *et al.*, 2006; US EPA, 2005). L'approche utilisée par défaut dans plusieurs instances de contrôle est - à titre d'approche de précaution - l'extrapolation linéaire à une certaine exposition prédéfinie, représentant le niveau de risque privilégié « peu préoccupant » ou aux actuelles expositions humaines pour estimer les risques associés (ECHA, 2012). Selon l'US Environmental Protection Agency (US EPA, 2005), une extrapolation linéaire devrait être utilisée là où il y a suffisamment d'informations sur le MoA qui indiquent que la courbe dose-réponse est susceptible de rester linéaire en dessous du PR. Cela inclut les substances réactives avec l'ADN et présentant une activité mutagène directe. Une extrapolation linéaire est également appropriée comme méthode d'extrapolation par défaut lorsque le MoA n'est pas établi, étant donné que cette méthode est généralement considérée comme une approche protectrice de la santé.

L'utilisation d'une extrapolation quantitative à faible dose de données de relation dose-réponse issues d'une expérimentation animale soulève toutefois de nombreuses incertitudes scientifiques liées à la sélection des modèles mathématiques et à l'extrapolation à des niveaux d'exposition humaine (Figure 3). Cela ne reflète pas les processus biologiques sous-jacents et ne tient pas compte d'une non-linéarité possible dans la relation dose-réponse en dehors du domaine observable (Boobis *et al.*, 2013; Dybing *et al.*, 2008). Il existe un consensus attestant que la marge d'exposition (MOE) est l'approche privilégiée car elle est basée sur les données dose-réponse disponibles relatives aux animaux, sans extrapolation, et sur les données relatives à l'exposition humaine (EFSA, 2006). Toutefois, comme pour l'extrapolation d'une DVS, l'interprétation de la MOE exige de prendre en compte de manière implicite

ou explicite la forme de la courbe dose-réponse à des expositions pertinentes pour l'homme (Boobis *et al.*, 2013 a & b). Une comparaison de la MOE calculée sur base d'une BMDL₁₀ avec par exemple une MOE_{UF} de 10.000 sous-entend la confiance que cette limite de 10.000 - généralement appliquée pour des cancérigènes génotoxiques - est suffisamment protectrice pour l'homme (voir 4.2.4).

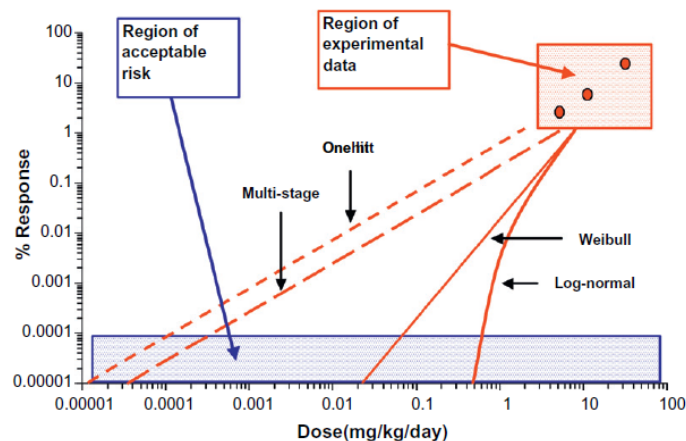


Figure 3. Extrapolation dose-réponse ; quelques exemples de courbes dose-réponse potentielles pour des cancérigènes génotoxiques aux expositions pertinentes pour l'homme, avec une indication de la région pour laquelle le niveau de risque qui est généralement accepté (voir 4.2.3) (la figure est reproduite et modifiée par Boobis *et al.* (2013b), sur la base d'EFSA (2005))

4.1.5. « Threshold of Toxicological Concern » (TTC) en cas d'absence ou de limitation des données de cancérigénicité

Le concept du « Threshold of Toxicological Concern » (TTC) s'applique aux substances pour lesquelles la structure chimique est connue mais pour lesquelles des données toxicologiques pertinentes sont peu nombreuses ou inexistantes. Il fournit un outil de screening pratique pour fixer des priorités ou pour décider si une exposition à une substance est si faible que la probabilité d'un effet indésirable sur la santé est minime, et qu'il n'est pas nécessaire d'avoir d'autres données (EFSA, 2016 & 2012b). L'approche TTC ne devrait pas être utilisée pour les (catégories de) substances suivantes : les substances présentant un fort potentiel cancérigène (c.-à-d. les cancérigènes de type aflatoxine, les composés azoxy ou N-nitroso, benzidines, hydrazines), les substances inorganiques, les métaux et les composés organométalliques, les protéines, les stéroïdes, les substances connues comme étant bioaccumulables ou présumées l'être, les nanomatériaux, les substances radioactives et, les mélanges de substances qui contiennent des structures chimiques inconnues.

Pour des substances avec des caractéristiques structurales indiquant une génotoxicité, la valeur TTC de 0,0025 µg/kg pc/jour est considérée comme suffisamment conservatrice, pour autant que les structures déjà indiquées comme étant à fort potentiel cancérigène soient exclues de l'approche TTC. Les substances sans caractéristiques structurales indiquant une génotoxicité peuvent suivre l'arbre décisionnel TTC en vue d'être examinées en rapport avec les valeurs TTC plus élevées des organophosphates et des carbamates (0,3 µg/kg pc/jour), des catégories II et III du système Cramer (1,5 µg/kg pc/jour) ou d'autres substances (30 µg/kg pc/jour) (EFSA, 2016 & 2012b).

Les valeurs TTC devraient être exprimées en termes de µg/kg de poids corporel/jour (plutôt que sur une base « par personne ») afin de permettre l'application de l'approche TTC sur l'ensemble de la population, y compris les nourrissons et les enfants. Pour les nourrissons de moins de 3 mois, des

considérations au cas par cas sont nécessaires si l'exposition estimée approche la valeur TTC (voir également 4.2.4). Des considérations additionnelles peuvent inclure une prévision des voies métaboliques pour la structure concernée et d'autres éléments tels que la fréquence et la durée d'exposition (EFSA, 2016 & 2012b).

Lorsque l'approche TTC est utilisée, il est important aussi bien pour les évaluateurs des risques que les gestionnaires des risques de garder à l'esprit que c'est un outil de screening basé sur la probabilité et, comme d'autres approches d'évaluation des risques, qu'elle n'offre pas de certitude complète (EFSA, 2012b). La probabilité qu'une substance avec une exposition en dessous de la valeur TTC pertinente soit toujours susceptible de présenter un risque potentiel, est estimée entre zéro et 5%, que ce soit en utilisant les TTC pour les substances cancérigènes ou non cancérigènes.

4.2. Limites d'action pour les cancérigènes génotoxiques et non génotoxiques

4.2.1. Limites d'action basées sur l'approche MOE

À l'origine, l'approche MOE a été établie par l'EFSA afin d'examiner les préoccupations éventuelles en matière de sécurité liées à la présence de contaminants à la fois génotoxiques et cancérigènes dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux (EFSA, 2005). Bien qu'elle ne soit pas souhaitable, la présence de telles substances dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux pourrait résulter de la pollution environnementale ou des processus de fabrication. La MOE n'est pas utilisée pour évaluer la sécurité des substances réglementées délibérément ajoutées dans la chaîne alimentaire (par exemple, les additifs alimentaires pour l'alimentation humaine et animale ou les matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires). Le Comité scientifique de l'EFSA a toutefois indiqué dans une déclaration publiée en 2012 que l'approche MOE pourrait être utile pour évaluer la sécurité des impuretés génotoxiques et cancérigènes présentes dans ces substances en très faibles concentrations. L'utilisation de la MOE peut ainsi aider les gestionnaires des risques à définir les éventuelles actions nécessaires pour limiter au maximum l'exposition à ces substances (EFSA, 2012c).

En outre, le rapport technique de l'EFSA sur l'évaluation des risques liés aux contaminants chimiques dans le contexte des notifications via le RASFF recommande l'approche MOE pour des substances pour lesquelles une valeur seuil toxique ne peut pas être définie (c.-à-d. des carcinogènes génotoxiques), mais pour lesquelles un PR est disponible. Dans le rapport de l'EFSA, l'approche MOE est également proposée implicitement pour l'évaluation des risques des substances pour lesquelles une valeur seuil toxique peut être supposée (c.-à-d. des substances non génotoxiques), mais pour lesquelles aucune HBGV mais un PR (par exemple, BMDL, NOAEL) est disponible (voir: 'Rapid Assessment of Contaminant Exposure' of RACE tool; EFSA, 2019).

L'approche MOE a également été utilisée dans un nombre d'avis de l'EFSA pour évaluer le risque lié aux substances ayant un effet critique non génotoxique (ex. EFSA, 2018b ; 2015a ; 2011 a & b ; 2009a – voir 4.1.3). Il convient en outre de noter que l'OMS (WHO, 2009) et l'US EPA (1993) envisagent toutes deux, pour la MOE, un champ d'application plus large que la simple évaluation des risques des cancérigènes génotoxiques. Par exemple, l'approche MOE a été présentée par l'US EPA comme une « mesure alternative pouvant être utile à certains gestionnaires des risques, et correspondant à l'ampleur avec laquelle la NOAEL de l'effet toxique critique dépasse la dose d'exposition estimée, les deux étant exprimées dans les mêmes unités. Lorsque la MOE est égale ou supérieure au produit de UF, les préoccupations d'ordre réglementaire sont vraisemblablement minimales » (US EPA, 1993).

L'approche MOE peut donc être utilisée pour déterminer les limites d'action pour les cancérigènes non génotoxiques.

Étant donné qu'aucune HBGV ne peut être dérivée pour les cancérogènes génotoxiques, il est théoriquement impossible de calculer une limite d'action correspondant à la concentration maximale de la substance que peut contenir un aliment sans présenter de risque appréciable pour la santé. L'approche de précaution la plus appropriée pour réduire le risque de telles substances chimiques serait d'empêcher complètement l'exposition à ces dernières. Néanmoins, dans certaines circonstances telles que les expositions très faibles à des contaminants ou impuretés génotoxiques, une limite d'action pragmatique peut être identifiée afin de faciliter la prise de décision en matière de gestion des risques. À cet égard, le « Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment », un comité consultatif du gouvernement et des agences gouvernementales du Royaume-Uni, suggère de déterminer un « niveau de risque minimum » ('minimal risk level'). Le calcul d'un niveau de risque minimum pour un cancérogène génotoxique implique l'évaluation de toutes les données disponibles concernant la relation dose-réponse pour la cancérogénicité en vue d'identifier un point de départ approprié (c.-à-d. un PR), et le recours à l'avis d'experts pour calculer un UF approprié à y appliquer (COC, 2012), ce qui correspond essentiellement à l'approche MOE.

Il est en outre souligné que les MOE ont été calculées pour valider une modification de la limite maximale ou de ce que l'on appelle les valeurs de référence ('reference point for action' ou RPA) pour les cancérogènes génotoxiques (voir aussi 4.2.2). L'EFSA a par exemple conclu que la modification de la limite maximale pour la somme des aflatoxines B1, B2, G1 et G2 (des mycotoxines), de 4 à 8 ou 10 µg/kg dans les amandes, noisettes et pistaches aurait des effets mineurs sur les estimations d'exposition alimentaire et de risque de cancer, ainsi que sur les MOE, qu'elles soient calculées sur base des limites maximales actuelles ou sur celles augmentées, en ce qui concerne l'exposition alimentaire chronique (EFSA, 2018c). De même, il a été conclu qu'une valeur de référence (RPA) de 0,3 µg/kg pour le chloramphénicol, un antibiotique dont l'utilisation n'est pas autorisée chez les animaux producteurs de denrées alimentaires au sein de l'Union européenne (UE), est appropriée pour protéger la santé publique, et ceci sur la base, entre autres, de valeurs MOE calculées sur base d'un hypothétique « worst-case scenario » d'exposition alimentaire humaine, dans lequel la RPA de 0,3 µg/kg était considérée comme une valeur d'occurrence de chloramphénicol dans les aliments (EFSA, 2014).

De ce point de vue, on peut juger acceptable de définir une limite d'action pour les cancérogènes génotoxiques en se basant sur l'approche MOE. On pourrait toutefois envisager de reformuler la question comme suit : « Quel est l'impact de la limite d'action proposée sur la MOE ? » (c.-à-d. d'évaluer l'impact sur les risques de différentes limites maximales dans les denrées alimentaires pour une même substance chimique) plutôt que d'aborder la question du point de vue où « une limite d'action découle de l'approche MOE ».

L'approche MOE permet d'établir une relation entre une dose et un effet (pour des composés avec seuil) ou entre une dose et une probabilité d'effet (pour des composés sans seuil) pour les substances sans HBGV, y compris les cancérogènes génotoxiques. Ainsi, bien que la MOE ne quantifie pas le risque d'exposition à une substance, en particulier dans le cas des substances à effet sans seuil, l'approche MOE peut être utilisée pour calculer un apport 'peu préoccupant' – comparable à la DVS (voir 4.1.4) – à utiliser pour établir une EAC (éq. 4) qui peut servir de base pour une limite d'action.

$$\begin{aligned} \text{apport 'peu préoccupant'} &= \frac{\text{point de référence dose-réponse}}{\text{MOE}_{\text{UF}}} \\ &\downarrow \\ \text{concentration acceptable estimée (EAC)} &= \frac{\text{apport 'peu préoccupant'}}{\text{consommation à centile 97,5}} \end{aligned} \quad (\text{éq. 4})$$

Il convient de reconnaître que, pour tout cancérigène génotoxique, un risque cancérigène est possible suite à n'importe quelle exposition, bien que ce risque puisse être minime. Une limite d'action pour les cancérigènes génotoxiques (sans seuil) n'indique qu'une « faible préoccupation » pour la santé publique ou une « faible probabilité d'incidence accrue », et non qu'il n'y a « aucun risque appréciable ». En l'absence de données toxicologiques et donc de PR, l'approche TTC pourrait être considérée comme une alternative à l'approche MOE pour dériver une EAC, à condition de garder aussi dans ce cas à l'esprit qu'il s'agit d'un seuil de faible préoccupation.

4.2.2. 'Reference Points for Action' pour les substances pharmacologiquement actives non autorisées

Une limite d'action pourrait également être établie selon l'approche proposée pour l'établissement de valeurs de référence ('Reference Points for Action' ou RPA) pour les substances pharmacologiquement actives non autorisées (EFSA, 2018a). Les RPA sont basées sur la plus faible concentration de résidus raisonnablement possible pouvant être déterminée sans équivoque par des laboratoires de contrôle officiels, c'est-à-dire la limite de décision ($CC\alpha$) la plus basse qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre. L'approche par étapes proposée applique des valeurs de dépistage toxicologique ('toxicological screening value' ou TSV) basées sur le potentiel génotoxique, l'activité pharmacologique et d'autres effets de la substance, dans le but de vérifier si la $CC\alpha$ est suffisamment basse pour protéger correctement les consommateurs. L'exposition alimentaire la plus élevée correspondant à la $CC\alpha$ la plus basse raisonnablement possible pour la substance doit être estimée et comparée à la TSV. Lorsqu'elle est égale ou inférieure à la TSV, la $CC\alpha$ la plus basse raisonnablement possible peut être acceptée comme RPA. Si elle est supérieure, la sensibilité de la méthode d'analyse doit être améliorée.

La limite d'action à dériver pour les cancérigènes génotoxiques correspondrait alors à la $CC\alpha$ la plus basse raisonnablement possible et la TSV à la $BMDL_{10}$ divisée par la MOE_{UF} . Cette approche suivie pour la détermination des RPA pour les substances pharmacologiquement actives non autorisées, correspond davantage au raisonnement selon lequel le principe ALARA demeure le principe prépondérant, même lorsque la DVS ou l'EAC suggère qu'il est peu probable qu'il y ait un risque pour la santé publique.

4.2.3. Niveau de risque acceptable

L'acceptabilité ou la tolérabilité du risque dépend de données scientifiques et de facteurs sociaux, économiques et politiques (IPCS, 2004). On pourrait déduire, par analogie avec les concepts de DJA et de DJT, que le niveau de risque « acceptable » fait en principe référence aux substances chimiques délibérément ajoutées aux aliments (par ex. additifs alimentaires, pesticides) et le niveau de risque « tolérable » aux contaminants ou impuretés chimiques. Toutefois, aucune définition distinctive claire n'a pu être trouvée. Bien que le choix d'un seuil constitue une décision de gestion des risques, le SciCom souhaite en profiter pour souligner cette question puisque cela détermine la dose « tolérable » d'un cancérigène et, par conséquent, le choix d'une limite d'action appropriée.

Les différents pays et institutions peuvent prendre des décisions différentes en matière de gestion des risques en fonction de leur perception du risque jugé acceptable par la société. La DJA et la DJT, qui tiennent généralement compte d'un UF composite de 100 lorsqu'elles sont basées sur des études animales, ont été acceptées par les institutions internationales et les pays en tant que HBGV (WHO, 2009).

Selon l'extrapolation linéaire à faible dose, la MOE_{UF} par défaut de 10 000, fixée par l'EFSA pour les cancérigènes génotoxiques et relative à la dose associée à un taux de cancer de 10 % ($BMDL_{10}$), équivaut à un risque de cancer à vie de 10^{-5} (soit un risque de cancer de 1 sur 100.000 dans la population exposée). De même, une MOE_{UF} de 100, 100.000 et 1.000.000 équivaut respectivement à

un risque de cancer à vie de 10^{-3} , 10^{-6} et 10^{-7} . Bien qu'il n'existe pas de législation européenne fixant le niveau de risque « tolérable » pour les cancérogènes, des niveaux de risque de cancer ont été établis et utilisés dans différents contextes. Sur base de ces expériences, les points de décision concernant le risque de cancer utilisés pour l'exposition à vie de la population globale sont généralement de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-6} (ECHA, 2012).

4.2.4. Incertitudes

Populations sensibles

Le UF de variabilité intra-espèce tient compte de la variabilité potentielle de la réponse dans la population humaine. Cette variabilité peut résulter de différences au niveau du patrimoine génétique, de l'âge, du sexe, du mode de vie ou de l'état de santé. Par conséquent, ce facteur explique les différences générales de réponse entre un individu lambda et une personne sensible de la population. En l'absence de données démontrant une sensibilité particulière des enfants, le UF par défaut de 10 tenant compte de la variabilité intra-espèce devrait être suffisant. Toutefois, si les données montrent que les enfants sont plus sensibles que les adultes, un UF supplémentaire pourrait être envisagé au cas par cas (Anses, 2017).

Les très jeunes enfants (< 16 semaines) sont considérés comme un sous-groupe particulièrement sensible car leurs capacités métaboliques ne sont pas encore complètement développées. La plupart des différences entre nourrissons et adultes sont de nature quantitative, c.-à-d. que les effets peuvent se produire à des doses plus ou moins élevées que chez les adultes. On suppose souvent que le nourrisson est généralement plus sensible que l'adulte, mais ce n'est pas nécessairement toujours le cas. La compréhension actuelle de la variabilité toxicodynamique chez les nourrissons est néanmoins insuffisante pour faire des prédictions quantitatives et qualitatives générales des effets néfastes chez les nourrissons ou pour identifier d'autres UF toxicodynamiques par défaut qui soient appropriés. Des considérations supplémentaires au cas par cas sont nécessaires pour décider s'il existe un problème pour la santé (EFSA, 2017b).

Cette considération relative aux groupes de population sensibles s'applique toutefois à toutes les limites d'action, qu'elles soient dérivées d'une HBGV ou basées sur l'approche MOE.

Dose-réponse & pouvoir toxique

Une EAC dérivée de la MOE se base sur un apport « peu préoccupant » calculé à partir du rapport entre un PR de la relation dose-réponse (de préférence la BMDL) et la MOE_{UF} (étant le produit du UF) (éq. 4). Il faut toutefois être conscient que des EACs similaires basées sur la MOE pour diverses substances chimiques ne représentent pas nécessairement le même niveau de risque compte tenu des différentes incertitudes dans les données relatives au pouvoir toxique, mais aussi des différences possibles dans la forme de la courbe dose-réponse.

Lorsque le PR est une BMDL, la BMDL modélisée reflète la forme de la courbe dose-réponse. Néanmoins, l'application d'une autre méthode statistique pour l'établissement d'une BMDL pourrait donner lieu à d'autres seuils basés sur le risque (par ex. 3-MCPD ; EFSA, 2018d).

De plus, et comme déjà mentionné au point 4.1.4, l'interprétation de la MOE basée sur un PR chez les animaux de laboratoire sous-entend la confiance que la MOE_{UF} assure une protection adéquate pour l'homme (et l'hypothèse d'une relation linéaire sous le PR). Il est généralement admis que les MOE supérieures à 10.000 pour les cancérogènes génotoxiques indiquent des niveaux d'exposition peu préoccupants, mais il n'existe pas de fondement scientifique solide à cet égard. Cette question a été abordée par Boobis *et al.* (2013a), qui ont examiné les résultats d'études animales à grande échelle sur

les cancérogènes génotoxiques à faibles doses et ont rassemblé des informations sur les facteurs influençant les extrapolations à partir d'études animales aux effets attendus chez l'homme en cas de faibles expositions. Ils ont également comparé des estimations de risques basées sur des données animales et l'approche MOE avec les estimations de l'excès de risque de cancer chez l'homme sur base d'études épidémiologiques menées à la fois sur les cancérogènes connus pour l'homme et sur les produits chimiques dont la cancérogénicité chez l'homme n'est pas prouvée. Les différents éléments de preuve ont révélé une grande incertitude quant à la relation entre la BMD chez les animaux de laboratoire et les concentrations causant une incidence accrue de cancer chez les animaux ou chez l'homme. Très peu d'informations directes étaient disponibles concernant la relation dose-réponse à des expositions pertinentes pour l'homme. Il est donc nécessaire de mieux comprendre le mode ou le mécanisme d'action et ses implications quantitatives pour la relation dose-réponse et l'interprétation de la MOE.

Par souci d'exhaustivité, il convient de mentionner que les incertitudes liées aux données sur le pouvoir toxique et à la forme de la courbe dose-réponse sont également pertinentes pour les limites d'action fixées pour les substances à seuil et déterminées à l'aide d'une HBGV.

Données de consommation

D'autres aspects sont la variabilité et les incertitudes des données de consommation, qui sont propres à chaque pays et dépendent des habitudes de consommation et de la méthodologie utilisée (Barlow *et al.*, 2010). Cette variabilité et ces incertitudes dans les données de consommation sont communes à toutes les EACs et limites d'action et pas seulement à celles qui sont déterminées au moyen de l'approche MOE.

Différents scénarios de consommation peuvent donner lieu à un large éventail d'EACs ou de limites d'action pour une combinaison substance-aliment. Si cela complique toute généralisation concernant les risques pour la santé liés aux limites d'actions dérivées, ces différents scénarios peuvent néanmoins être informatifs pour ce qui est des décisions et de l'établissement des priorités concernant les mesures de gestion des risques (par ex. retrait du marché, rappel, enquête, etc.).

Bien que la définition de « limite d'action » implique la concentration maximale de la substance dans l'aliment en cas de consommation importante (c.-à-d. au 97,5^e centile) (AFSCA, 2019), il est recommandé d'élaborer différents scénarios d'exposition, par exemple pour l'ensemble de la population et pour des groupes spécifiques de la population, selon la substance prise en considération et sa distribution dans le régime alimentaire. Le choix de scénarios d'exposition parmi l'éventail d'estimations fournies est une décision qui doit être prise par le gestionnaire des risques, mais celles-ci devraient être fournies par l'évaluateur des risques avec une description des incertitudes inhérentes pertinentes liées aux différentes estimations (EFSA, 2005).

Risque « inférieur-à-la-durée-de-vie »

Une limite d'action est actuellement définie sur base du risque chronique (voir éq. 1) (AFSCA, 2019). Toutefois, lorsque la limite maximale fixée par la législation ou la LMR est dépassée, une évaluation des risques aigus est généralement effectuée afin de déterminer l'étendue des mesures à prendre (par ex. un rappel de l'aliment). Une brève réflexion est donc menée sur l'évaluation du risque aigu des cancérogènes génotoxiques.

La cancérogénicité est un paramètre qui n'est normalement observé et étudié que dans le cadre d'expérimentations animales à long terme en vue d'établir un PR pouvant être utilisé pour calculer la MOE ou la DVS. En d'autres termes, ces MOE ou DVS sont basées sur un scénario d'exposition quotidienne tout au long de la vie. Des données publiées suggèrent toutefois fortement qu'une

exposition unique ou à court terme peut aussi provoquer la formation de tumeurs dans le cadre d'expérimentations animales (Bos *et al.*, 2004 ; Bos & van Raaij, 2002).

Dans les années 1980, des modèles statistiques ont été mis au point afin de simuler et de comparer les risques liés à l'exposition chronique versus l'exposition de courte durée aux cancérrogènes. Ces modèles suggèrent une certaine variabilité de l'excès de risque de cancer lorsqu'on compare de longues durées et de courtes durées d'exposition avec une même dose cumulative. Cette variabilité a été quantifiée et le concept d'une « dose-rate correction factor » ou DRCF a été mis au point dans le but de corriger (ou de réduire) l'exposition acceptable afin de tenir compte de cette variabilité. Le DRCF est le facteur par lequel l'incidence d'une tumeur causée par une dose spécifique d'un cancérogène chimique à faibles doses sur le long terme doit être multipliée afin de calculer l'incidence de la tumeur à fortes doses sur le court terme. Il est suggéré d'envisager un DRCF de l'ordre de 1 (c.-à-d. aucun ajustement n'est nécessaire) à 7 pour les évaluations des risques de cancer impliquant des expositions inférieures à la durée de vie et/ou intermittentes, mais il n'existe actuellement aucune directive convenue quant à l'ampleur du DRCF et aux conditions dans lesquelles il devrait être appliqué (Felter *et al.*, 2011 ; Bos & van Raaij, 2002 ; Verhagen *et al.*, 1994).

Bos *et al.* (2004) ont proposé un arbre de décision catégorique basé sur la DVS « standard » pour le risque cancérogène supplémentaire de $1:10^6$ après une exposition pendant toute la durée de vie, en supposant une relation linéaire entre l'incidence des tumeurs et la dose cumulative. Pour des raisons de simplicité, la durée de vie humaine a été fixée à 25.000 jours (ce qui correspond à 68,5 ans). Dans l'arbre de décision, une distinction est faite entre les situations spécifiques où l'exposition peut être clairement limitée à pas plus d'un jour (par ex. en cas de rejet de substances chimiques à la suite d'un accident) et les autres situations où l'exposition peut durer plusieurs jours, par défaut fixée à 10 jours (par ex. en cas de contamination alimentaire). L'extrapolation linéaire d'une DVS à une exposition de 1 à 10 jours a respectivement donné lieu à des doses quotidiennes de $25.000 \times DVS$ ou de $2.500 \times DVS$, expositions auxquelles le risque de cancer est considéré comme acceptable. Si des sous-populations sensibles peuvent être identifiées, un facteur supplémentaire de 10 est appliqué, ce qui donne des doses quotidiennes 10 fois plus faibles (c.-à-d. $2.500 \times DVS$ et $250 \times DVS$ respectivement). Jusqu'à ces niveaux de dose, le risque supplémentaire de cancer à vie est considéré comme négligeable car ces niveaux sont définis pour des sous-populations sensibles. On peut envisager d'appliquer l'arbre de décision proposé aux EACs basées sur la MOE pour déterminer des limites d'action des cancérrogènes génotoxiques, étant donné qu'une DVS obtenue par extrapolation linéaire d'un PR à un niveau estimatif d'exposition humaine correspond à la division du PR par la MOE_{UF} (4.1.4). Bien que cela permette une évaluation pragmatique du risque cancérogène suite à une exposition de courte durée à des cancérrogènes génotoxiques, une validation supplémentaire avec des substances modèles est nécessaire.

Il existe une variété d'études ou de méthodologies disponibles qui traitent des expositions inférieures à la durée de vie (Felter *et al.*, 2011). Il n'existe toutefois pas de cadre commun pour l'évaluation du risque associé à des expositions inférieures à la durée de vie (y compris des expositions à court terme et/ou intermittentes), ce qui pourrait entraîner des incohérences dans les pratiques d'évaluation des risques.

5. Conclusions

Étant donné que les substances connues pour être à la fois génotoxiques et cancérrogènes ne peuvent jamais être délibérément ajoutées aux aliments ou utilisées en amont dans la chaîne alimentaire si leurs résidus à la fois génotoxiques et cancérrogènes demeurent présents dans l'aliment final, le présent

avis porte uniquement sur l'applicabilité de l'approche MOE en vue de dériver une limite d'action pour les cancérogènes génotoxiques accidentellement présents dans les aliments (c.-à-d. les contaminants, les impuretés, etc.)

L'approche MOE permet d'établir une relation entre une dose et un effet (pour des composés avec seuil) ou entre une dose et une probabilité d'effet (pour des composés sans seuil) pour les substances sans HBGV. Sur la base de ce principe et du champ d'application de l'approche MOE dans la littérature scientifique, le SciCom estime que d'un point de vue scientifique, l'approche MOE peut être également appliquée pour déterminer des concentrations acceptables estimées (EACs) et des limites d'action des cancérogènes génotoxiques (sans seuil) et non génotoxiques (à seuil).

La détermination de limites d'action d'une EAC basée sur l'approche MOE devrait toutefois être envisagée dans un cadre approprié. Il convient de reconnaître que les EACs respectives sous-entendent une limite supérieure du risque dans le cadre d'une exposition peu préoccupante pour la santé publique et qu'elles ne peuvent être considérées comme des limites de sécurité. Les EACs basées sur l'approche de la MOE sont définies au cas par cas, compte tenu des incertitudes associées aux données toxicologiques sous-jacentes (et exprimées par la MOE_{UF}). Étant donné qu'une substance cancérogène génotoxique peut présenter un risque à toute exposition, idéalement la limite d'action pour un contaminant ou une impureté cancérogène devrait être établie aussi faible que possible (c.-à-d. inférieure à l'EAC).

Pour le Comité scientifique,
Le Président,

Prof. Dr E. Thiry (Sé.)
Bruxelles, le 16/08/2019

Références

- AFSCA (2019). Inventaire des actions et des limites d'action et propositions d'harmonisation dans le cadre des contrôles officiels ; Partie 1 - Limites d'action pour les contaminants chimiques, version 10 (2017/1160/PCCB) (pp. 74). <http://www.favv-afscab.be/publicationsthematiques/inventaire-actions.asp>
- AFSCA (2014). Inventaire des actions et des limites d'action et propositions d'harmonisation dans le cadre des contrôles officiels (pp. 11). <http://www.favv-afscab.be/publicationsthematiques/inventaire-actions.asp>
- Anses (2017.) Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses. Maisons-Alfort, France (pp. 186). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>
- Benford D., Bolger M. P., Carthew P., Coulet M., DiNovi M., Leblanc J.-C., Renwick A.G., Setzer W., Schlatter J., Smith B., Slob W., Williams G. & Wildemann T. (2010). Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. *Food and Chemical Toxicology* 48, S2–S24.
- Boobis A., Rushton L., Idahosa-Taylor E., Hart A., Gosling J.P., Flari V. & Craig P. (2013a). Interpretation of the margin of exposure for genotoxic carcinogens – Final report to the Food Standards Agency, Project Number T01056. 09 August 2013, revised 28 November 2013. <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/T01051%20Final%20Report%20rev%2028%2011%2013.pdf>
- Boobis A., Flari V., Gosling J.P., Hart A., Craig P., Rushton L. & Idahosa-Taylor E. (2013b). Interpretation of the margin of exposure for genotoxic carcinogens – Elicitation of expert knowledge about the form of the dose response curve at human relevant exposures. *Food and Chemical Toxicology* 57, 106–118.
- Bos P.M.J., Baars B.J. & van Raaij M.T.M. (2004). Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens: A pragmatic approach. *Toxicol. Lett.* 151, 43–50.
- Bos P.M.J. & van Raaij M.T.M. (2002). Risk assessment of peak exposures to carcinogenic substances. Report of a workshop (RIVM report 601900003/2002). (pp. 27). <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601900003.pdf>
- Cartus A. & Schrenk D. (2017). Current methods in risk assessment of genotoxic chemicals. *Food and Chemical Toxicology* 106, 574-582
- Claeys W.L., Schmit J.-F., Bragard C., Maghuin-Rogister G., Pussemier L. & Schiffers B. (2011). Exposure of several Belgian consumer groups to pesticide residues through fresh fruit and vegetable consumption. *Food Control* 22, 508-516.
- COC - Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (2012). Guidance: A strategy for the risk assessment of chemical carcinogens. COC/G1 – Version 4, Public Health England, UK. (pp. 17). <https://www.gov.uk/government/publications/a-strategy-for-the-risk-assessment-of-chemical-carcinogens>
- Davis J.A., Gift J.S. & Zhao Q.J. (2011). Introduction to benchmark dose methods and U.S. EPA's benchmark dose software (BMDS) version 2.1.1. *Toxicology and Applied Pharmacology* 254 (2), 181-191.
- Dybing E., O'Brien J., Renwick A.G. & Sanner T. (2008). Risk assessment of dietary exposures to compounds that are genotoxic and carcinogenic - an overview. *Toxicology Letters* 180, 110-117.
- EC DG Health & Consumer Protection (2009). Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) & Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR): Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances (pp. 47). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_113.pdf

ECHA/RAC-SCOEL Joint Task Force (2017). Joint Task Force ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) on Scientific aspects and methodologies related to the exposure of chemicals at the workplace (Task 2) (pp. 20). https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/jtf_opinion_task_2_en.pdf/db8a9a3a-4aa7-601b-bb53-81a5eef93145

ECHA - European Chemicals Agency (2013). Services to support the assessment of remaining cancer risks related to the use of chromium- and arsenic-containing substances in Applications for Authorisation (ECHA/2011/01–SR-11). Helsinki, Finland (pp. 70).

ECHA – European Chemicals Agency (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health (version 2.1; ECHA-2010-G-19-EN). Helsinki, Finland (pp. 195). https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf

EFSA (2019). Technical report: Risk evaluation of chemical contaminants in food in the context of RASFF notifications: Rapid Assessment of Contaminant Exposure tool (RACE) (pp. 108). EFSA Supporting publication 2019:EN-1625. <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1625>

EFSA (2018a). Update: methodological principles and scientific methods to be taken into account when establishing Reference Points for Action (RPAs) for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin. EFSA Journal 16(7):5332.

EFSA (2018b). Risks to human and animal health related to the presence of moniliformin in food and feed. EFSA Journal 16(3):5082.

EFSA (2018c). Effect on public health of a possible increase of the maximum level for 'aflatoxin total' from 4 to 10 µg/kg in peanuts and processed products thereof, intended for direct human consumption or use as an ingredient in foodstuffs. EFSA Journal 16(2):5175.

EFSA (2018d). Update of the risk assessment on 3-monochloropropanediol and its fatty acid esters. EFSA Journal 16(1):5083. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5083>

EFSA (2017a). Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 2017;15(1):4658 (pp. 41).

EFSA (2017b). Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age. EFSA Journal 15(5):4849. (pp. 58).

EFSA (2016). Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA supporting publication 2016: EN-1006. (50 pp.)

EFSA (2015a). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. EFSA Journal 13(2):4002

EFSA (2014). Scientific Opinion on Chloramphenicol in food and feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal 12(11):3907.

EFSA (2012a). Scientific Opinion. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA Journal 10(3):2579. (32 pp.)

EFSA (2012b). Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). EFSA Journal 2012;10(7):2750. (103 pp.).

EFSA (2012c). Scientific Opinion. Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. EFSA Journal 2012;10(3):2578. (p. 5).

- EFSA (2011a). Scientific Opinion on Hexabromocyclododecanes (HBCDDs) in Food. EFSA Journal 9(7):2296.
- EFSA (2011b). Scientific Opinion on Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Food. EFSA Journal 9(5):2156.
- EFSA (2009a). Toxicological evaluation of benzophenone. Scientific Opinion of the Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF). The EFSA Journal (2009) 1104, 1-30
- EFSA (2009b). Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 2009;7(6):1150 (pp. 72).
- EFSA (2006). EFSA meeting summary report: EFSA/WHO International Conference with support of ILSI Europe on risk assessment of compounds that are both genotoxic and carcinogenic. 16 -18 November 2005, Brussels (pp. 290)
- EFSA (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. The EFSA Journal 282, 1-31 (pp. 33).
- Hernández L.G., van Steeg H., Luijten M. & van Benthem J. (2009). Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. Mutat. Res. 682(2-3), 94-109.
- IPCS - International Programme on Chemical Safety (2004). IPCS Risk Assessment Terminology. Part 1: IPCS/OECD Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment, Part 2: IPCS Glossary of Key Exposure Assessment Terminology. World Health Organization (WHO), Geneva. (pp. 122).
<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>
- IPCS - International Programme on Chemical Safety (1994). Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits (Environmental health criteria ; 170). World Health Organization, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>
- Mulot J.U., Solal C., Bonvallot N., Zmirou D. (2006) Méthodes de construction de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques cancérigènes. Environnement Risques et Santé 5(3), 181-189.
- O'Brien J., Renwick A., Constable A., Dybing E., Müller D., Schlatter J., Slob W., Tueting W., van Benthem J., Williams G. & Wolfreys A. (2006). Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. Food and Chemical Toxicology 44, 1613-1635.
- SciCom (2008). Advies 26-2008: Carcinogene en/of genotoxische risico's in levensmiddelen: inleiding. <http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/>
- US EPA (2005). Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001F. US EPA, Washington DC. (pp. 166).
- US EPA (1993). Reference Dose (RfD): Description and Use in Health Risk Assessments. Background Document 1A. March 15, 1993. <https://www.epa.gov/iris/reference-dose-rfd-description-and-use-health-risk-assessments>
- Verhagen H., Feron V.J. & van Vliet P.W. (1996) Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens: summary of a report. Human and Ecological Risk Assessment 2(2), 275-276.
- WHO (2009). World Health Organization & Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (Environmental Health Criteria 239). Geneva: World Health Organization. (pp. 137). <http://www.who.int/iris/handle/10665/43940>

Présentation du Comité scientifique institué auprès de l'AFSCA

Le Comité scientifique est un organe consultatif institué auprès de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA) qui rend des **avis scientifiques indépendants** en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre compétent pour la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu administrativement et scientifiquement par la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques de l'Agence alimentaire.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans les domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ceux-ci doivent être en mesure de travailler indépendamment et impartialement. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique qui est pris en consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes sur le sujet.

Les avis du Comité scientifique peuvent contenir des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties concernées. Le suivi des recommandations pour la politique est la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions relatives à un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique: Secretariat.SciCom@afsca.be

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants:

S. Bertrand *, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau **

* membre jusque mars 2018

** membre jusque juin 2018

Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé.

Remerciement

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis.

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé de:

| | |
|----------------------------------|--|
| Membres du Comité scientifique : | P. Hoet (rapporteur), B. De Meulenaer, S. De Saeger, M.-L. Scippo |
| Experts externes: | C. Matthys (UZLeuven), L. Pussemier, A. Rajkovic (UGent), C. Vleminckx (Sciensano) |
| Gestionnaire du dossier: | W. Claeys |

Les activités du groupe de travail ont été suivies par les membres de l'administration suivants (comme observateurs): E. Moons et V. Vromman (DG Politique de Contrôle, AFSCA)

Cadre juridique

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 8 juin 2017.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données deviennent disponibles après la publication de cette version.

Annexe 1. Abréviations & Définitions

| | |
|-----------------|--|
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| AFSCA | Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire |
| ALARA | 'as low as reasonably achievable' - niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre (EC DG Health & Consumer Protection, 2009) |
| approche MOE | approche utilisée dans l'évaluation des risques pour étudier les préoccupations liées à la sécurité qui découlent de la présence d'une substance potentiellement toxique dans des aliments destinés à l'alimentation humaine ou animale, et qui est basée sur une comparaison entre la MOE et un MOE _{UF} « théorique » |
| BMD | 'benchmark dose'; dose produisant un effet mesurable correspondant à un niveau de réponse par rapport à un groupe témoin. La BMD ₀₁ ou la BMD ₁₀ correspond à la dose minimale d'une substance qui entraîne un risque sanitaire clair mais de faible intensité, correspondant à une modification de l'ordre de 1 à 10 %, respectivement, d'un effet toxique spécifique, tel que l'induction d'un cancer, par rapport au contrôle (EFSA, 2005; EFSA Glossary ⁶) |
| BMDL | 'benchmark dose 95% lower confidence limit'; limite inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD (EFSA, 2005) |
| BMR | 'benchmark' réponse ; réponse faible mais mesurable à la BMD, généralement choisie avec une incidence de 5 ou 10% supérieure à celle du contrôle (EFSA, 2005) |
| cancérogène | substance chimique ou mélange de substances chimiques qui provoque le cancer ou augmente son incidence (US EPA, 2005) |
| cancérogénicité | propriété cancérogène d'une substance lorsqu'un animal ou un être humain y est exposé (EFSA Glossary ⁶) |
| CC α | Dans le cas des substances pharmacologiquement actives non autorisées, la CC α correspond à la plus faible concentration de résidus qu'il est raisonnablement possible d'atteindre et pouvant être déterminée sans équivoque par les laboratoires officiels de contrôle (EFSA, 2018a), qui correspond à la limite de décision à partir de laquelle il est permis de conclure avec une probabilité d'erreur α qu'un échantillon est non conforme (Décision 2002/657/CE de la Commission) ⁷ |
| DJA | dose journalière admissible; estimation de la quantité d'une substance présente dans les aliments ou dans l'eau potable (généralement exprimée en mg/kg de poids corporel) qui peut être consommée au cours d'une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé. La DJA s'applique aux substances chimiques telles que les additifs alimentaires, les résidus de pesticides et les médicaments vétérinaires (IPCS, 2004 ; EFSA Glossary ⁶) |
| DJT | dose journalière tolérable ; estimation de la quantité d'une substance présente dans les aliments ou dans l'eau potable (habituellement exprimée en mg/kg de poids corporel) n'ayant pas été ajoutée délibérément (par ex. contaminants) et pouvant être consommée au cours d'une vie sans présenter de risque appréciable pour la santé (EFSA Glossary ⁶) |
| DRCF | 'dose-rate correction factor'; facteur par lequel l'incidence d'une tumeur causée par une dose spécifique d'un cancérogène chimique à faibles doses sur |

⁶ <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary-taxonomy-terms>, consulté en juin 2019

⁷ Décision de la Commission du 12 août 2002 portant modalités d'application de la directive 96/23/CE du Conseil en ce qui concerne les performances des méthodes d'analyse et l'interprétation des résultats

| | |
|-------------------|---|
| | le long terme doit être multipliée afin de calculer l'incidence de la tumeur à fortes doses sur le court terme (Bos <i>et al.</i> , 2004) |
| DVS | dose virtuellement sûre ; peut être déterminée pour les cancérogènes dont on suppose qu'ils ont un effet sans seuil. Des doses virtuellement sûres sont calculées en vue de représenter le niveau d'exposition à ces agents cancérogènes auquel on ne s'attend pas à un risque de cancer supérieur au niveau accepté par les gestionnaires de risques (et la société) (Boobis <i>et al.</i> , 2013b; Bos <i>et al.</i> , 2004). |
| EAC | 'estimated acceptable concentration' – concentration acceptable estimée; une limite de concentration basée sur le risque qui correspond à la concentration d'une substance que l'aliment peut contenir sans que l'exposition à la substance via l'aliment n'entraîne un risque appréciable ou une préoccupation pour la santé publique. L'EAC peut servir de base au gestionnaire des risques pour établir une limite d'action. |
| ECHA | 'European Chemicals Agency' - Agence européenne des produits chimiques ; |
| effet néfaste | changement sur le plan de la santé, de la croissance, du comportement ou du développement d'un organisme qui influe de façon défavorable sur sa survie ou sa capacité à se développer (EFSA Glossary ⁶) |
| EFSA | 'European Food Safety Authority' - Autorité européenne de Sécurité des Aliments |
| génotoxicité | désigne la capacité d'une substance à endommager l'ADN dans les cellules (voir aussi « mutagénicité ») (EFSA Glossary ⁶) |
| HBGV | 'health-based guidance value' - valeur indicative pour la santé ; conseils portant sur l'apport sûr de substances qui tient compte des dernières données disponibles en matière de sécurité, des incertitudes concernant ces données et de la durée probable de consommation (EFSA Glossary ⁶) |
| limite d'action | valeur établie par la DG Politique de contrôle de l'AFSCA et validée par le SciCom de l'AFSCA lorsqu'aucune norme officielle ou limite maximale n'est disponible, et qui – en cas de dépassement – appelle une action (AFSCA, 2019) |
| LMR | limite maximale de résidus ; quantité maximale de résidus de pesticides autorisée dans les aliments destinés à l'alimentation humaine ou animale, exprimée en mg/kg (EFSA Glossary ⁶) |
| LOAEL | 'lowest observed adverse effect level' ; la dose la plus faible d'une substance à laquelle un effet néfaste a été observé dans une population qui y a été exposée (EFSA Glossary ⁶) |
| MoA | 'mode of action' ; séquence spécifique d'événements expliquant comment une substance cause un effet toxique (EFSA Glossary ⁶) |
| MOE | 'margin of exposure'; le rapport entre un point défini sur la courbe dose-réponse pour l'effet critique, de préférence la BMDL ₁₀ , et la dose ou concentration d'exposition théorique, prédite ou estimée (EFSA, 2005) |
| MOE _{UF} | MOE « théorique » ; produit de facteurs d'incertitude tenant compte des différences entre les données expérimentales et la situation humaine, de la nature du processus cancérogène et du type de PR sélectionné auquel la MOE (calculée) est comparée afin d'évaluer si l'exposition est préoccupante pour la santé publique (basé sur EFSA, 2005) |
| MON | moniliformine (c.-à-d. une mycotoxine) |
| mutagénicité | la capacité de provoquer des modifications permanentes, généralement négatives, sur un organisme et sur toute progéniture en modifiant la structure de son ADN (EFSA Glossary ⁶). Ces modifications peuvent impliquer un gène unique ou un segment de gène, un bloc de gènes ou un ou plusieurs chromosomes entiers. La modification génétique est appelée « mutation » et |

| | |
|-------------------|---|
| | l'agent responsable de celle-ci est un « mutagène ». La génotoxicité est semblable à la mutagénicité, si ce n'est que les effets génotoxiques ne sont pas nécessairement toujours associés aux mutations. Tous les mutagènes sont génotoxiques, mais toutes les substances génotoxiques ne sont pas mutagènes. |
| NOAEL | 'no observed adverse effect level'; la dose ou quantité maximale d'une substance qui n'induit aucun effet néfaste détectable dans une population qui y est exposée (EFSA Glossary ⁶) |
| PR | point de référence ou dose de référence (équivalent au terme 'Point of Departure' ou PoD), utilisé entre autres par l'US EPA (Environmental Protection Agency) ; point défini sur la courbe dose-réponse de l'effet néfaste |
| RACE | 'Rapid Assessment of Contaminant Exposure'; application web développée pour la caractérisation rapide du risque aigu ou chronique de substances dans des (catégories de) denrées alimentaires dans le contexte des notifications RASFF (EFSA, 2019) |
| RASFF | 'Rapid Alert System for Food and Feed'; système permettant aux États membres de l'Union européenne et à la Commission européenne d'échanger rapidement des informations et de coordonner leurs réponses aux menaces pour la santé dues aux denrées alimentaires ou aux aliments pour animaux (https://ec.europa.eu/food/safety/rasff_en) |
| risque acceptable | un terme de gestion des risques ; l'acceptabilité du risque dépend de données scientifiques, les facteurs sociaux, économiques et politiques, et la perception les avantages découlant de l'exposition à un agent (IPCS, 2004) |
| RPA | 'reference point for action'; peut être établie pour les substances pharmacologiquement actives non autorisées lorsqu'il est jugé nécessaire de garantir le fonctionnement des contrôles pour les denrées alimentaires d'origine animale (Règlement (CE) n° 470/2009 ⁸). La RPA est basée sur la plus faible concentration de résidus qui puisse être déterminée sans équivoque dans les aliments par les laboratoires de contrôle officiels (EFSA, 2018a). |
| SciCom | Comité scientifique de l'AFSCA |
| SCOEL | 'Scientific Committee on Occupational Exposure Limits' - Comité scientifique européen en matière de limites d'exposition professionnelle |
| T25 | dose chronique (mg/kg pc par jour) provoquant 25% des tumeurs animales sur un site tissulaire spécifique, après correction spécifique de l'incidence spontanée au cours de la durée de vie standard de cette espèce (Dybing <i>et al.</i> , 2008) |
| Toxicocinétique | processus par lesquels des substances potentiellement toxiques sont absorbées par l'organisme, la biotransformation qu'elles subissent, la distribution des substances et de leurs métabolites dans les tissus, et leur élimination de l'organisme (EFSA Glossary ⁶). Les quantités et les concentrations des substances et de leurs métabolites sont étudiées. Ce terme a essentiellement la même signification que la pharmacocinétique, mais cette dernière devrait être limitée à l'étude des substances pharmaceutiques. |
| Toxicodynamique | processus par lesquels les substances chimiques interagissent avec les sites cibles, et les réactions subséquentes conduisant à des effets néfastes (EFSA Glossary ⁶) |

⁸ Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil.

| | |
|--------|--|
| TSV | 'toxicological screening value' ; valeur de dépistage toxicologique basée sur le potentiel génotoxique, l'activité pharmacologique et les autres effets de la substance et utilisées dans le contexte de l'établissement des RPA pour les substances pharmacologiquement actives non autorisées (EFSA, 2018a) |
| TTC | 'threshold of toxicological concern'; outil pratique qui fournit des limites conservatrices de l'exposition en l'absence de données toxicologiques spécifiques suffisantes sur un composé chimique. Il s'agit d'une approche scientifique permettant d'établir des priorités dans l'évaluation des substances chimiques induisant de faibles niveaux d'exposition, et qui requièrent davantage de données que les substances dont on peut présumer qu'elles ne présentent aucun risque appréciable pour la santé humaine (EFSA, 2016 ; EFSA Glossary ⁶). |
| UF | 'uncertainty factor' - facteur d'incertitude; utilisé pour prendre en compte les différences entre les données expérimentales et la situation humaine, tout en tenant compte des incertitudes dans la procédure d'extrapolation |
| US EPA | 'Environmental Protection Agency' des Etats-Unis |