



**COMITÉ SCIENTIFIQUE DE
L'AGENCE FÉDÉRALE POUR LA SÉCURITÉ
DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE**

AVIS 26-2008

Objet : Risques cancérigènes et/ou génotoxiques dans les denrées alimentaires : *introduction* (dossier Sci Com 2007/09 : auto-saisine).

Avis validé par le Comité scientifique en date du 10 octobre 2008.

Résumé

Le Comité scientifique a ouvert sur initiative propre un dossier concernant les risques cancérigènes et/ou génotoxiques dans l'alimentation. Dans ce premier avis, un exposé du problème et les concepts de relation dose-réponse, de 'margin of exposure' (MOE), de 'threshold of toxicological concern' (TTC) et de 'as low as reasonable achievable' (ALARA) avec lesquels les risques cancérigènes et/ou génotoxiques peuvent être évalués, sont présentés. Lorsqu'un avis est rendu aux gestionnaires du risque, ces concepts doivent être accompagnés d'une opinion d'experts et recevoir l'encadrement nécessaire.

En annexe de l'avis, un aperçu des substances cancérigènes et/ou génotoxiques pertinentes dans l'alimentation est présenté, y compris les contaminants liés aux processus, les contaminants environnementaux, les résidus des pesticides et des substances pharmaceutiques, les contaminants naturellement présents et les résidus de la migration à partir des matériaux de contact.

Summary

Advice 26-2008 of the Scientific Committee of the FASFC on carcinogenic and/or genotoxic risks in food: introduction

The Scientific Committee started a self tasking study on carcinogenic and/or genotoxic risks in food. In this first advice, the topic is introduced and the concepts dose-response, 'margin of exposure' (MOE), 'threshold of toxicological concern' (TTC) and 'as low as reasonable achievable' (ALARA), with which carcinogenic and/or genotoxic risks can be assessed, are presented. When advice is given to risk managers, these concepts need to be viewed in the right framework and to be accompanied by expert opinion.

In annex of the advice an overview of relevant carcinogenic and/or genotoxic substances in food is presented including process and environmental contaminants, residues of pesticides and pharmaceutical substances, naturally occurring contaminants and migration residues of contact materials.

Mots-clés

Carcérogène, génotoxique, chimique, MOE (margin of exposure)

1. Termes de référence

1.1. Objectif

L'objectif principal de ce dossier est de parvenir à un classement des risques cancérigènes et/ou génotoxiques potentiels présentés par les denrées alimentaires. Cette liste permettra de formuler d'éventuelles propositions pour la politique de contrôle, et d'identifier des lacunes dans les données scientifiques. Cet avis est une introduction au sujet et contient une liste globale des substances cancérigènes et/ou génotoxiques présentes dans l'alimentation.

1.2. Définitions

- ADI: L'« Acceptable daily intake » ou « dose journalière acceptable » (DJA) est la quantité d'un composé donné, exprimée en mg/kg de poids corporel, qui peut être ingérée quotidiennement durant une vie entière sans que cela ne génère de problèmes de santé; formule typiquement utilisée pour les additifs alimentaires et les pesticides (par opposition à la dose journalière tolérable (TDI : tolerable daily intake) utilisée pour les contaminants) (AFSCA, 2005a).
- BMDL10: La « benchmark dose » (BMD) est un point de référence standardisé obtenu par modélisation mathématique à partir de données provenant d'expériences sur animaux. La BMD estime la dose induisant une réponse faible mais mesurable (généralement 5 à 10 % d'incidence par rapport au contrôle). La « benchmark dose low level » ou BMDL représente la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la BMD (EFSA, 2005b).¹
- Cancérigène: cancérigène; qui provoque une croissance anormale de certains tissus) (AFSCA, 2005a)
- Génotoxique: qui provoque des dommages au matériel génétique (tant au niveau chromosomique (aneuploïdie, rupture, ...) qu'au niveau de l'ADN) (AFSCA, 2005a).
- NOAEL: Le « No Observed Adverse Effect Level » ou dose sans effet néfaste observable, (exprimé en mg/kg de poids corporel et par jour) est la plus grande concentration ou quantité de substance trouvée par expérience ou observation qui ne provoque pas d'altération néfaste de la morphologie, capacité fonctionnelle, croissance, développement ou durée de vie des organismes cibles dans des conditions définies d'exposition (WHO, 1994).
- Analyse des risques: un processus comportant trois volets interconnectés: l'évaluation des risques, la gestion des risques et la communication des risques. Plus d'explications sont disponibles dans la brochure de l'AFSCA (AFSCA, 2005a).
- T25: dose journalière chronique par kg de poids corporel qui (après une correction pour les incidences spontanées) provoque chez 25 % des animaux expérimentaux, au cours de la durée de vie standard de cette espèce, des tumeurs à un emplacement tissulaire spécifique (Dybing *et al.*, 1997)
- TD₅₀: La « dose toxique » ou TD₅₀ est comparable à la 'dose létale' ou LD₅₀ et est la dose qui provoque un effet toxique chez 50 % des animaux d'expérience (plus spécifique: la dose journalière chronique par kg de poids corporel qui quand administrée pendant la durée de vie standard de l'espèce réduit de moitié la probabilité de rester indemne de tumeur) (EFSA, 2005b).²

Considérant les discussions menées lors des réunions de groupe de travail des 13 avril 2007, 14 juin 2007, 8 octobre 2007 et 18 mars 2008 et pendant la séance plénière du 10 octobre 2008;

le Comité scientifique émet l'avis suivant :

¹ Un programme pour la détermination de la BMD est disponible gratuitement sur le site de U.S. EPA ('U.S. Environmental Protection Agency') (<http://www.epa.gov/NCEA/bmds/index.html>).

² Des valeurs TD₅₀ pour un nombre des substances chimiques sont données dans le 'Carcinogenic Potency Database' (<http://potency.berkeley.edu/index.html>).

2. Introduction

Ce dossier concerne un dossier ouvert sur initiative propre du Comité scientifique qui a pour thème la problématique des risques cancérogènes et/ou génotoxiques de l'alimentation. Vu l'ampleur de cette question, ce dossier se limite essentiellement aux substances chimiques présentes dans l'alimentation humaine (les aliments pour animaux ne sont pris en considération que lorsqu'un transfert est possible à l'homme, comme p.ex. pour les mycotoxines dans les aliments pour animaux, les dioxines dans le poisson, ...).

Le présent avis comprend principalement une introduction à la problématique. Une liste des substances cancérogènes et/ou génotoxiques pertinentes présentes dans l'alimentation est donnée en annexe de cet avis. Le but est de parvenir, dans un second temps, à un classement sur base duquel des recommandations pour le programme de contrôle de l'Agence pourraient éventuellement être formulées et d'identifier des lacunes dans les connaissances scientifiques disponibles. Cette liste peut également être utile comme source d'information pour les opérateurs dans le cadre de leurs études HACCP ('Hazard Analysis of Critical Control Points').

3. Analyse des risques des substances cancérogènes et/ou génotoxiques dans l'alimentation

Des substances cancérogènes/génotoxiques peuvent se trouver dans des denrées alimentaires à l'état naturel (p.ex. éthylcarbamate), sous forme de toxine fongique (p.ex. aflatoxine) ou comme contaminant environnemental (p.ex. dioxines), ou bien se former pendant les processus de fabrication tels la cuisson (p.ex. acrylamide, amines hétérocycliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques).

Les substances qui sont ajoutées intentionnellement aux denrées alimentaires, directement (ex. additifs) ou indirectement (p.ex. résidus d'auxiliaires technologiques, pesticides, médicaments vétérinaires ou matériaux de contact) sont évaluées avant leur mise sur le marché quant à leur caractère génotoxique et cancérogène.

3.1. Liste des substances cancérogènes et/ou génotoxiques pertinentes dans l'alimentation

Sur base de la classification de l'IARC³, une première liste (non-exhaustive) des substances chimiques cancérogènes (génotoxiques) pouvant se trouver dans les denrées alimentaires a été établie. En plus des composés repris dans le groupe 1 (cancérogènes pour l'homme), le groupe 2a (probablement cancérogènes pour l'homme) et le groupe 2b (potentiellement cancérogènes pour l'homme) de l'IARC, la liste comprend plusieurs composés pertinents supplémentaires. Cette liste est reprise en **annexe**.

La liste a été subdivisée en 5 groupes, à savoir :

1. les contaminants liés aux processus (composés qui se forment lors des opérations de traitement ou de transformation des denrées alimentaires, comme p.ex. le chauffage, la pyrolyse, ...)
2. les contaminants environnementaux (composés qui se retrouvent dans l'environnement et ensuite dans la chaîne alimentaire par exemple en raison d'une activité industrielle historique)
3. les résidus de pesticides et des substances pharmaceutiques (ce groupe comprend essentiellement des pesticides ou des substances pharmaceutiques vétérinaires non autorisés dont des résidus peuvent se trouver en tant que contaminants environnementaux, sur des produits importés ou contaminés par un usage accidentel ou non-autorisé)

³ International Agency for Research on Cancer; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.ph>

4. les contaminants naturellement présents (composés présents par nature dans les végétaux ou composés qui sont formés par des micro-organismes tels que des moisissures, des cyanobactéries, ...)
5. les résidus de la migration des matériaux de contact (contamination des aliments par migration de substances p.ex. à partir des matériaux d'emballage vers les denrées alimentaires).

Outre leur statut selon le classement IARC, la liste récapitulative comprend aussi les valeurs attribuées par l'AFSCA, dans le cadre de la programmation des contrôles, relatives à la gravité des effets néfastes pour la sécurité alimentaire et/ou pour la production animale et végétale, liées à la présence de certains paramètres dans l'alimentation. La méthode de travail, les critères de cotation et les résultats de l'évaluation de ces valeurs réalisées par le Comité scientifique sont repris dans l'avis Sci Com 40-2005 (+ amendement) (AFSCA, 2005b).

Dans la liste des pesticides, en plus du classement IARC, la classification UE a été reprise.⁴ Dans cette classification, une distinction est faite, pour les composés cancérogènes, entre la catégorie 1 (carcinogène pour l'homme, sur base de données épidémiologiques), la catégorie 2 (probablement cancérogène pour l'homme – cancérogène pour les animaux, sur base d'expérimentations animales) et la catégorie 3 (potentiellement cancérogène – données insuffisantes). Les composés de la catégorie 3 se voient attribuer la phrase 'R40, effet cancérogène suspecté – preuves insuffisantes' (ou 'R49, peut provoquer le cancer par inhalation'). (Dans le tableau, on trouve aussi la phrase R46, qui signifie 'peut provoquer des altérations génétiques héréditaires'.)

3.2. Classification des substances cancérogènes et/ou génotoxiques

Il existe des approches différentes pour évaluer le risque des substances cancérogènes (génotoxiques) en fonction du nombre de données disponibles. Un nombre suffisant de données est nécessaire pour la détermination de la relation dose-réponse et le 'margin of exposure' (MOE). Quand ce n'est pas le cas, il est parfois opté pour le 'threshold of toxicological concern' (TTC).

3.2.1. Extrapolation de données dose-réponse

La relation dose-réponse peut être définie comme la relation entre l'ampleur de l'exposition (dose) à un agent chimique, biologique ou physique, et la gravité et/ou la fréquence des effets associés sur la santé (réponse) (AFSCA, 2005a).

La détermination de la relation dose-réponse d'une substance cancérogène (génotoxique) est très compliquée. La relation dose-réponse ne dépend pas seulement de la dose à laquelle une personne est exposée, mais aussi de la durée de l'exposition, du véhicule utilisé (p.ex. huile ou glycérol) et de la façon dont la substance pénètre dans le corps (via la peau, les poumons, par voie orale ou intraveineuse). L'effet, ou la réponse, est déterminé au moyen d'expériences à grande échelle sur des animaux. Le risque pour l'homme lié au composé peut s'obtenir numériquement en calculant la moyenne des données dose-réponse des expériences sur animaux et en les extrapolant, soit par extrapolation de la TD₅₀, de la TD₂₅ ou de la BMDL₁₀ à des doses ou concentrations plus faibles.

Le modèle mathématique utilisé pour déduire un point de référence pour l'extrapolation (comme une BMDL₁₀ ou une T₂₅) n'a guère d'influence sur l'estimation numérique du risque. L'estimation numérique du risque est toutefois fortement influencée par le modèle mathématique qui est sélectionné pour l'extrapolation à des doses pertinentes pour l'homme (Barlow *et al.*, 2006). L'extrapolation linéaire d'un point de référence est une méthode utilisée de façon habituelle, parce qu'il est généralement supposé qu'elle résulte en la limite supérieure du risque. (L'extrapolation linéaire de la T₂₅ ou de la BMDL₁₀ à un risque de 1 sur un million, par ex., est équivalente à la division de la T₂₅ par 250.000 et de la BMDL₁₀ par 100.000.) L'output est toutefois plutôt une limite supérieure du risque pour l'espèce testée

⁴ Commission Directive 2001/59/EC of 6/08/2001 adapting to technical progress for the 28th time Council directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances

et non une estimation mathématique du risque réel pour l'homme (O'Brien *et al.*, 2006). Une extrapolation linéaire couvrant plusieurs ordres de grandeur ne reflète pas les processus biologiques sous-jacents ou la non linéarité potentiellement significative de la relation dose-réponse en dehors du domaine observable.

En cas de faibles concentrations ou doses, la relation dose-réponse pour les composés génotoxiques n'est probablement pas linéaire, notamment parce que l'effet génotoxique potentiel dépend de la vitesse de réparation de l'ADN et de la prolifération cellulaire, laquelle dépend de la concentration. Aussi dans le cas des effets cancérigènes, il y a probablement une non-linéarité en cas de faibles concentrations parce que le développement du cancer est un processus en plusieurs étapes avec différentes modifications génétiques qui peuvent entraîner progressivement l'apparition de tumeurs malignes. Un certain nombre de modèles mathématiques sont décrits dans la littérature pour extrapoler au niveau d'exposition de l'homme, le risque potentiel de cancer venant des données dose-réponse obtenues sur base d'expériences sur animaux. Toutefois, l'estimation du risque qui en résulte dépend du modèle mathématique utilisé. Lorsqu'on utilise les mêmes données dose-réponse avec des modèles différents, les doses calculées liées à de très faibles risques peuvent différer entre elles de plusieurs ordres de grandeur.

Un inconvénient important de l'extrapolation des données dose-réponse est que la valeur numérique théorique obtenue de cette manière est susceptible d'être sujette à une mauvaise interprétation parce qu'elle peut être considérée comme une représentation réaliste du risque proprement dit.

3.2.2. 'Margin of exposure' ou MOE

Le Comité scientifique de l'EFSA conseille l'utilisation de la 'margin of exposure' ou MOE pour représenter le risque lié à des substances cancérigènes (génotoxiques) (EFSA, 2005b). La MOE est le rapport entre un point donné de la courbe dose-réponse et l'exposition. Le niveau de la MOE donne une indication sur l'importance possible du risque; plus grande est la MOE, plus faible est le risque d'exposition au composé en question. Le calcul de la MOE requiert la sélection d'un point de référence adéquat sur la courbe dose-réponse (p.ex. BMD, BMDL10, T25) et une estimation de l'exposition. Des valeurs MOE différentes sont obtenues en fonction du percentile d'exposition ou de la nature du point de référence sur lequel sont basées ces MOE. Pour l'interprétation de la MOE, il faut donner des informations complémentaires sur les incertitudes, les suppositions et les restrictions dans les données utilisées pour le calcul du rapport de la MOE. Les incertitudes dans l'estimation de l'exposition pèsent autant sur la valeur de la MOE que les incertitudes de la relation dose-réponse. Pour l'interprétation de la MOE, il faudrait considérer les différences inter- et intraspécifiques, la nature du processus carcinogène et le point de référence sur la courbe dose-réponse (O'Brien *et al.*, 2006).

Un composé dont la MOE est égale ou supérieure à 10.000, si cette MOE est basée sur la BMDL10 d'essais sur animaux, est considéré comme peu important pour la santé publique et aurait une faible priorité en ce qui concerne les mesures de maîtrise à prendre, bien qu'une telle MOE ne doive pas exclure l'application de mesures destinées à diminuer le risque. Une MOE de 10.000 ou plus n'est toutefois pas considérée comme peu importante s'il y a beaucoup d'incertitudes dans le calcul, si la MOE a été calculée sur base de la T25 ou si le point de référence toxicologique est basé sur des données incomplètes.

Analogue à la MOE, il y a l' 'exposure potency index' (EPI) qui est utilisé par Health Canada dans le cadre du 'Canadian Environmental Protection Act' pour les composés qui sont à la fois génotoxiques et cancérigènes (Health Canada, 1994). L'EPI représente le rapport de l'exposition moyenne de la population sur la dose qui provoque des tumeurs chez 5 % des animaux d'expérience. Des composés dotés d'une valeur EPI égale ou supérieure à 2×10^{-4} sont considérés comme prioritaires, ceux ayant une valeur EPI comprise entre 2×10^{-4} et 2×10^{-6} comme moyennement prioritaires, et ceux dont la valeur EPI est inférieure à 2×10^{-6} comme peu prioritaires. On peut considérer l'EPI comme la réciproque de la MOE, la réciproque de l'EPI correspondant à des valeurs de MOE inférieures à 5000 (haute priorité), entre 5000 et 500.000 (priorité moyenne) et supérieures à 500.000 (faible priorité) (O'Brien *et al.*, 2006).

3.2.3. Exemples d'utilisation de la MOE dans la classification des substances cancérigènes et/ou génotoxiques

Dans le tableau ci-après, un certain nombre de valeurs MOE de la littérature sont présentées. Des valeurs MOE différentes sont obtenues pour l'acrylamide selon les données d'exposition qui ont été utilisées pour le calcul. Les différences observées entre les MOE pour le benzo[a]pyrène sont en grande partie attribuées plutôt à une différence de vingt fois entre les valeurs BMDL10 qu'à des estimations d'exposition différentes. Les calculs d'O'Brien *et al.* (2006) sont basés sur des tumeurs hépatiques chez des rats auxquels du benzo[a]pyrène a été administré, tandis que la valeur BMDL10 du JECFA (2005) a été établie sur base d'une étude de cancérigénicité chez des souris auxquelles un mélange d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) représentatifs de l'alimentation dans du goudron de houille a été administré. Cette comparaison des MOE illustre la dépendance de la valeur MOE vis à vis des données sélectionnées. Pour faire une comparaison valable des MOE à partir de plusieurs études, une qualité équivalente des données et de la méthodologie de l'analyse des données est nécessaire. Toutefois, la MOE ne devrait pas être interprétée sur base de sa valeur exacte, mais plutôt selon sa localisation dans des classes de priorité différentes ('low concern' – 'high concern').

Tableau. 'Margins of exposure' (MOE) pour un certain nombre de substances cancérigènes (génotoxiques) dans l'alimentation

T25 (mg/kg bw/day)	BMDL10 (mg/kg bw/day)	Ingestion (a) (ng/kg bw/day)	MOE		Remarques	Ref.
			T25	BMDL10		
Acrylamide						
0,65	0,31	410	1600	760	exposition moyenne ♂ (Norvège)	(1)
		420	1600	740	exposition moyenne ♀ (Norvège)	(1)
		430	1500	720	exposition moyenne (USA)	(1)
		920	710	340	90P exposition (USA)	(1)
		2310	280	130	90P exposition 2-5 ans (USA)	(1)
		1000 / 4000		200 / 50	exposition moyenne/élevée	(2)
		2 ^e		2000 / 500		(2)
0,3	1000 / 4000		300 / 75	exposition moyenne/élevée	(2)	
Aflatoxine B₁						
0,50 x 10 ⁻³	0,16 x 10 ⁻³	0,25	2000	640	exposition (Suisse)	(1)
		0,3	1700	530	exposition moyenne (Europe)	(1)
		2,0	250	80	exposition moyenne (Extrême-Orient)	(1)
Benzo[a]pyrène						
2,4	2,0	10-15	160000- 240000	130000- 200000	T25: relation dose-réponse non linéaire exposition (Suisse)	(1)
	0,1	4 / 10		25000 / 10000	exposition moyenne/élevée benzo[a]pyrène utilisé comme marqueur de l'exposition pour 13 HAP génotoxiques et cancérigènes ^(b)	(2)
	0,07	3,9 / 6,5		17900 / 10800	exposition moyenne/élevée (P97,5) de benzo[a]pyrène	(5)
	0,17	10,7 / 18,0		15.900 / 9500	exposition moyenne/élevée (P97,5) de PAK2 ^(f)	(5)
	0,34	19,5 / 34,5		17500 / 9900	exposition moyenne/élevée (P97,5) de PAK4 ^(f)	(5)
	0,49	28,8 / 51,3		17000 / 9600	exposition moyenne/élevée (P97,5) de PAK8 ^(f)	(5)
1,3-dichloro-2-propanol						
	3,3	51 / 136		65000 / 24000	exposition moyenne/élevée (y compris petits enfants)	(3)

Diméthylnitrosamine						
0,15	0,06	14	11000	4300	exposition de <i>N</i> -nitrosodiméthylamine et de <i>N</i> -nitrosopyrrolidine (Suisse)	(1)
Éthylcarbamate						
1,0	0,28	20	50000	14000	à l'exclusion des boissons alcoolisées	(1)
		70	14300	4000	y compris vin ^(c)	(1)
0,3	15 / 80	2000	500	140	y compris cognac à base de fruits à noyau ^(c)	(1)
		20000 /		3800	exposition moyenne (alimentation) / élevée (alimentation + boissons alcoolisées)	(2)
0,3	17			18000	à l'exclusion des boissons alcoolisées	(4)
		33-65		5000	y compris boissons alcoolisées	(4)
		558		600	en cas de consommation élevée de cognac et de tequila	(4)
PhIP (phényl imidazopyridine)						
2,0	1,25	4,8 – 7,6	260000-420000	170000-260000	exposition moyenne (USA)	(1)

^(a) exposition estimée via l'alimentation

^(b) Les HAP suivants ont été considérés par le JECFA comme clairement génotoxiques et cancérogènes: benz[*a*]anthracène, benzo[*b*]fluoranthène, benzo[*j*]fluoranthène, benzo[*k*]fluoranthène, benzo[*a*]pyrène, chrysène, dibenzo[*a,h*]anthracène, dibenzo[*a,e*]pyrène, dibenzo[*a,h*]pyrène, dibenzo[*a,l*]pyrène, dibenzo[*a,i*]pyrène, indéno[1,2,3-*cd*]pyrène et 5-méthylchrysène.

^(c) il faut remarquer que les concentrations d'éthylcarbamate dans les boissons alcoolisées, et en particulier dans le cognac, sont actuellement beaucoup plus faibles, de sorte que ces estimations ne reflètent pas l'exposition actuelle.

^(e) Le calcul de la MOE est basé sur une valeur NOEL et non une BMDL10.

^(f) PAK2 = benzo[*a*]pyrène et chrysène; PAK4 = benzo[*a*]pyrène, chrysène, benz[*a*]anthracène et benzo[*b*]fluoranthène; PAK8 = benzo[*a*]pyrène, benz[*a*]anthracène, benzo[*b*]fluoranthène, benzo[*k*]fluoranthène, benzo[*ghi*]perylène, chrysène, dibenz[*a, h*]anthracène et indéno[1,2,3-*cd*]pyrène

(1) O'Brien *et al.* (2006)

(2) JECFA (2005)

(3) JECFA (2006)

(4) EFSA (2007)

(5) EFSA (2008)

Sur base des valeurs MOE dérivées, on pourrait faire un certain classement de ces substances cancérogènes et/ou génotoxiques. Des valeurs MOE élevées sont observées pour le PhIP et le benzo[*a*]pyrène, tandis que les valeurs MOE pour l'aflatoxine B₁ et l'acrylamide sont plus petites de trois ordres de grandeur. Ainsi, dans le cadre de la sécurité alimentaire, l'acrylamide semble, par ex., prioritaire par rapport aux HAP (benzo[*a*]pyrène). Cependant, il faut remarquer que les MOE mentionnées concernent seulement l'exposition par l'alimentation. Pour un certain nombre de substances (p.ex. les PAH, les nitrosamines, ...) il y a aussi d'autres sources d'exposition dont il faut tenir compte si une classification doit être faite dans le cadre de la santé publique.

3.2.4. 'Threshold of toxicological concern' ou TTC

Le 'threshold of toxicological concern' (TTC) est un outil pragmatique pour la détermination du risque, basé sur le principe consistant à fixer un seuil d'exposition pour tous les composés chimiques, en dessous duquel le risque pour la santé publique est peu vraisemblable (Kroes *et al.*, 2004). Le principe TTC étend le concept de la DJA (dose journalière acceptable) pour les produits chimiques en proposant, en l'absence de données toxicologiques, une valeur 'virtuellement sûre' basée sur la toxicité de composés ayant des caractéristiques chimiques structurelles semblables. Un arbre de décision a été conçu comme fil conducteur pour l'application de ce concept. Par le biais d'un certain nombre de questions concernant l'aptitude du concept TTC pour le composé concerné, la présence/absence d'indications structurelles de génotoxicité et la structure du composé, la relation entre un seuil d'exposition et le niveau d'exposition pertinent de l'homme est examinée. L'arbre de décision est uniquement applicable aux composés chimiques avec une structure connue et une faible masse moléculaire (p.ex. pas aux polymères ou aux substances qui peuvent s'accumuler dans le corps comme les dioxines et les métaux lourds) (Barlow, 2005; Kroes *et al.*, 2004).

Les seuils d'exposition proposés ou les valeurs TTC sont 0,15; 1,5; 18; 90; 540 ou 1800 µg/personne par jour. Ainsi dans cette approche une exposition en dessous de 0,15 µg/jour

(ou 0,0025 µg/kg poids corporel par jour) est considérée comme un risque négligeable quand la substance est génotoxique ou quand la structure de la substance indique un effet potentiellement génotoxique, et quand la substance n'appartient pas au groupe des structures qui ont été identifiées comme les substances cancérigènes et génotoxiques les plus dangereuses (des substances semblables aux aflatoxines, des liaisons nitroso et azoxy) (Barlow *et al.*, 2006).

Le concept TTC est une approche pratique et modérée pour formuler le risque lorsque l'exposition est très faible et en cas de manque de données toxicologiques adéquates. Une restriction importante à ce concept est l'incertitude résultant de l'extrapolation de la toxicité d'une substance de structure chimique connue sur base d'information toxicologique provenant de substances chimiques similaires.

3.3. Mesures de gestion concernant des substances cancérigènes et/ou génotoxiques dans l'alimentation - le principe ALARA

La difficulté de caractériser et d'évaluer le risque des substances cancérigènes et/ou génotoxiques dans des denrées alimentaires résulte du fait qu'il est généralement accepté que même une dose négligeable de ces substances a un effet. De manière générale, la MOE est la manière la plus indiquée pour classer des risques cancérigènes (génotoxiques) concernant les mesures éventuelles de gestion à prendre. Le rôle des gestionnaires du risque est toutefois d'évaluer le risque par rapport à d'autres facteurs importants et de décider si une action est envisageable, exigée et/ou prioritaire pour réduire encore la teneur de la substance cancérigène (génotoxique) ou pour éliminer la substance de l'alimentation. Il faut remarquer qu'une même valeur MOE pour des substances différentes ne représente pas nécessairement des risques similaires. En outre, comme illustré sous le point 3.2.3., une description claire de la méthode d'estimation et des hypothèses et des incertitudes correspondantes est une partie essentielle de l'avis qui est soumis aux gestionnaires du risque.

Bien que la MOE soit un outil approprié pour fixer des priorités en matière de recherche scientifique et des mesures à prendre pour réduire l'exposition, une valeur MOE élevée p.ex. ne peut pas être utilisée pour justifier l'abaissement des normes ni pour ne pas appliquer le principe ALARA. Si l'exposition à une substance cancérigène génotoxique peut être facilement réduite, il faut l'envisager quelle que soit la MOE calculée (EFSA, 2005b).

Le principe ALARA ('as low as reasonable achievable') est une mesure de gestion basée sur le maintien aussi faible que possible de l'exposition aux substances cancérigènes et/ou génotoxiques. Un autre principe semblable à l'ALARA est le principe ALARP ('as low as reasonably practicable'), qui admet qu'il peut y avoir des coûts économiques liés à la réduction du risque.

L'approche ALARA a pour avantage qu'elle nécessite seulement une confirmation du caractère cancérigène (génotoxique) (*in vivo*) d'un composé. Une évaluation quantitative de la relation dose-réponse ou de l'exposition n'est pas requise. L'approche est purement qualitative et facilement interprétable (Barlow *et al.*, 2006).

Les principaux inconvénients de l'ALARA sont que les données disponibles ne sont pas utilisées de façon optimale et que l'approche n'est pas pratique pour parvenir à un classement des risques. L'approche ALARA ne fait pas de distinction entre les composés ayant un fort potentiel cancérigène et ceux ayant un faible potentiel cancérigène, ni n'associe le danger potentiel au niveau d'exposition ou ne donne une estimation du risque. L'approche ne fournit pas d'informations suffisantes au gestionnaire du risque pour évaluer le degré d'urgence, les actions nécessaires et prioritaires, et l'importance des mesures à prendre pour réduire ce risque. Sur base de l'ALARA, un avis identique est donné quel que soit le risque potentiel (Barlow *et al.*, 2006).

4. Conclusion

Dans cet avis un certain nombre de concepts pour évaluer des risques cancérigènes (génotoxiques) ont été brièvement commentés. Les concepts présentés sont des outils et

doivent être utilisés uniquement en combinaison avec des opinions d'experts et doivent recevoir l'encadrement nécessaire quand l'avis est rendu aux gestionnaires du risque.

La MOE est une méthode intéressante pour caractériser les risques cancérigènes (génétoxicques) parce que la MOE combine des informations tant sur la toxicité potentielle que sur l'exposition. Toutefois, l'interprétation de la MOE est complexe et de plus, il est nécessaire de tenir compte de la nature et de la qualité des données de toxicité ainsi que de l'estimation de l'exposition.

En annexe de cet avis, une liste des substances cancérigènes et/ou génotoxiques pertinentes dans l'alimentation est présentée. De l'étude de littérature à l'origine de cette liste, il ressort qu'il y a un manque de données toxicologiques (p.ex. des études épidémiologiques) et d'études d'exposition représentatives (des données de contamination et de consommation) ce qui complique l'évaluation du risque (ainsi que la détermination de la MOE). Ces lacunes seront davantage illustrées dans un prochain avis sur le sujet.

Pour le Comité scientifique,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert
Président

Bruxelles, le 15 octobre 2008

Références

AFSCA (2005a) Comité scientifique de l'AFSCA : Brochure "Terminologie en matière d'analyse des dangers et des risques selon le Codex alimentarius".

http://www.favv-afsc.fgov.be/home/com-sci/doc/thema/SciCom_Term_Fr.pdf

AFSCA (2005b) Comité scientifique de l'AFSCA : Avis 40-2005 & amendement : Evaluation des valeurs attribuées à la gravité des effets néfastes liés à la présence de dangers relatifs à la sécurité alimentaire et/ou à la production animale et végétale (dossier Sci Com 2005/24).

http://www.favv-afsc.fgov.be/home/com-sci/avis05_fr.asp

Barlow, S. Renwick, A., Kleiner, J., Bridges, J., Busk, L., Dybing, E., Edler, L., Eisenbrand, G., Fink-Gremmels, J., Knaap, A., Kroes, R., Liem, D., Müller, D., Page, S., Rolland, V., Schlatter, J., Tritscher, A., Teuting, W. & Würtzen, G. (2006) Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic – Report of an international conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1636-1650.

Barlow S. (2005) Threshold of Toxicological Concern (TTC) – A Tool for Assessing Substances of Unknown Toxicity Present at Low Levels in the Diet. *ILSI Europe Concise Monographs Series*, 1-31.

<http://europe.ilsa.org/NR/rdonlyres/1E2734D3-4E51-4EA7-B062-EA085475BD7C/0/CMThresholdToxicologicalConcern.pdf>

Dybing, E., Sanner, T., Roelfzema, H., Kroese, D. & Tennant, R.W. (1997). T25: A simplified carcinogenic potency index: Description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol. Toxicol.* 80, 272-279.

EFSA (2008) Polycyclic aromatic hydrocarbons in food. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. (Question No EFSA-Q-2007-136)

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902034842.htm

EFSA (2007) Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages[1] - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants. (Question number: EFSA-Q-2006-076).

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178655060600.htm

EFSA (2006) Opinion of the Scientific Committee related to uncertainties in dietary exposure assessment (Request No EFSA-Q-2004-019). *The EFSA Journal* 438, 1-54

http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/sc_committee/sc_opinions/uncertainty_exp.Par.0001.File.dat/sc_op_uncertainty%20exp_en.pdf

EFSA (2005a) EFSA/WHO international conference with support of ILSI Europe on risk assessment of compounds that are both genotoxic and carcinogenic – Summary report. Brussels, 16-18 November 2005.

http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/press_room/publications/scientific/1497.Par.0023.File.dat/EFSA_Gentox.pdf

EFSA (2005b) Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic (Request No EFSA-Q-2004-020). *The EFSA Journal* 280, 1-31.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620763354.htm

Health Canada (1994) Canadian Environmental Protection Act - Human health risk assessment for priority substances. Environmental Health Directorate.

http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/existsub/approach/approach_e.pdf

JECFA (2006) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (7 July 2006). Rome, 20-29 June 2006. <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>

JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf

Kroes, R., Renwick, A., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J. & Würtzen, G. (2004) Structure-based thresholds of concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology* 42, 65-83. <http://europe.ilsa.org/NR/rdonlyres/CA0C0F2A-790F-4F92-B3A9-70811961A1BF/0/FCT004201p65.pdf>

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.

WHO (2004) The International Programme on Chemical Safety (IPCS) - draft document on "Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals" http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/dose_response/en/index.html

WHO (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>

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants :

V. Baeten, D. Berkvens, C. Bragard, J.-P. Buts, P. Daenens, G. Daube, J. Debevere, P. Delahaut, K. Dewettinck, K. Dierick, R. Ducatelle, L. Herman, A. Huyghebaert, H. Imberechts, J. Lammertyn, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier, C. Saegerman, B. Schiffers, E. Thiry, J. Van Hoof, C. Van Peteghem

Remerciements

Le Comité scientifique tient à remercier le secrétariat scientifique et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis. Le groupe de travail se composait de :

Membres du Comité scientifique	A. Huyghebaert (rapporteur), V. Baeten, P. Daenens, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier
Experts externes	B. De Meulenaer, J. Tytgat, C. Vleminckx

Cadre juridique de l'avis

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, validé par le Ministre le 27 mars 2006.

Disclaimer

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

ANNEXE: LIST OF RELEVANT CARCINOGENIC AND/OR GENOTOXIC SUBSTANCES IN FOOD

PROCESS CONTAMINANTS	IARC ^a group	Quot. ^b FASFC	Exposure / Occurrence / Formation	Remarks	Ref.
Acrylamide (AA) CAS 79-06-1	2A	3	AA can be formed in baked, fried and roasted food containing carbohydrates and amino acids (potato products, cereal product, coffee and coffee substitutes, chocolate, black olives...). Smoking, and to a lesser extent AA in drinking water and in cosmetics, can contribute to the total exposure. Different formation mechanisms are reported, but the main route is the Maillard reaction between asparagine and a reducing sugar or different Maillard reaction precursors (such as N-glucosides of asparagine and α -dicarbonyl compounds).	<i>The Sci Com is performing an exposure assessment of the Belgian population to AA (Sci Com dossier 2007/37).</i> Glycidamide, the epoxide derivative of acrylamide, is known as an intermediate in the detoxification process. It has recently been detected in foods (8)	1,3, 14
Benzene CAS 71-43-1	1		The most common exposure to benzene is by means of inhalation within a professional context or due to its presence in the environment. Oral exposure is also possible. Remark that benzene can be formed in soft drinks due to reaction between benzoic acid and ascorbic acid, a reaction that is influenced by pH, heat, ultraviolet light and the presence of certain metallic ions (see <i>Sci Com Advice 21-2006</i>). Benzene can also be categorised as an environmental contaminant (mainly of the air, also of water).		1,2
Chloropropanols 3-Monochloro-propane-1,2-diol (3-MCPD) CAS 96-24-2	x	3	Chloropropanols are thought to occur as a result of processing (acid treatment or presence of HVPs), storage conditions or less frequently from migration from certain food contact materials (packaging treated with epichlorohydrin-based resins) 3-MCPD has been detected in cereal products, soups, meat products, dairy products, baked goods, bread and cooked/cured meat/fish. Soy sauce and related products such as liquid seasoning condiments (e.g. fish sauce, oyster sauce, meat seasoning sauces) are the predominant contributors to dietary exposure to 3-MCPD. 3-MCPD is a by-product in soy sauce and in hydrolysed vegetable protein produced through acid hydrolysis (chlorination of components of fats and oils at high temperature). Although the formation mechanism for 3-MCPD in other foods is not fully understood it is thought that it can be formed via a number of pathways (reactions between naturally present components of food, reactions between component parts of food and chemicals used in the manufacture/packaging of food, reactions resulting from the application of heat to food during processing).	3-MCPD can be also be present as a contaminant in some food additives, in epichlorohydrin / amine copolymers used as flocculants or coagulant aids in water treatment, and may be present in drinking water. 3-MCPD esters have recently been detected in	10,18 11

1,3-Dichloro-2-propanol (1,3-DCP) CAS 96-23-1	x		Available evidence suggests that 1,3-DCP is associated with high concentrations of 3-MCPD in foods. Regulatory control of the latter would therefore obviate the need for specific controls on 1,3-DCP. However, in some cases, 1,3-DCP was detected in absence of 3-MCPD, indicating that 1,3-DCP may be formed independently from 3-MCPD.	refined oils (77).	
Epoxide, epoxy-compounds	x		Epoxy-compounds may be formed through the oxidation of fat. Unsaturated, particularly polyunsaturated such as long chain ω -3 fatty acids, oils are very sensitive to oxidation. The extend of oxidation determines the amount of epoxy-compounds formed as part of a broad range of reaction products. Epoxy-compounds are highly reactive and are suspected carcinogens.	The tendency to include more long-chain poly-unsaturates in food underlines the importance epoxies formed during oxidation.	82, 83
Ethyl carbamate (EC) (urethane, ester of carbamic acid) CAS 51-79-6	2A	3	EC can naturally occur in fermented food and alcoholic beverages, such as spirits (particularly stone-fruit brandies), wine, beer, bread, soy sauce and yoghurt. EC has been found mainly as a by-product of fermentation, through which it is formed from various precursors. The precursors are notably urea (resulting from the degradation of arginine in yeast), hydrocyanic acid (hydrogen cyanide, hydrogen cyanate), citrulline and other N-carbamyl compounds. They react with ethanol during food processing and storage in a reaction promoted by heat. Cyanate is probably the ultimate precursor in most cases, reacting with ethanol to form a carbamate ester.		1,9, 14
Formaldehyde CAS 50-00-0	1	4	Formaldehyde can be present in Italian cheeses, dried food and fish as a preservative, but it can also be formed during smoking of food. Formaldehyde can also be categorised as a pesticide (some authorised biocides contain formaldehyde). <i>In this respect, the Sci Com is currently treating a dossier concerning the presence of formaldehyde in cultivated mushrooms (Sci Com dossier 2008/16).</i>	Formaldehyde is carcinogenic through inhalation (contaminant of the air). Formaldehyde is cytotoxic. Present EU classification: R40; proposed to be classified as R49.	1,5
Furan CAS 110-00-9	2B	3	Furan is found in a number of foodstuffs that undergo thermal treatment, particularly canned and jarred food. Proposed formation mechanisms are: heating of polyunsaturated fatty acids such as linoleic and linolenic acid, degradation of amino acids (serine and cysteine), degradation of carbohydrates, from ascorbic acid.		1,6
Heterocyclic amines (HAs)	2A 2B		HAs occur in grilled beef and fish, in tobacco smoke. IQ (2-amino-3methylimidazo[4'5-f]quinoline) A- α -C (2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole), Glu-P-2 (2-aminodipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole), Glu-P-1 (2-amino-6-methyldipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole), MeA- α -C		1

			(2-amino-3-methyl-9 <i>H</i> -pyrido[2,3- <i>b</i>]indole), MeIQ (2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5- <i>f</i>]quinoline), MeIQx (2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5- <i>f</i>]quinoxaline), PhIP (2-amino-1methyl-6-phenylimidazo[4,5- <i>b</i>]pyridine), Trp-P-1 (3-amino-1,4-dimethyl-5 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]indole), Trp-P-2 (3-amino-1-methyl-5 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]indole)		
nitro-PAH	2B 2B 2B 2B 3 3		PAHs can undergo atmospheric reactions with nitrogen oxides to form nitro derivatives. Nitrated PAHs are also directly emitted by diesel and petrol engines, and can be present in cigarette tar, environmental sources. 1-nitropyrene, 2-nitrofluorene 5-nitroacenaphthene 4-nitropyrene 7 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,g</i>]carbazole 1-nitronaphthalene 2-nitronaphthalene	genotoxic genotoxic <i>in vitro</i> (inconclusive <i>in vivo</i>) genotoxic <i>in vitro</i> (not determined <i>in vivo</i>) genotoxic genotoxic <i>in vitro</i> (inconclusive <i>in vivo</i>)	1,13
N-nitrosamines	2A 2B		Nitrosamines are often found in salted, pickled, and/or fermented foods (vegetables, fruits, cheeses, meats, fish products, alcoholic beverages, malt and beer). Nitrosamines may be formed in foods during preservation. Formation can occur under strong acidic conditions, including that of the human stomach (so-called endogenous nitrosation), but also at high temperatures (frying food). They may be formed in certain foods from naturally occurring amines present in food. These amines are nitrosated by agents derived from added nitrite or nitrogen oxides. The latter may be formed by combustion of ambient nitrogen and thus be present in the drying air. <i>N</i> -nitrosodiethylamine (NDEA), <i>N</i> -nitrosodimethylamine (NDMA) <i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -butylamine, <i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -propylamine, <i>N</i> -nitrosomethylvinylamine, <i>N</i> -nitrosopiperidine (NPIP), <i>N</i> -nitrosopyrrolidine (NPYR), <i>N</i> -nitrososarcosine	Note that curing and preservation practices have changed over time, resulting in a marked decrease in the concentration of nitrosocompounds in foods, particularly in Western countries.	1
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)	1 2A 2B	3	Exposure to PAHs usually occurs by breathing air contaminated by wild fires or coal tar, or by eating foods that have been grilled, smoked or direct fire dried. PAHs are mainly a problem for food supplements (Regulation 1881/2006 gives no max. limit for food supplements). benzo[<i>a</i>]pyrene dibenzo[<i>a,l</i>]pyrene, cyclopenta[<i>cd</i>]pyrene, dibenz[<i>a,h</i>]anthracene benz[<i>a</i>]anthracene, benzo[<i>b</i>]fluoranthene, benzo[<i>j</i>]fluoranthene, benzo[<i>k</i>]fluoranthene, dibenzo[<i>a,h</i>]pyrene, dibenzo[<i>a,i</i>]pyrene, chrysene, indeno[1,2,3- <i>cd</i>]pyrene, 5-methylchrysene	genotoxic genotoxic genotoxic	1,12, 14, 78

	2B 2B 3 x x		benzo[c]phenanthrene benz[<i>l</i>]aceanthrylene, dibenz[<i>a, h</i>]acridine, dibenz[<i>a, j</i>]acridine benzo[<i>ghi</i>]perylene, dibenzo[<i>a, e</i>]pyrene acenaphtylene fluoranthene	limited evidence for genotoxicity genotoxic genotoxicity: inadequate data carcinogenicity: no studies genotoxicity: equivocal carcinogenicity: positive?	
Semicarbazide (SEM) CAS 57-56-7	3	2	SEM has been found to occur in different types of food and the source of SEM varies: - SEM can be formed from the dough-improver azodicarbonamide. - It is also a reaction product of the action of hypochlorite on food additives such as carrageenan and on foods such as egg white powder. - SEM can be formed at low levels when some foods are dried, and may also be derived from as yet unidentified sources. - SEM is used as a marker for the fraudulent use of nitrofurans for shrimp culture (<i>Sci Com advice 08-2008</i>). - SEM can migrate from sealing gaskets used in the metal lids of jars and bottles - SEM can be formed during cleaning (from hypochlorite).		7
ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Arsenic & arsenic compounds CAS 7440-38-2	1	3	The highest levels of arsenic (in all forms) are detected in seafood, rice, rice cereal, mushrooms and poultry. Trace levels of arsenic have been reported in the tissue of livestock that were administered arsenic drugs or feed additives. Potential exposure to arsenic also occurs through the consumption of drinking water contaminated with arsenical pesticides, natural mineral deposits, or arsenical chemicals that were disposed of improperly.	Organic species (i.e. Arsenobetaine, Arsenocholine) are considered less toxic than the mineral species Arsenate (V) and Arsenite (III).	1
Benzene CAS 71-43-2	1		See "process contaminants"		
Cadmium & cadmium compounds CAS 7440-43-9	1	3	The commodity groups that contribute significantly to the total intake of cadmium include rice, wheat, root, tuber, leafy, and other vegetables, and molluscs. Cadmium (compounds) is (are) also present in food supplements	Cadmium is neurotoxic	1,14
Dioxins & furans PCCDs & PCDFs	1/3	4	Dioxins are mainly unwanted by-products of industrial processes (smelting, chlorine bleaching of paper pulp and the manufacturing of some herbicides and pesticides), but can also result from natural processes, such as forest fires. In terms of dioxin release into the environment, waste incinerators (solid waste and	<i>Following Sci Com advices concerning dioxins are published: 2002/30 (feed), 2002/35 (eggs), 12-2006 (exposition consumers),</i>	1,16,18

	1 3		<p>hospital waste) are often the worst culprits, due to incomplete burning.</p> <p>Although formation of dioxins is local, environmental distribution is global. Dioxins are found throughout the world in practically all media. The highest levels of these compounds are found in some soils, sediments and food, especially dairy products, meat, fish and shellfish. Very low levels are found in plants, water and air.</p> <p>TCCD (tetrachlorodibenzo-para-dioxin), CAS 1764-01-6 TCDF (2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran), CAS 51207-31-9</p>	<p>20-2007 (cattle), 21-2007 (cattle), 16-2008 (cattle), 18-2008 (equivalence factors, exposition). The Sci Com is currently also preparing an advice in which results obtained by the Calux method are compared with those obtained by GC-HRMS (dossier 2007-30).</p>	
Haloforms & derived acids	2A 2B		<p>Haloforms enter the environment from chemical companies (production of vinyl chloride, as a solvent) and paper mills. They are also found in waste water from sewage treatment plants and in drinking water to which chlorine has been added.</p> <p>trichloroethylene, trichloropropane chloroform, dichloroacetic acid, 1,2-dichloroethane, dichloromethane (methylene chloride)</p>	<p>Haloforms are not only a contaminant of the water, but also in the air.</p>	1 19, 20
Lead compounds (inorganic) (lead) CAS 7439-92-1	2A (2B)	3	<p>People are most likely to be exposed to lead by consuming contaminated food and drinking water. (Exposure can also occur by inadvertently ingesting contaminated soil, dust, or lead-based paint.)</p>	<p>Lead can also be present in food due to migration from contact materials.</p>	1
Methylmercury compounds	2B	3 (Hg)	<p>Mercury compounds (mainly methylmercury) are present in fish and seafood products. Mercury is neurotoxic.</p>	<p>Methylmercury is more toxic than the mineral forms of mercury (Hg⁺ and Hg²⁺).</p>	15
2-nitroanisole CAS 91-23-6	2B		<p>Human exposure might be associated with its widespread use in the manufacture of azo dyes; o-Nitroanisole may be released into the environment through various waste streams by dyes and pharmaceutical manufacturing facilities. o-Nitroanisole has been found in drinking water.</p>		1
Nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons (nitro-PAH)	2B-3		<p>Polycyclic aromatic hydrocarbons can undergo atmospheric reactions with nitrogen oxides to form nitro derivatives. Nitrated PAHs are also directly emitted by diesel and petrol engines, and can be present in cigarette tar, environmental sources.</p>	<p>See "process contaminants"</p>	1,13
Perfluorchemicals			<p>Perfluorchemicals are persistent and bioaccumulative.</p>	<p>See "contact materials"</p>	38,39
Polybrominated biphenyls (PBB)	2B	2	<p>PBBs are flame retardants added to a wide variety of consumer/commercial products (e.g. plastics, polyurethane foam, textiles) in order to improve their fire resistance. PBDEs (polybrominated diphenylethers)</p>		1,14

Polychlorinated biphenyls (PCBs) CAS 1336-36-3	2A	3	PCBs were used in transformer cooling liquids, heat-transfer and hydraulic fluids, vacuum pump fluids, lubricants, plasticizers, fillers in investment casting waxes, surface coatings and sealants, pesticide extenders, and carbonless copy paper. Although the manufacture, processing and distribution of PCBs has been prohibited in almost all industrial countries since the late 1980s, their entry into the environment still occurs, especially due to improper disposal practices or leaks in electrical equipment and hydraulic systems still in use. PCBs are highly persistent and are globally circulated by atmospheric transport and thus are present in all environmental media.	PCBs cover a group of 209 different PCB congeners which can be divided into two groups according to their toxicological properties. One group, consisting of 12 congeners, show toxicological properties similar to dioxins, is therefore termed "dioxin-like PCB" (DL-PCB). The other PCBs are referred to as "non dioxin-like PCBs" (NDL-PCB).	1,17
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)	1-2A-2B-3	3	Exposure to PAH usually occurs by breathing air contaminated by wild fires or coal tar, or by eating foods that have been grilled, smoked or direct fire dried.	See "process contaminants"	1,12,14, 78
RESIDUES of PESTICIDES & PHARMACEUTICALS	IARC group	EU^c classif.	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Anabolic steroids	1-2A-2B	(Quot. FASFC: 2-3)	Estrogens and derivatives (diethylstilboesterol), androgenic (anabolic) steroids, hormones (e.g. medroxyprogesterone acetate)	Not authorized	
Aramite CAS 140-57-8	2B		Aramite has been used as an acaricide, such as in the control of mites in citrus fruits. However, its use has been discontinued.	Not authorized (not relevant for Belgium)	44
Bromodichloromethane CAS 75-27-4	2B		Bromodichloromethane is formed as a by-product when chlorine is added to drinking water to kill bacteria.	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1,45
Carbon tetrachloride CAS 56-23-5	2B	R40	Fumigant of cereals	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1
Captafol CAS 2425-06-1	2A	R45	Fungicide (phthalimide)	Not authorized (but can occur on imported foodstuffs)	40
Chloramphenicol CAS 56-75-7	2A	(Quot. FASFC: 4)	Chloramphenicol is a veterinary medicine (antibiotica) and its use is not authorized in Belgium. The substance can however, be found in imported foodstuffs.	Chloramphenicol is also genotoxic.	1
Chlordane	2B	R40	Insecticide (organochlorine, cyclodiene). Exposure to chlordane occurs mostly from	Not authorized	46,50

CAS 57-74-9			eating contaminated food, such as root crops, meats, fish, and shellfish, or from touching contaminated soil. (Food of marine animal origin is the main source of human exposure to chlordane.) Chlordane has been banned for use in the EU since 1981, but can occur on imported foodstuffs.	organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant) PTDI=0,0005 (JMPR)	
Chlordecone (Kepone) CAS 143-50-0	2B	R40	Insecticide	Not authorized (not relevant for Belgium); Chlordecone can occur on imported foodstuffs (e.g. bananas)	1
<i>para</i> -chloroaniline CAS 106-47-8	2B	R45	<i>Para</i> -chloroaniline is used as an intermediate in the manufacture of dyes, pigments, agricultural chemicals and pharmaceuticals. It is a persistent environmental degradation product of some herbicides and fungicides.		47
3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5 <i>H</i>)-furanone (MX) CAS 77439-76-0	2B		The compound has been found in chlorinated drinking water	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	
Chlorothalonil 1897-45-6	2B	R40	Chlorothalonil is a broad-spectrum fungicide (phthalimide) and is authorized in Belgium (vegetables, wheat, potatoes)	ADI=ARfD (eu)=0,015 mg/kg/d	49
Chlorophenoxy herbicides	2B	2,4-D: no	The chlorophenoxy herbicides are used singly or in combination with other active ingredients to control broadleaf weeds in turf grass, pasture, corn, soybean (preplant only), small grains.	only 2,4-D (on grass, turf) ADI (eu)=0,05 mg/kg/d	48
1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) CAS 96-12-8	2B	R45-46	DBCP was used in the past as a soil fumigant and nematocide on crops	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	52,53
2,3-dibromopropan-1-ol (DBP) CAS 96-13-9	2B	R45	The major use of DBP is as an intermediate in the production of flame retardants, insecticides, and pharmaceuticals.		1
<i>para</i> -dichlorobenzene CAS 106-46-7	2B	R40	fumigants, insecticides	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1
DDT (p,p'-DDT) (dichloor-diphenyl-trichloorethaan) CAS 50-29-3	2B	R40	DDT was commercially introduced as an insecticide (organochlorine) and is banned since 1986 in the EU, but can occur on imported foodstuffs and in marine products.	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant.	51

				PTDI= 0,01 mg/kg/d	
1,3-dichloropropene CAS 542-75-6	2B	no	It is used for soil treatment (fumigant) for orchards and vegetables	ADI (eu)=0,0125 mg/kg/d; ARfD (eu)=0,2 mg/kg/d. Not more authorized from March 2008	54
Dichlorvos CAS 62-73-7	2B	no	insecticide (storage areas, vegetable crops)	Not authorized (from 2007) Tentative ADI=0,00008 mg/kg/d; ARfD=0,002 mg/kg/d.	55
1,2-dimethylhydrazine CAS 540-73-8	2A	R45 (not genotoxic)	plant growth control agent 1,2-dimethylhydrazine is a contaminant and metabolite of daminozide, which is authorized in Belgium only for ornamental plants. It can however, occur on imported foodstuffs. (rapid environmental degradation)	not genotoxic	42
Ethylene dibromide CAS 106-93-4	2A	R45	Ethylene dibromide is used for fumigation of fresh fruit and stored cereals, millets and pulses and as a soil fumigant.	Not authorized (not relevant for Belgium)	43
Formaldehyde CAS 50-00-0	1	R40 (proposal to be classified R49)	Some authorised pesticides and biocides contain formaldehyde.	See "process contaminants".	1,5
Griseofulvin CAS 126-07-8	2B		Griseofulvin is a medicine (antifungal drug or agent), used both in animals and humans.		4
Heptachlor CAS 76-44-8	2B	R40	Insecticide (organochlorine). Heptachlor was used for agricultural purposes, soil and seed treatment, wood protection and termite- and household insect control. It has been banned for use in the European Union since 1984	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant) PTDI (JMPR)=0,0001 mg/kg/d	56
Hexachlorobenzene (HCB) CAS 118-74-1	2B	R45	Fungicide (organochlorine).	Not authorized (but can enter the food chain as an environmental contaminant) health based guidance value=170 ng/kg/d	57
Hexachloro- cyclohexanes	2B	lindane: no classification for carcino- genicity	Lindane or γ -HCH, insecticide (organochlorine) (BHC/HCB (benzene hexachloride/hexachloride benzene)). In Belgium the agricultural uses have been banned in the nineties.	Not more authorized as agricultural insecticide (but can enter the food chain as an environmental	

				contaminant).	
Hexachloroethane CAS 67-72-1	2B		Hexachloroethane may be present as an ingredient in some fungicides, insecticides, lubricants, and plastics.		68
Mirex CAS 2385-85-5	2B	R40	insecticide	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant)	1
Nitrofen CAS 1836-75-5	2B	R45	herbicide	Not authorized (incident in Germany; adulteration of cereal products)	1
Polychlorophenols and their salts (mixed exposures)	2B	R40	Insecticide, fungicide and herbicide (organochlorine). 2,4-Dichlorophenol ; 2,4,5-Trichlorophenol ; 2,4,6-Trichlorophenol ; 2,3,4,6-Tetrachlorophenol; Pentachlorophenol	Not authorized biocides (but can enter the food chain as an environmental contaminant)	58
Propylene oxide (PPO) CAS 75-56-9	2B	R45-R46	PPO is a registered fumigant in the US for reduction of bacteria, yeasts, and mold on raw nut, meats, etc., and PPO fumigation has been used by the nut industry for insect and microbial control.	Not authorized (not relevant for Belgium as far as uses as pesticide are concerned)	1,59
(Semicarbazide (SEM) CAS 57-56-7)	3	(Quot. FASFC: 2)	SEM has been found to occur in different types of food as a process contaminant. SEM is however, also used as a marker for the fraudulent use of nitrofurans for shrimp culture (<i>Sci Com advice 08-2008</i>).	See "process contaminants"	7
Sodium ortho-phenylphenate (SOPP) = 2-phenylphenol Na salt CAS 132-27-4	2B	no	SOPP is a fungicide to control postharvest diseases of citrus fruits.	Not authorized (post harvest protection of citrus fruits but residues are not allowed in Belgium) ADI (JMPR)=0,4 mg/kg/d (orto-phenylphenate is frequently detected and is considered as an additive in legislation)	60
Sulfallate CAS 95-06-7	2B	R45	herbicide	Not authorized (not relevant for Belgium)	1
Toxaphene (polychlorinated camphenes) (mixture) CAS 8001-35-2	2B	R40	Toxaphene accumulates in fish and mammals. Toxaphene is an insecticide (organochlorine) containing over 670 chemicals and is also known as camphechlor, chlorocamphene, polychlorocamphene, and chlorinated camphene.	Not authorized organochlorine insecticide (but can enter the food chain as an environmental contaminant).	67

NATURAL CONTAMINANTS	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Botanical Aristolochic acids (naturally mixtures of) (<i>Aristolochia</i> species) 5-methoxypsoralen CAS 484-20-8	2A (1) 2A		Aristolochic acids can occur in botanical products (herbal remedies, chinese spice mixes). 5-methoxypsoralen are found in a variety of plant species, including parsnips and celery, in bergamot and lime oils, and in derivative products.		22 23
Cyanotoxins Microcystin-LR CAS 101043-37-2	 2B		Cyanotoxins are produced by cyanobacteria, which can occur in surface waters, and can cause poisoning of zooplankton, fish, birds and mammals, including man. Microcystin-LR is considered in the WHO Guidelines for Drinking-water Quality.	Cyanotoxins are generally not associated with carcinogenicity	24 1,25
Mycotoxins (& metabolites)	1 2B 2B 2B ~	4 3 3	Aflatoxin (mix) Aflatoxin B1 Aflatoxin M1, Ochratoxin A, Fumonisin B1, B2 and fusarin C Sterigmatocystin toxins derived from <i>Fusarium moniliforme</i> Ergot alkaloids	<i>The issue of mycotoxins is elaborated in Sci Com Advice 35-2007, that focuses on emerging mycotoxins which are a subject of research in</i>	1,21
Natural estrogens Pro-estrogens	1		Estrogens can occur naturally in plants (ex.: phytoestrogen in soya). Currently, more than 360 plants have been identified that have estrogenic activity. A few plants contain the principal estrogens found in mammals, estradiol and estrone. Meat, milk and eggs also may contain estrogens. Illegal use of steroidal estrogens (to promote growth and treat illnesses) can increase estrogens in tissues of food-producing animals to above their normal levels. The veterinary use of estradiol is now forbidden in food-producing animals. Depending on the composition of intestinal flora, pro-estrogens can be transformed into estrogens (Ex.: xanthohumol (hop)).	<i>Natural estrogens are also considered in Sci Com dossier 2007/07 (“emerging chemical risks”).</i>	1, 80, 81
Pyrrrolizidine alkaloids (PAs) Monocrotaline CAS 315-22-0	 2B		PAs, which may find their way into human and animal food, are derived mainly from the plants <i>Heliotropium europaeum</i> , <i>Echium plantagineum</i> , <i>Symphytum</i> spp. and <i>Crotalaria retusa</i> . The <i>Symphytum</i> spp. (comfrey) are deliberately ingested while the remaining species are weeds in various grain crops. Toxicity in livestock is caused by grazing on PA containing plants. There have also been a number of outbreaks of human poisoning as a result of ingestion of contaminated grain as well as case reports of poisoning caused by intentional ingestion of herbal medicines containing PAs. Monocrotaline is a toxic plant (<i>Crotalaria spectabilis</i>) constituent that poisons livestock and humans through the ingestion of contaminated grains and other foods (e.g. herbal remedies).		26 69

Riddelliine CAS 23246-96-0	2B		Riddelliine is isolated from plants of the genera <i>Crotalaria</i> , <i>Amsinckia</i> and <i>Senecio</i> .		27
CONTACT MATERIALS (migration residues)	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	Remarks	Ref.
Acrylonitrile CAS 107-13-1	2B		Acrylonitrile is used a lot in the US, but not relevant for the EU. It was used in plastics, surface coatings, nitrile elastomers, barrier resins, and adhesives. Acrylonitrile is also a chemical intermediate in the synthesis of various antioxidants, pharmaceuticals, dyes, and surface-active agents. Formerly, acrylonitrile was used as a fumigant for food commodities, flour milling, and bakery food processing equipment.	Acrylonitrile can be considered as having a low priority in the classification of carcinogenic/genotoxic risks.	1
Antimony trioxide CAS 1309-64-4	2B		Antimony trioxide is a polymerisation catalyst used in the PET resin manufacture.		28
Benzofuran CAS 271-89-6	2B		2,3-Benzofuran is not used for any commercial purposes. Rather, the part of the coal oil that contains 2,3-benzofuran is made into a plastic called coumarone-indene resin. This resin provides water resistance and is used in coatings on paper products and fabrics. It is used as an adhesive in food containers.		29,30
Bisphenol A CAS 80-05-7	3	3	Bisphenol A used in the production of polycarbonate and epoxy-phenolic resins. Polycarbonate is a plastic widely used in articles such as infant feeding bottles, tableware (plates, mugs, jugs, beakers), microwave ovenware, storage containers, returnable water and milk bottles, and refillable water containers. Epoxy-phenolic resins are used as an internal protective lining for food and beverage cans and as a coating on metal lids for glass jars and bottles.	<i>Bisphenol A is considered in Sci Com dossier 2007/07 ("emerging chemical risks")</i> .	36, 79
1,3-butadiene CAS 106-99-0	2A		1,3-butadiene is mainly used in synthetic rubber products.		1
Butylated hydroxyanisole (BHA) CAS 25013-16-5	2B			See "additives".	1,62
Butylated hydroxytoluene (BHT) CAS 128-37-0	3			See "additives".	
Chloropropanols			Chloropropanols are thought to occur as a result of processing (acid treatment or presence of HVPs), storage conditions or less frequently from migration from certain food contact materials (packaging treated with epichlorohydrin-based resins).	See "process contaminants"	10,18, 11
Cobalt and cobalt compounds CAS 7440-48-4	2B		Cobalt compounds are used to colour glass, ceramics and paints, and used as a drier for porcelain enamel and paints. Co is also applied in coating as catalyst for the oxygen scavenger in PET.		1,28, 31

Epichlorohydrin CAS 106-89-8	2A		Epichlorohydrin is used as a building block in the manufacture of plastics, epoxy resins, phenoxy resins and other polymers. It used as a solvent for cellulose, resins and paints and it has found use as an insect fumigant.		1,37
Lead compounds (inorganic) (lead)	2A (2B)	3	Lead can be present in food due to migration from contact materials (ceramics).	See “environmental contaminants”	1
2-nitropropane CAS 79-46-9	2B		2-Nitropropane is used principally as a solvent and chemical intermediate. As a solvent, it is used in inks, paints, adhesives, varnishes, polymers, and synthetic materials. It is a feedstock for the manufacture of 2-nitro-2-methyl-1-propanol and 2-amino-2-methyl-1-propanol. Use of the compound in food packaging includes printing inks for flexible food packages, a solvent for coating beer and beverage cans, and a solvent for film laminating adhesives.		1
N-nitrosamines	2A-2B		Nitrosamines can be generated from the antioxidants or by other amine compounds used in contact materials (elastomer, rubber, rubber latex, elastic rubber nettings).	See “process contaminants”	1
Perfluorchemicals perfluorooctane sulfonate (PFOS) perfluorooctanoic acid (PFOA)			Perfluorochemicals are widely used in the manufacturing and processing of a vast array of consumer goods, including electrical wiring, clothing, household and automotive products. Relatively small quantities of perfluorochemicals are also used in the manufacturing of food contact substances that represent potential sources of oral exposure to these chemicals. The most recognizable products to consumers are the uses of perfluorochemicals in non-stick coatings (polytetrafluoroethylene (PTFE)) for cookware and also their use in paper coatings for oil and moisture resistance.	Perfluorchemicals can also be considered as environmental contaminants	38,39
Phthalates		3	Contamination of food by phthalates (e.g. bis(2-ethylhexyl)phthalate or DEHP) can occur during processing, handling, transportation and packaging of food and via “secondary” food storage articles. During processing, food may be contaminated from PVC tubing and other process equipment containing phthalates.	<i>Phthalates are considered in Sci Com dossier 2007/07 (“emerging chemical risks”).</i>	34,35
Semicarbazide (SEM) CAS 57-56-7	3	2	SEM can occur in food due to migration from sealing gaskets used in the metal lids of jars and bottles.	See “process contaminants”	7
Styrene CAS 100-42-5	2B		Styrene is used in disposable plates, trays for fruit and meat, packages of dairy products.		32
Tetrafluoroethylene (TFE) CAS 116-14-3	2B		TFE is used primarily in the synthesis of polytetrafluoroethylene (Teflon). It is also used to produce copolymers with monomers such as hexafluoropropylene and ethylene.		1
Vinyl acetate CAS 108-05-4	2B		Vinyl acetate is used to make other industrial chemicals. These chemicals are used mainly to make glues for the packaging and building industries. They are also used to make paints, textiles, and paper. Vinyl acetate is also used as a coating in plastic films for food packaging and as a modifier of food starch.		33
Vinyl chloride CAS 75-01-4	1		Vinyl chloride is used almost exclusively by the plastics industry to produce polyvinyl chloride (PVC) and copolymers.	Vinyl chloride is not so relevant anymore with	1

ADDITIVES	IARC group	Quot. FASFC	Exposure / Occurrence	respect to food Remarks	Ref.
AF-2 CAS 3688-53-7	2B		AF-2 (2(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide) was used as a food preservative in Japan before 1975 in tofu, ham, sausage, fish ham, fish sausage and fish paste.	Not so relevant anymore	63
Butylated hydroxyanisole (BHA) CAS 25013-16-5	2B		BHA (E320) exists as the 2- and 3-isomers of tertiary-butyl-4-hydroxyanisole, with the 3-isomer predominating. BHA is used as an antioxidant, i.e. to prevent oxidative rancidity in lipids and lipid-containing foods. Accordingly, it preserves food odor, color and flavor. Although BHA demonstrates little antimicrobial activity in foods at concentrations permitted by regulatory agencies, it may contribute to the overall antimicrobial system. It is permitted for use in margarine and fats for the industrial production of chips, snacks etc, in certain rancidity-prone but low-fat foods (dehydrated potato products, dry breakfast cereals, ...) and as a de-foaming agent in active dry yeast. It is not allowed in margarine for daily use nor in butter. Food products can also be packed in BHA containing films.		1,62
Butylated hydroxytoluene (BHT) CAS 128-37-0	3		BHT (E321), like BHA, also prevents oxidative rancidity of fats. It is often used in combination with BHA in shortenings, cereals and other foods containing fats and oils. Many packaging materials incorporate BHT.		
Citrus Red no. 2 CAS 6358-53-8	2B		Some tree-ripened oranges are often sprayed with Citrus Red No.2 to correct the natural orangy-brown or mottled green colour of their peels masking inferior quality. (The dye does not seep through the orange skin into the pulp.)	1-(2,5-dimethoxyphenylazo)-2-naphthol	62
Cobalt sulfate and other soluble cobalt(II)salts CAS 7440-48-4	2B		Cobalt sulfate is used as a colouring agent in ceramics, enamels, glazes, and porcelain. Past uses include addition to beers to improve the stability of the foam.	See "contact materials"	1,28, 31
Formaldehyde CAS 50-00-0	1	4	Formaldehyde is a processing-aid during the manufacture of carrageenan and alginates from seaweed and can therefore be detected in some gelling additives. It is used as a preservative (Italian cheeses, dried food & fish).	See "process contaminants".	1,5
Nitrites (nitrates)			Nitrites (nitrates) inhibit the growth of bacteria, which can cause the deterioration of foodstuffs, as well as that of pathogenic bacteria such as <i>Clostridium botulinum</i> , which causes botulism. However, in meat products, a proportion of nitrites (nitrates) may be transformed into nitrosamines, which are recognised carcinogens.	sodium and potassium nitrite: E249 and E250 (sodium and potassium nitrate: E251 and E252)	61
Titanium dioxide (E171) CAS 13463-67-7	2B		White colouring agent.	Titanium dioxide (E171) is listed in Annex I of Directive 94/36/EEC as a permitted colour in foodstuffs (purity criteria are defined in Directive	65,66

				95/45/EC).	
Illegal dyes					
Acid Red 73	~		CAS 5413-75-2 sodium 6-hydroxy-5-(4-phenylazophenylazo)naphthalene-2,4-disulphonate Synonyms: Crocein Scarlet 3B, Brilliant Crocein ... 1,3-Naphthalenedisulfonic acid, 7-hydroxy-8-[[4-(phenylazo)phenyl]azo]-, disodium salt		64 64
Auramine	2B		CAS 492-80-8 4,4'-(imidocarbonyl)bis(N,N-Dimethylaniline) Synonym : basic yellow 2		64, 70
Butter Yellow	2B		CAS 60-11-7 (CI n° 11020) 4-dimethylaminoazobenzene synonyms: methyl yellow; solvent yellow 2		64, 71
Congo Red	~		CAS 573-58-0 benzidinediazo-bis-1-naphtylamine-4-sulfonic acid, sodium salt synonym: Direct Red 28 Non-branded chili powder in Calcutta has been found to be mixed with Congo Red, another harmful coloring material that affects the brain and eyes.		64, 72
Leucomalachite Green	~	3	CAS 129-73-7 (see application Malachite Green – aquaculture)		64
Malachite Green hydrochloride (MG)	~	3	CAS 569-64-2 (malachite green oxalate, CAS 569-64-4) Synonym: Basic Green 4 MG is also used as a veterinary drug applied as topical antiseptic or to treat parasites, fungal infections, and bacterial infections in fish and fish eggs. The use of MG in aquacultures is no longer authorized. <i>See Sci Com Advice 22-2007 and 08-2008.</i>		64
Metanil Yellow	~		CAS 587-98-4 3-(4-Anilinophenylazo)benzenesulfonic acid sodium salt Synonym: C.I. Acid Yellow 36 Is being used extensively in various foodstuffs such as turmeric powder, parboiled rice (colouring for golden appearance). It is also added to ice-creams, byriana, ... to give them a look as if saffron has been mixed.		64
Naphthol Yellow	~		CAS 483-84-1 (Naphthol yellow S, C.I. n° (1956) 10316) 8-hydroxy-5,7-dinitro-2-naphthalenesulfonic acid sodium salt (CAS 846-70-8) Synonym: acid yellow1	Withdrawn in 1984	64, 73
Oil Orange SS	2B		CAS 2646-17-5 1-[(2-methylphenyl)azo]-2-naphthalenol Synonyms: Acid Yellow 36, C.I. Solvent Orange 2		64, 71, 74

Ponceau MX	2B		Has been used in rice bran oil and in other oils. CAS 3761-53-3 4-[(2,4-Dimethylphenyl)azo]-3-hydroxy-2,7-naphthalenedisulfonic acid, disodium salt Synonyms: Xylidine Ponceau 2R, Acid Red 26		64, 71
Ponceau 3R	2B		CAS 3564-09-8 3-Hydroxy-4-[(2,4,5-trimethylphenyl)azo]-2,7-naphthalenedisulfonic acid, disodium salt		64, 71
Solvent Red I	~		CAS 1229-55-6 (CI n° 12150) 1-[(2-methoxyphenyl)azo]-2-naphthalenol Synonyms: Sudan Red G, Resinol Red G, Brilliant Fat Scarlet R, ...		64
Sudan I	3		CAS 842-07-9 1-(Phenylazo)-2-naphthalenol Sudan I through Sudan IV in chilli powder, curry, tumeric, sumac, palm oil and processed products thereof. Sudan IV in various brands of palm oil. In response to the adulteration, the EU issued Decision 2003/460/EC requiring as a condition of import that all hot chilli and hot chilli products be tested for Sudan I - Decision 2004/92/EC to include Sudan II, III and IV - Decision 2005/402/EC to include turmeric and palm oil.	<i>Sci Com Advice 16-2005, deals with the exposure of consumers to Sudan I (contamination of Worcestershire sauce with Sudan I)</i>	75, 76
Sudan II	3		CAS 3118-97-6 1-[(2,4-Dimethylphenyl)azo]-2-naphthalenol		
Sudan III	3		CAS 85-86-9 1-[[4-(Phenylazo)phenyl]azo]-2-naphthalenol		
Sudan IV	3		CAS 85-83-6 1-[[2-methyl-4-[(2-methylphenyl)azo]phenyl]azo]-2-naphthalenol		
Sudan Red 7B	~	3	CAS 6368-72-5 N-Ethyl-1-[4-(phenylazo)phenylazo]-2-naphthylamine Synonyms: Solvent Red 19, Fat Red 7B, ...		64

^a: IARC group 1: carcinogenic to humans, group 2a: probably carcinogenic to humans, group 2b: possibly carcinogenic to humans, group 3: not classifiable as to carcinogenicity to humans, group 4: probably not carcinogenic to humans

^b: score 1: no or weakly grave, score 2: probably grave, taken as a standard score when specific indications lack, score 3: grave, score 4: very grave.

^c: EU classification: R40: limited evidence of a carcinogenic effect, R45: may cause cancer, R46: may cause heritable genetic damage, R49: may cause cancer by inhalation

REFERENCES

1. Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Internet (accessed April 2008): <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>
2. Health Canada (2006) Health risk assessment: benzene in beverages. Internet (accessed April 2008): http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/benzene/benzene_hra-ers_e.html
3. EFSA (2008) Acrylamide in food. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/KeyTopics/efsa_locale-1178620753812_acrylamide.htm
4. IARC (2001) Summaries & Evaluations, Griseofulvin (Group 2B), Vol. 79 (p. 291) Internet (accessed April 2008): <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/pharm76/iarc978.htm>
5. WHO (2002) Formaldehyde. Internet (Accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad40.htm>
6. EFSA (2004) Report of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on provisional findings on furan in food (Question N° EFSA-Q-2004-109) The EFSA Journal 137, 1-20. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/contam/contam_documents/760.Par.0001.File.dat/contam_furan_report_7-11-051.pdf
7. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to semicarbazide in food. (Question number: EFSA-Q-2003-235). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/afc/afc_opinions/1005.Par.0001.File.dat/afc_op_ej219_semicarbazide_en2.pdf
8. Granvogel M., Koehler P., Latzer L. & Schieberle P. (2008) Development of a stable isotope dilution assay for the quantitation of glycidamide and its application to foods and model systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56, 6087-6092.
9. EFSA (2007) Ethyl carbamate and hydrocyanic acid in food and beverages[1] - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants. (Question number: EFSA-Q-2006-076). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/Contam_ej551_ethyl%20carbamate_en.pdf
10. FAO/WHO (2005) Discussion paper on chloropropanols. Internet (accessed April 2008): http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/intactivit/fa37_32_e.pdf
11. EC Health & Consumer Protection Directorate-General (2001) Opinion of the Scientific Committee on food on 3-monochloro-propane-1,2-diol. Internet (accessed April 2008): http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out91_en.pdf
12. SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the risks to human health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in food. (SCF/CS/CNTM/PAH/29 Final). Internet (accessed April 2008): http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out153_en.pdf

13. WHO (2003) Selected nitro- and nitro-oxy-polycyclic aromatic hydrocarbons. Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc229.htm>
14. JECFA (2005) Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 8-17 February 2005. Internet (accessed April 2008): http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf
15. EFSA opinion (2004) Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to mercury and methylmercury in food (Request N° EFSA-Q-2003-030). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/en/science/contam/contam_opinions/259.html
16. EFSA (2004) The EFSA's 1st Scientific Colloquium Report – Dioxins. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Document/efsa_dioxins1,0.pdf
17. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. (Question number: EFSA-Q-2003-114); Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620803980.htm
18. WHO (2002) Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Internet (accessed April 2008): http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_909.pdf
19. ATSDR (2001) Toxicological profile for 1,2-dichloroethane (fact sheet). Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts38.html>
20. ATSDR (2000) Toxicological profile for ethylene chloride. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts14.html>
21. Magan N. & Olsen M. (eds.) (2004) Mycotoxins in food – Detection and control. Woodhead Publishing in Food Science and Technology, Cambridge, England.
22. IARC (2002) Summaries & Evaluations, *Aristolochia* species and aristolochic acids - Herbal remedies containing plant species of the genus *Aristolochia* (Group 1) – naturally occurring mixtures of aristolochic acids (Group 2A), Vol. 82 (p. 69) Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol82/82-01.html>
23. IARC (1986) Summaries & Evaluations, 5-methoxypsoralen, Vol. 40 (p. 327) Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol40/5-methoxypsoralen.html>
24. WHO (1999) Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management. Chorus I. & Bartram J. (eds.). Internet (accessed April 2008): http://www.who.int/water_sanitation_health/resourcesquality/toxiccyanbact/en/index.html
25. WHO (2003) Chemical hazards in drinking-water - microcystin-LR. Internet (accessed April 2008): http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/chemicals/microcystin/en/
26. Australia New Zealand Food Authority (2001) Pyrrolizidine alkaloids in food. A Toxicological Review and Risk Assessment. Technical Report series no.2. Internet (accessed April 2008): <http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/TR2.pdf>
27. National Toxicology Program (2003) Toxicology and carcinogenesis Studies of Riddelliine (CAS No. 23246-96-0) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (Gavage Studies). Internet (accessed April 2008): <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=070B380A-D5C2-A046-3A9B3E5DCDE31E40>
28. ILSI Europe (2000) Packaging materials. 1. Polyethylene terephthalate (PET) for food packaging applications. Internet (accessed April 2008): <http://www.ilsi.org/file/ILSIPET.pdf>
29. ATSDR (1995) ToxFAQs for 2,3-benzofuran. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts25.html>
30. National Toxicology Program (1989) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Benzofuran (CAS No. 271-89-6) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies). accessed April 2008): <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=0708D7E2-C1B8-411A-11002E9DA2BB3116>
31. ATSDR (2004) ToxFAQs for cobalt. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts33.html>
32. ATSDR (2007) ToxFAQs for styrene. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts53.html>

33. ATSDR (1995) ToxFAQs for vinyl acetate. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts59.html>
34. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials (Question number: EFSA-Q-2003-191). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620770530.htm
35. EFSA (2004) Statement on the re-classification of some phthalates for consistency with the new SCF guidelines for food contact materials by the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762989.htm
36. EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Question number: EFSA-Q-2005-100). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620772817.htm
37. EPA. Consumer factsheet on: epichlorohydrin. Internet (accessed April 2008): http://www.epa.gov/safewater/contaminants/dw_contamfs/epichlor.html
38. Begley T., White, K., Honigfort P., Twaroski M., Neches R. & Walker R. (2005) Perfluorochemicals: potential sources of and migration from food packaging. *Food Additives and Contaminants* 22, 1023-1031.
39. MIRA (2005) Milieuraapport Vlaanderen, Achtergronddocument 2005, Verspreiding van perfluorverbindingen. K. Van de Vijver, H. Van Hooste, Vlaamse Milieumaatschappij. Internet (accessed April 2008): http://www.milieuraapport.be/upload/main/miradata/MIRA-T/02_themas/02_02/AG2005_2.2_PFOS_def_website.pdf
40. IARC (1991) Summaries & evaluations, Captafol (Group 2A). Vol. 53 (p. 353). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol53/09-captafol.html>
41. IARC (1999) Summaries & evaluations, 1,2-dimethylhydrazine (Group 2A). Vol. 71 (p. 947). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol71/036-dimhydr.html>
42. ATSDR (1997) Toxicological profile for hydrazines. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp100.pdf>
43. Extension Toxicology Network (extoxnet) (1996) Pesticide information profiles – ethylene dibromide. Internet (accessed April 2008): <http://extoxnet.orst.edu/pips/edb.htm>
44. PAN pesticide database Aramite - Identification, toxicity, use, water pollution potential, ecological toxicity and regulatory information. Internet (accessed April 2008): http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC33708
45. ATSDR (1999) ToxFAQs for bromodichloromethane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts129.html>
46. ATSDR (1995) ToxFAQs for chlordane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts31.html>
47. IARC (1993) Summaries & evaluations, *para*-chloroaniline (Group 2B). Vol. 57 (p. 305). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol57/16-chan.html>
48. IARC (1987) Summaries & evaluations, chlorophenoxy herbicides (Group 2B). Suppl. 7 (p. 156). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/chlorophenoxyherbicides.html>
49. Extension Toxicology Network (extoxnet) (1994) Pesticide information profile – Chlorothalonil. Internet (accessed April 2008): <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/carbaryl-dicrotophos/chlorothalonil-ext.html>
50. EFSA (2007) Chlordane as undesirable substance in animal feed - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question number: EFSA-Q-2005-181). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178661055358.htm

51. EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to DDT as an undesirable substance in animal feed (Question number: EFSA-Q-2005-182). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762040.htm
52. ATSDR (1995) ToxFAQs for 1,2-dibromo-3-chloropropane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts36.html>
53. U.S. EPA (2000) 1,2-Dibromo-3-chloropropane (DBCP). Internet (accessed April 2008): <http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/dibromo-.html>
54. EFSA (2006) Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 1,3 dichloropropene. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620763732.htm
55. EFSA (2006) Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlorvos. Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620764142.htm
56. EFSA (2007) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related heptachlor as an undesirable substance in animal feed (Question number: 2005-184). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178621166921.htm
57. EFSA (2006) Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to Hexachlorobenzene as undesirable substance in animal feed (Question number: EFSA-Q-2005-185). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762091.htm
58. IARC (1999) Summaries & evaluations, Polychlorophenols and their sodium salts (Group 2B). Vol. 71 (p. 769). Internet (accessed April 2008): <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol71/028-polychloroph.html>
59. Almond Board of California (2007) Guidelines for validation of propylene oxide pasteurization. Internet (accessed April 2008): <http://www.almondboard.com/files/PPO%20Pasteurization%20Validation%20Guidelines%20and%20SOPs.pdf>
60. Johnson G. (2001) Orthophenylphenol and phenylhydroquinone residues in citrus fruit and processed citrus products after postharvest fungicidal treatments with sodium orthophenylphenate in California and Florida. *J. Agric. Food Chem.*, 49 (5), 2497–2502.
61. EFSA (2003) Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on the request from the Commission related to the effects of Nitrites/Nitrates on the Microbiological Safety of Meat Products. (Question N° EFSA-Q-2003-026). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/opinion_biohaz_04_en1,2.pdf
62. FDA. Food and Color Additives Program. Internet (accessed April 2008): <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-addi.html>
63. Tazima Y. (1979) Consequences of the AF-23 incident in Japan. *Environmental Health Perspectives* 29, 183-187.
64. EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) to review the toxicology of a number of dyes illegally present in food in the EU (Question number: EFSA-2005-082) http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/afc/afc_opinions/1127.Par.0001.File.dat/afc_op_ej263_illegaldyes_en1.pdf
65. EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on Titanium dioxide (Question number: EFSA-Q-2004-103). Internet (accessed April 2008): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620762898.htm
66. IARC (2006) Summaries & evaluations, Titanium dioxide (Group 2B). Vol. 93. Internet (accessed April 2008): <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/93-titaniumdioxide.pdf>
67. ATSDR (1997) ToxFAQs for toxaphene. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts94.html>
68. ATSDR (1997) ToxFAQs for hexachloroethane. Internet (accessed April 2008): <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts97.html>

69. **Copple B., Banes A., Ganey P. & Roth R. (2002)** Endothelial cell injury and fibrin deposition in rat liver after monocrotaline exposure. *Toxicological Sciences* **65**, 309-318. Internet (accessed August 2008): <http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/65/2/309#HUXTABLE-1989>
70. IARC (1987) International Agency for Research on Cancer - Summaries & Evaluations: Auramine (technical-grade) (group 2B) and manufacture of auramine (Group 1). Suppl. 7, p. 118 <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/auramine.html>
71. IARC (1987) International Agency for Research on Cancer - Some aromatic azo compounds - Summary of data reported and evaluation - Volume 8. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol8/volume8.pdf>
72. The Telegraph, Calcutta, India (2005) Sudan, Congo & toxic mix. http://www.telegraphindia.com/1050324/asp/calcutta/story_4493505.asp
73. JECFA (2001) **Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.** www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1682.htm
74. IARC (1987) Summaries & Evaluations, Oil Orange SS. Suppl. 7, p. 69. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol08/oilorangess.html>
75. FSA (2008) Sudan dyes. <http://www.food.gov.uk/safereating/chemsafe/sudani/>
76. Hoenicke K. (2006) Detection of Low Amounts of Sudan Dyes and other Illegal Dyes in Food and Oleoresins - Analytical Artefact or Cross-Contamination? Presentation, AOAC Europe Section - International Workshop 'Foods to Dye for'. <http://www.aoaceurope.com/katrinhoenicke.pdf>
77. Weisshaar R. (2008b) 3-MCPD-Ester in raffinierten Speisefetten und Speiseölen – aktualisierter Bericht. http://www.cvuas.de/pub/beitrag.asp?ID=745&subid=1&Thema_ID=2&Pdf=False&Aktuell=False
78. EFSA (2008) Polycyclic aromatic hydrocarbons in food. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. (Question No EFSA-Q-2007-136) http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902034842.htm
79. Vandenberg L., Hauser R., Marcus M., Olea N. & Welshon W. (2007) Human exposure to bisphenol A. *Reproductive Toxicology* **24**, 139-177.
80. Scippo M.-L. & Maghuin-Rogister G. (2007) Les perturbateurs endocriniens dans l'alimentation humaine impact potentiel sur la santé. *Ann. Méd. Vét.* **151**, 44-54.
81. Maghuin-Rogister G. (1995) Actualités en matière de résidus de substances à effet hormonal ou anti-hormonal. *Ann. Méd. Vét.* **139**, 319-323.
82. Lawson J., Kim S., Powell W., FitzGerald G. & Rokach J. (2008) Oxidized derivatives of ω -3 fatty acids; identification of IPF_{3 α} -VI in human urine. *Journal of Lipid Research* [Downloaded from www.jlr.org on October 2, 2008]
83. Yin H., Brooks J., Gao L., Porter N. & Morrow J. (2007) Identification of novel autoxidation products of the ω -3 fatty acid eicosapentaenoic acid in vitro and in vivo. *The Journal of Biological Chemistry* **282**, 29890-2990.