

# IPCS

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY



WHO



ILO

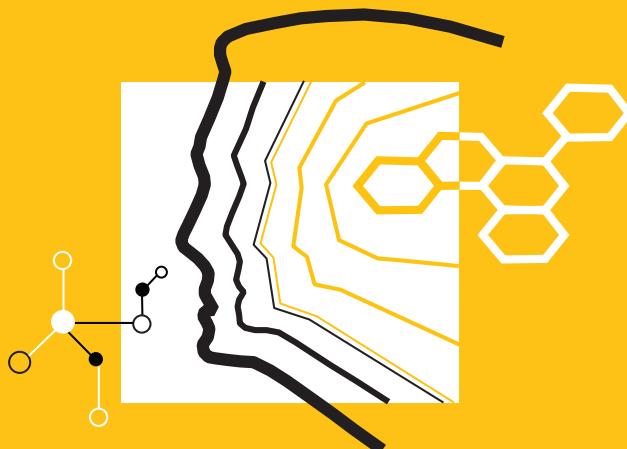


UNEP

Environmental Health Criteria 240

## Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food

Résumé  
(FRENCH SUMMARY)



A joint publication of the Food and Agriculture Organization  
of the United Nations and the World Health Organization



Food and Agriculture  
Organization of  
the United Nations



World Health  
Organization

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization or the World Health Organization.

## **Environmental Health Criteria 240**

# **PRINCIPLES AND METHODS FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS IN FOOD**

A joint publication of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.



**Food and Agriculture  
Organization of the  
United Nations**



**World Health  
Organization**

The **International Programme on Chemical Safety (IPCS)**, established in 1980, is a joint venture of the United Nations Environment Programme (UNEP), the International Labour Organization (ILO) and the World Health Organization (WHO). The overall objectives of the IPCS are to establish the scientific basis for assessment of the risk to human health and the environment from exposure to chemicals, through international peer review processes, as a prerequisite for the promotion of chemical safety, and to provide technical assistance in strengthening national capacities for the sound management of chemicals.

The **Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC)** was established in 1995 by UNEP, ILO, the Food and Agriculture Organization of the United Nations, WHO, the United Nations Industrial Development Organization, the United Nations Institute for Training and Research and the Organisation for Economic Co-operation and Development (Participating Organizations), following recommendations made by the 1992 UN Conference on Environment and Development to strengthen cooperation and increase coordination in the field of chemical safety. The purpose of the IOMC is to promote coordination of the policies and activities pursued by the Participating Organizations, jointly or separately, to achieve the sound management of chemicals in relation to human health and the environment.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food.

(Environmental health criteria ; 240)

1. Risk assessment. 2. Hazard assessment. 3. Exposure assessment. 4. Dose-response assessment. 5. Chemicals. 6. Food safety. 7. Food additives. 8. Contaminants. 9. Pesticide residues. 10. Veterinary drug residues. I. World Health Organization. II. Food and Agriculture Organization of the United Nations.

ISBN 978 92 4 157240 8  
ISSN 0250-863X

(NLM classification: WA 712)

© World Health Organization 2009

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

This document was technically and linguistically edited by Marla Sheffer, Ottawa, Canada.

Printed by Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany.

## RESUME

Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) et la Réunion conjointe FAO/OMS sur les résidus de pesticides (JMPR) suivent les mêmes principes généraux et les mêmes méthodes générales pour procéder aux évaluations des risques chimiques, qui sont publiées dans les rapports des deux comités. Pour donner suite aux recommandations formulées par le JECFA et la JMPR dans les années 80 concernant la nécessité d'examiner la validité des procédures d'évaluation utilisées à cette époque, le Programme international relatif à la sécurité des produits chimiques (IPCS) a parrainé l'élaboration de monographies sur les Critères de santé de l'environnement (EHC), sur les Principes d'évaluation de la sécurité des additifs et des contaminants dans les aliments (EHC 70) et sur les Principes d'évaluation toxicologique des résidus de pesticides dans les aliments (EHC 104). Les évaluations effectuées par le JECFA et la JMPR se fondent sur ces monographies et sur les principes formulés dans les rapports ultérieurs.

Une grande partie des indications fournies dans l'EHC 70 et l'EHC 104 sont encore valables, mais des progrès importants ont été accomplis depuis l'élaboration de ces monographies dans l'analyse chimique, la toxicologie, l'évaluation de l'exposition alimentaire et les méthodes d'évaluation des risques dus à la présence de substances chimiques dans les aliments. La FAO et l'OMS ont donc amorcé un projet visant à actualiser, harmoniser et consolider les principes et les méthodes utilisés par le JECFA et la JMPR pour évaluer les risques que présentent les additifs alimentaires, les contaminants alimentaires, les toxiques naturels et les résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires. La présente monographie est le résultat de ce projet.

L'objectif de cette monographie est double: 1) fournir au JECFA et à la JMPR des directives destinées à s'assurer que les évaluations, par les experts, des données scientifiques utilisées pour procéder aux évaluations de risques chimiques dans les aliments continueront d'être menées de manière appropriée et transparente; et 2) donner aux utilisateurs des informations sur les conclusions du JECFA et de la JMPR (gestionnaires des risques et autres instances nationales et

locales chargées de l'évaluation de risques dans les États membres, par exemple).

La monographie porte sur les principales questions examinées par le JECFA et la JMPR lors de l'évaluation des risques liés aux substances chimiques dans les aliments. Ces questions sont résumées ci-après.

### **Le rôle de l'évaluation des risques dans l'analyse des risques**

L'analyse des risques comprend trois volets: l'évaluation des risques, la gestion des risques et la communication sur les risques. L'évaluation des risques est l'élément central de l'analyse des risques et constitue le fondement scientifique sur lequel s'appuient les décisions concernant la prise de mesures adaptées pour protéger la santé publique. Elle tient compte de toutes les données scientifiques disponibles pertinentes et identifie toutes les incertitudes dans la base des connaissances. L'évaluation des risques comporte quatre étapes: l'identification des dangers, la caractérisation des dangers (y compris l'évaluation de la relation dose-réponse), l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques. Il s'agit d'un cadre conceptuel qui, dans le contexte de l'évaluation de l'innocuité des substances chimiques contenues dans les aliments, fournit un mécanisme pour examiner les informations pertinentes de manière structurée afin d'estimer les différents effets susceptibles de se répercuter sur la santé en raison d'une exposition aux substances chimiques contenues dans les aliments.

L'évaluation des risques chimiques dans les produits alimentaires ou à leur surface constitue l'activité fondamentale du JECFA et de la JMPR. Sur les conseils de ces deux comités, des mesures sont prises en matière de sécurité sanitaire des aliments dans le cadre de la gestion des risques mise en œuvre par les États au niveau national et par la Commission du Codex Alimentarius au niveau international. Alors que le JECFA et la JMPR basent leurs évaluations sur des principes scientifiques adaptés et assurent la cohérence voulue dans la détermination de l'évaluation des risques, la Commission du Codex Alimentarius et ses comités respectifs, dont les travaux portent sur les substances chimiques dans les aliments, sont responsables, en qualité de gestionnaires des risques, de la prise des décisions finales

concernant l'établissement de limites maximales pour les résidus de pesticides, les résidus de médicaments vétérinaires, les contaminants et les additifs dans les aliments, ainsi que l'adoption d'autres mesures applicables.

Même s'il est souhaitable, pour garantir une indépendance scientifique, de séparer les activités fonctionnelles propres à l'évaluation des risques de celles liées à la gestion des risques, il est reconnu que les gestionnaires des risques doivent communiquer et interagir avec les évaluateurs des risques tout au long du processus afin de définir la portée de l'analyse, notamment lors de la formulation du problème. La relation entre l'évaluation des risques et la gestion des risques est donc un processus interactif, souvent itératif.

### ***Caractérisation chimique, méthodes analytiques et élaboration de spécifications***

La présente section de la monographie décrit les données chimiques nécessaires à l'évaluation des risques. La disponibilité de ces données est également une condition préalable à la surveillance et au contrôle des substances chimiques dans les aliments.

Le JECFA et la JMPR examinent les méthodes analytiques proposées pour vérifier qu'elles peuvent être utilisées par la communauté internationale. Il est nécessaire de recourir à des méthodes analytiques, par exemple, pour spécifier les contaminants, déterminer les concentrations d'une substance chimique et de ses métabolites dans les études pharmacocinétiques, toxicocinétiques et les études de déplétion de résidus, ainsi que pour établir les concentrations de contaminants et de résidus de médicaments vétérinaires et de pesticides dans les aliments de manière fiable. La monographie décrit les principales caractéristiques des méthodes analytiques appropriées et les critères de validation de ces méthodes.

### ***Spécifications relatives aux additifs alimentaires***

Des spécifications d'identité et de pureté sont nécessaires au JECFA pour évaluer l'innocuité des additifs alimentaires. Les évaluations d'additifs alimentaires effectuées par le JECFA reposent sur des études réalisées avec une substance ou un produit chimique ayant une identité, une pureté et une forme physique bien définies. L'évaluation de

l'innocuité n'est valable que pour les produits dont le profil d'identité et de qualité n'est pas très différent de celui du matériel utilisé pour générer les données utilisées dans le cadre de l'évaluation.

### **Pesticides**

La réunion conjointe FAO/OMS sur les spécifications relatives aux pesticides (JMP) établit des spécifications pour les produits techniques et les préparations. La JMPR prend en compte les spécifications de la JMPS durant l'évaluation de l'innocuité. La JMPR évalue les méthodes analytiques utilisées pour produire les données sur les résidus afin de vérifier qu'elles sont appropriées pour les types de substances à analyser et d'échantillons traités. La JMPR fournit également des informations sur les méthodes adaptées pour appliquer des limites maximales de résidus (LMR) et indique si certains composants se prêtent à une analyse par des méthodes multi-résidus.

### **Résidus de médicaments vétérinaires**

Le JECFA doit avoir la garantie que tous les médicaments vétérinaires entrant dans le cadre de ses évaluations sont bien caractérisés et leurs propriétés chimiques et physiques, ainsi que la nature et les concentrations des principales impuretés doivent lui être fournies. Le processus de fabrication doit être également décrit, et la cohérence et la qualité des produits finaux doivent être prouvées.

La forme et la distribution des résidus résultant de chaque type d'application autorisée dans chaque espèce doivent être déterminées et il faut vérifier qu'il n'existe pas de transfert de résidus dans les tissus comestibles ou les produits d'origine animale. Il est également nécessaire de définir un résidu marqueur qui correspond généralement à la forme du médicament (composé souche ou métabolite) que l'on trouve en plus forte concentration pendant la période de temps la plus longue. Le rapport entre le résidu marqueur et le total des résidus du médicament doit être déterminé.

### **Contaminants**

Les données nécessaires pour caractériser un contaminant doivent inclure ses concentrations dans les aliments et le régime alimentaire total de pays dont le nombre sera aussi grand que possible. Les

données doivent être formatées à l'aide du Système mondial de surveillance – Surveillance de la contamination des aliments et programme d'estimation (GEMS/Alimentation) afin de faciliter la collecte des données et le contrôle de leur qualité. Les données doivent être accompagnées d'informations détaillées sur les plans d'échantillonnage et sur les méthodes analytiques utilisées pour produire ces données.

### ***Substances consommées en grandes quantités***

Des analyses chimiques détaillées des substances consommées en grandes quantités, telles que les additifs de masse, doivent être réalisées pour identifier les éventuelles impuretés et pour fournir des informations sur l'adéquation nutritionnelle, en particulier lorsque ces substances remplacent des aliments conventionnels. Étant donné l'exposition potentiellement élevée à des impuretés indésirables (telles que les métaux lourds) résultant de l'ingestion de substances consommées en grandes quantités, des efforts particuliers doivent être réalisés pour identifier et quantifier ces impuretés.

### ***Identification et caractérisation des dangers: études toxicologiques et humaines***

#### ***Étendue et choix des méthodes de test***

Les études toxicologiques peuvent être divisées en deux grandes catégories: 1) les études *in vitro*, qui ont recours à la culture d'organismes ou de cellules, ou à la préparation de tissus provenant d'animaux de laboratoire ou de l'homme; 2) les études *in vivo* sur des animaux de laboratoire ou sur l'homme. Ces études ont plusieurs objectifs, dont: l'identification des effets nocifs potentiels (identification des dangers), la définition des conditions d'exposition nécessaires à la production des effets nocifs, et l'évaluation de la relation dose-réponse en cas d'effet nocif (caractérisation des dangers). Le JECFA et la JMPR examinent les données issues de ces deux types d'étude lors de l'évaluation des risques.

Il est largement admis que les tests effectués sur les animaux doivent être réduits, affinés ou remplacés dans toute la mesure du possible, ce qui a conduit à une utilisation croissante de méthodes alternatives et à une amélioration de la conception des études. Il est également important que des méthodes et des approches reposant sur une solide

base scientifique soient utilisées pour tester l'innocuité des substances chimiques dans les aliments. Ainsi, même si des progrès ont été réalisés pour développer des méthodes *in silico* et *in vitro*, il n'est pas encore possible de remplacer les essais sur les animaux pour déterminer la plupart des effets négatifs concernés. Aucune espèce animale d'expérimentation n'est un modèle idéal pour l'homme, mais des indications montrent que les études effectuées sur des animaux sont généralement un moyen efficace pour évaluer la toxicité potentielle des substances contenues dans les aliments, à condition que les données soient interprétées de manière critique.

Plusieurs organisations de réputation mondiale, comme l'Organisation de la coopération et du développement économiques (OCDE), fournissent des orientations sur les normes minimales pour la conception et la conduite des études toxicologiques. Toutes les études utilisées pour évaluer les risques de présence d'une substance dans les aliments sont passées en revue afin de s'assurer de l'adéquation de leur conception et de leur réalisation, et ces études doivent être de préférence menées dans le respect des principes des Bonnes pratiques de laboratoire. La monographie examine également les récents développements prometteurs concernant les protocoles d'essai qui n'ont pas été encore officiellement acceptés par l'OCDE.

L'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excration (ADME) d'une substance aux premiers stades des essais est important pour aider à sélectionner les espèces animales et les doses d'essai entrant dans le cadre des études de toxicité. Lorsque cela est possible, l'investigation de toute différence qualitative ou quantitative d'ADME entre les espèces testées et l'homme fournira des renseignements importants pour caractériser les dangers.

L'étendue des tests toxicologiques nécessaires dépend de la nature et de l'utilisation de la substance étudiée. Il ne sera pas obligatoirement nécessaire de procéder à l'ensemble des tests décrits dans la monographie pour parvenir à une conclusion concernant l'évaluation des risques liés à une substance donnée. Des méthodes progressives sont également abordées; ces méthodes permettent de procéder à des essais de sélection ou à un nombre restreint d'études standards de toxicité, ce qui peut être suffisant pour évaluer les risques ou décider d'entreprendre des recherches complémentaires.

Des essais à court et long terme sont généralement réalisés pour déterminer la toxicité systémique générale. Ces essais identifient des organes cibles pour la toxicité et peuvent révéler la nécessité de conduire des essais supplémentaires ou plus spécifiques (pour la neurotoxicité ou l'immunotoxicité, par exemple). Les effets de la substance testée sont examinés sur une large gamme d'indicateurs de toxicité, comprenant des événements cibles observationnels, fonctionnels, biochimiques et pathologiques. Les études sont généralement conduites sur deux espèces, l'une appartenant à l'espèce des rongeurs et l'autre à une espèce différente, et sur les deux sexes, afin d'optimiser les possibilités de déceler des effets (identification des risques). Les essais à long terme comprennent également souvent des tests de carcinogénicité sur deux espèces de rongeurs. L'application d'une autre méthode peut être acceptable au cas par cas pour remplacer l'utilisation de l'une ou l'autre espèce de rongeurs; divers autres tests de carcinogénicité accentuant les réponses tumorigènes et diminuant la durée des essais biologiques ont été introduits, dont des modèles d'initiation/promotion, le modèle de rongeur à tumorigénérité néonatale et des modèles de souris transgéniques.

Les essais doivent être effectués de manière à se rapprocher le plus possible des scénarios d'exposition humaine. La sélection des doses doit tenir compte de l'exposition humaine projetée, de la fréquence de l'exposition et de la durée de l'exposition. Dans le cadre des études sur animaux à dose répétée, les substances présentes dans les aliments, sont généralement administrées par le biais de l'alimentation, du gavage ou de l'eau potable. Dans l'idéal, les niveaux de dose sélectionnés sont tels que le niveau le plus élevé produit des effets toxiques, mais sans provoquer la mort ou une grave souffrance, alors que les niveaux plus faibles engendrent des réactions progressives et que les niveaux de dose les plus faibles ne produisent aucun effet nocif. La conception de l'étude doit être adéquate afin de pouvoir déterminer un point de référence pour caractériser les dangers, ce qui est également connu sous le nom de point de départ (POD); il peut s'agir, par exemple, d'une concentration sans effet nocif observé (CSENO) ou d'une dose de référence (BMD en anglais) produisant un effet nocif faible, mais mesurable.

Il est important que toutes les conceptions d'étude accordent une attention particulière à l'espacement des doses et au nombre de

groupes d'études, à la dose maximale utilisée, au nombre d'animaux par sexe dans chaque groupe de dose, au choix des contrôles, au schéma de dosage, à la confirmation de la dose administrée par rapport à la dose nominale, ainsi qu'à la dose ingérée (acceptabilité du goût et gaspillage de nourriture, par exemple).

Outre les tests effectués pour déterminer une toxicité systémique générale, la génotoxicité potentielle d'une substance doit être évaluée à l'aide d'une gamme de tests adéquats *in vitro* et, si nécessaire, *in vivo*. Pour déterminer de manière détaillée la génotoxicité potentielle d'une substance, il est nécessaire de disposer d'informations relatives à la capacité d'induire des mutations génétiques, des anomalies de la structure chromosomique et une aneuploïdie. Un petit nombre d'essais *in vitro* est généralement choisi pour couvrir différents indicateurs d'effets génétiques. Un test de mutation génétique sur bactéries (essai de *Salmonella*/microsome) et un ou deux tests sur cellules mammaliennes visant à détecter les points de mutations ou les mutations chromosomiques (clastogénicité/aneugénicité) sont les tests les plus fréquemment utilisés.

Les effets de la substance sur la performance reproductive, tant des mâles que des femelles, et sur le développement pré et post natal des descendants sont aussi déterminés. L'objectif des études de toxicité sur la reproduction et le développement est d'évaluer: 1) les effets susceptibles de s'exprimer par une baisse de la fertilité ou de la fécondité de l'un ou de l'autre des parents ou des descendants due à des anomalies morphologiques, biochimiques, génétiques ou physiologiques, et 2) la croissance et le développement normal des descendants. Toutefois, les tests de toxicité sur la reproduction et le développement ne couvrent pas nécessairement toute la gamme des effets susceptibles d'être induits par des substances chimiques interférant avec le système endocrinien. La mise au point d'une batterie de tests de sélection destinés à évaluer les substances chimiques qui interfèrent avec les œstrogènes, les androgènes et la thyroïde était toujours en cours au moment de la publication de la présente monographie.

Il faut en outre tenir compte de la nécessité de procéder à des tests de toxicité aiguë. Certaines substances (certains métaux, mycotoxines, résidus de médicaments vétérinaires, résidus de pesticides, par exemple) peuvent provoquer une intoxication aiguë après de courtes

périodes d'ingestion. Lors des évaluations auxquelles il procède, le JECFA inclut une évaluation des effets aigus et, lorsque cela est approprié, la possibilité d'effets aigus sur des individus sensibles. La JMPR considère aujourd'hui qu'il est normal d'établir une dose aiguë de référence (DARf) pour tous les pesticides qu'elle évalue. La JMPR a défini des orientations dans le cadre d'une étude sur des animaux de laboratoire auxquels ont été administrés une dose unique afin d'estimer les DARf plus précisément; ces orientations servent de fondement aux lignes directrices que l'OCDE est en cours d'établir sur les essais.

Des essais supplémentaires peuvent être également nécessaires pour déterminer les effets nutritionnels et neurotoxiques, y compris les effets neurocomportementaux, à la fois chez les adultes et au cours du développement, ainsi que les effets immunotoxicologiques. Les résultats des tests standards décrits ci-dessus peuvent rendre évidente la nécessité de procéder à des essais supplémentaires. Des études spécifiques sur le mécanisme de la toxicité ou le mécanisme d'action peuvent fournir des données supplémentaires utiles à l'évaluation.

### ***Interprétation des résultats***

L'évaluation critique de la conception des études et de leurs conclusions, ainsi que l'interprétation des résultats sont les étapes les plus importantes de l'évaluation des risques. Les résultats issus des groupes traités sont généralement comparés à ceux issus de contrôles concomitants. La comparaison des données des tests avec les données historiques, notamment dans le cas de la carcinogénicité et de la toxicité développementale, peut également être utile pour comprendre la portée d'une conclusion donnée.

L'évaluation de nombreux points finaux toxicologiques doit faire intervenir une méthode par évidence reposant sur les données issues de toutes les études disponibles portant sur l'examen de fluides, cellules, tissus ou organes identiques ou fonctionnellement liés. Des conclusions similaires tirées par diverses études et la preuve de relations dose-effet donnent plus de poids à la caractérisation des dangers.

Afin de déterminer si un composant est génotoxique ou ne l'est pas, les données disponibles doivent être évaluées globalement. Des résultats entièrement négatifs obtenus par une batterie de tests *in vitro* suffisent normalement pour conclure qu'une substance est dénuée

d'un potentiel génotoxique, sauf s'il faut tenir compte de circonstances particulières préoccupantes (niveau d'exposition humaine élevé ou soutenu, considérations structurelles, par exemple). Réciproquement, un ou plusieurs tests *in vitro* positifs nécessitent habituellement un suivi à l'aide d'un essai de génotoxicité *in vivo*. Les résultats des essais de génotoxicité peuvent être alors rapprochés des résultats expérimentaux tirés des essais de carcinogénicité chez les rongeurs, les résultats des essais à court terme à eux seuls ne fournissant pas une prévision fiable du caractère carcinogène d'une substance chez les rongeurs. Des études de génotoxicité positive renseignent bien sur le mécanisme d'action des substances carcinogènes et influent sur l'approche utilisée lors de la caractérisation ultérieure des risques. Les conclusions positives provenant des essais biologiques de carcinogénicité chez les rongeurs doivent être soigneusement interprétées en tenant compte du mécanisme d'action, des différences possibles dans l'effet de fond et dans la réponse en fonction des espèces, ainsi que de la question de l'extrapolation entre forte dose et faible dose. L'IPCS a développé un cadre conceptuel afin d'évaluer le mécanisme d'action de la carcinogénèse chimique chez des espèces animales de laboratoire; ce cadre a été ensuite élargi pour traiter de la question de la pertinence, chez l'homme, des données cancérologiques issues de tests sur des animaux. Les mécanismes pertinents pour l'homme incluent la réactivité à l'acide déoxyribonucléique ou la génotoxicité. Il a été déterminé que certains mécanismes ne sont pas pertinent pour l'homme, dont la néphropathie induite chez le rat par l' $\alpha$ 2u-microglobuline et la prolifération de peroxisomes.

Lors de l'interprétation des données des études de toxicité sur la reproduction et le développement, il est important de rechercher les schémas de réponse biologiquement liés, ainsi que les relations existant entre les résultats aux différents points finaux, et de comparer les constatations aux données toxicologiques disponibles fournies par d'autres études. Étant donné que les conceptions des études standards requièrent que la dose la plus élevée produise une indication minimale de présence de toxicité maternelle, il peut s'avérer difficile d'évaluer dans quelle mesure l'effet provoqué par cette dose sur le développement est directement lié à l'action de la substance chimique sur l'embryon ou sur le fœtus, ou s'il est indirectement lié à l'homéostasie maternelle altérée. Bien qu'il existe plusieurs exemples de ce dernier type, il est important de ne pas conclure à une causalité sur la base de

l’association de la toxicité sur la croissance et de la toxicité maternelle sans procéder à des essais et à une évaluation supplémentaires.

### ***Allergies et autres hypersensibilités alimentaires***

Les allergies alimentaires sont la conséquence de la réponse immunitaire non désirée ou non contrôlée envers un antigène dans l’alimentation chez des individus sensibles. Elles se fondent sur l’interprétation aberrante du corps à certaines protéines alimentaires qu’il considère comme « corps étrangers », ce qui déclenche une réaction exagérée du système immunitaire. Les allergies se développent par le biais d’un processus de sensibilisation. Durant la phase de sensibilisation, l’exposition à l’allergène alimentaire stimule la production de l’immunoglobuline E qui se forme pour lutter contre un antigène alimentaire.

L’évaluation des risques d’allergie alimentaire est une discipline relativement nouvelle et aucun consensus n’a été dégagé sur la manière de procéder, même si plusieurs approches ont été proposées. Ainsi, il n’existe actuellement pas de consensus sur une dose seuil en deçà de laquelle la sensibilisation aux allergènes alimentaires ne se produirait pas. Pour prévoir l’allergénicité potentielle des nouvelles protéines alimentaires, telles que les aliments génétiquement modifiés, des approches stratégiques fondées sur un arbre décisionnel ont été décrites.

### ***Principes généraux relatifs aux études chez l’homme***

Les données issues d’études sur l’homme sont potentiellement importantes pour identifier et caractériser les dangers, ainsi que pour apprécier les risques que présentent les additifs alimentaires, les contaminants et les résidus de médicaments vétérinaires et de pesticides. Ces données peuvent provenir d’expériences contrôlées sur des volontaires humains, d’études de surveillance, d’études épidémiologiques (études écologiques, études de cas-témoins, études de cohortes, études analytiques ou sur le terrain) réalisées sur des populations dont le niveau d’exposition diffère, d’études expérimentales ou épidémiologiques sur des sous-groupes spécifiques d’individus, de rapports cliniques (empoisonnement, par exemple) ou d’études de cas sur des individus. Les points finaux peuvent inclure l’examen de l’innocuité

ou de la tolérance, les effets nutritionnels et fonctionnels des aliments ou des composants alimentaires, le métabolisme et la toxico-cinétique de la substance, le mécanisme d'action en ayant éventuellement recours à des biomarqueurs pour les effets identifiés dans les études sur animaux, et les effets nocifs sur la santé suite à des expositions accidentelles (à un contaminant, par exemple).

Les aspects critiques de toute étude expérimentale sur l'homme concernent les contrôles éthiques, professionnels et juridiques fondamentaux qui déterminent de la nécessité de procéder à une étude sur l'homme et les circonstances dans lesquelles elle peut être menée de manière adéquate. Le nombre de sujets inclus dans une étude doit être suffisant pour atteindre les objectifs de la recherche. Il faut évaluer les cas dans lesquels il peut être suffisant d'utiliser des tissus humains ex vivo ou in vitro. L'expérimentation effectuée sur des cellules ou des tissus humains ou utilisant d'autres préparations contenant ou représentant des enzymes humains, des récepteurs et d'autres facteurs infracellulaires in vitro sont fondamentalement différents des études sur l'homme car elles ne tiennent pas compte de l'absorption, de la distribution, des aspects de métabolisme intégré et d'excration. Elles permettent toutefois de réaliser des études mécanistes dans des conditions contrôlées qui ne sont pas réalisables en clinique; ces techniques sont donc très précieuses pour aider à déterminer les voies métaboliques et les mécanismes de réponse susceptibles de revêtir une importance chez l'homme et qui méritent d'être étudiés en tant que biomarqueur de l'exposition ou de l'effet.

#### ***Considérations liées au tractus gastro-intestinal, y compris aux effets sur la microflore intestinale***

Les interactions susceptibles de se produire entre les substances chimiques contenues dans les aliments et la flore bactérienne du tractus gastro-intestinal doivent être étudiées sur le plan tant des effets de la microflore intestinale sur les substances chimiques que des effets des substances chimiques sur la flore intestinale.

Les méthodes in vivo utilisées pour étudier le rôle de la microflore intestinale dans le métabolisme d'une substance sont les suivantes: 1) l'administration parentérale du composé, qui devrait déterminer une diminution du métabolisme microbien des composés polaires

mal absorbés par rapport à l'administration d'une dose par voie orale; 2) les études sur animaux consistant à réduire la flore bactérienne à l'aide d'antibiotiques; et 3) les études sur des animaux axéniques et sur des animaux (anciennement) axéniques auxquels des souches bactériennes connues ont été inoculées (animaux gnotobiotiques). Plusieurs facteurs peuvent influer sur l'activation métabolique des substances chimiques étrangères par la microflore hôte, dont l'espèce-hôte, le régime alimentaire, la médication et l'adaptation métabolique. Diverses méthodes *in vitro* et *in vivo* existent également pour tester le potentiel d'une substance à induire une résistance dans la microflore intestinale, suite à l'ingestion de substances ou de résidus dotés de propriétés anti-microbiennes.

## **Évaluation de la relation dose-réponse**

L'évaluation de la relation dose-réponse est une étape principale de la caractérisation des dangers, qui est un volet du paradigme de l'évaluation des risques. L'évaluation de la relation dose-réponse permet de fournir des avis sur l'évaluation des risques et d'établir des valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires.

Les approches se présentent généralement sous l'une des deux formes suivantes: 1) les analyses donnant une estimation quantitative ou qualitative du risque; et 2) les analyses établissant des valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires, telles que la dose journalière admissible (DJA) ou la dose journalière tolérable (DJT) qui correspondent à des niveaux d'exposition considérés ne produire aucun « risque appréciable pour la santé de l'homme ». La DJT approche est utilisée pour les contaminants. La DJA approche s'utilise généralement lorsque l'exposition peut être contrôlée, comme dans le cas, par exemple, des additifs alimentaires et des résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires dans les aliments. La monographie EHC 239 intitulée Principes de la modélisation dose-réponse pour l'évaluation des risques d'origine chimique examine les approches permettant d'évaluer la relation dose-réponse appliquées aux données issues d'études sur les animaux.

La détermination de la présence ou de l'absence d'une relation de cause à effet est l'une des premières composante d'une évaluation des risques. Si des données suffisantes rendent plausible l'existence d'une telle relation, il est indispensable de disposer de données sur la

relation dose-réponse. Les données relatives à la dose-réponse peuvent être issues des études *in vivo* sur des animaux de laboratoire ou sur l'homme, sur lesquelles se fonde normalement la caractérisation des risques. Dans chaque cas, afin de pouvoir interpréter les données concernant les effets, il faut généralement déterminer les niveaux d'exposition qui ne produisent pas d'effet mesurable et établir la relation entre la hausse de l'incidence et la sévérité ou la nature de l'effet résultant de l'augmentation de l'incidence.

La modélisation de la relation dose-réponse peut être décrite en six étapes principales. Les quatre premières étapes (sélection des données, sélection du modèle, liaisons statistiques et estimation des paramètres) concernent les données sur la relation dose-réponse. Dans cette analyse, les données observées de dose-réponse sont modélisées de manière à prévoir l'intensité probable de la réponse à une dose donnée soit à l'intérieur, soit à l'extérieur de la gamme observée de dose-réponse, ou la dose probable générant une intensité donnée de l'effet. Les deux dernières étapes se rapportent à la mise en application et à l'évaluation des résultats de l'analyse.

L'extrapolation est une composante nécessaire de l'évaluation des risques. Dans la plupart des cas examinés par le JECFA et la JMPR, les données utilisées pour évaluer la relation dose-réponse proviennent des expériences effectuées sur des animaux de laboratoire auxquels ont été administrées des doses sensiblement plus élevées que l'exposition humaine potentielle. Dans les analyses dose-réponse de ce type, deux aspects doivent être pris en considération pour l'extrapolation: 1) l'extrapolation à l'homme en partant des espèces testées; et 2) la prise en compte de différences humaines possibles dans la réponse. Les méthodes utilisées pour traiter de ces extrapolations sont abordées dans la monographie et sont diverses, allant de l'utilisation de facteurs d'incertitude à des schémas plus complexes de modélisation fondés sur les différences de réponses toxico-cinétiques et toxico-dynamiques entre l'homme et les animaux de laboratoire, ainsi que sur la variabilité entre différentes personnes.

## **Détermination de valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires**

La détermination de valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires fournit des données quantitatives issues de l'évaluation

des risques pour permettre aux gestionnaires des risques de prendre des décisions en matière de protection de la santé publique. Les valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires découlent de l'évaluation de la relation dose-réponse pour les points finaux les plus pertinents dans les espèces les plus pertinentes. La première approche, qui reste celle la plus utilisée par le JECFA et la JMPR pour dériver les valeurs recommandées afin de protéger contre les effets nocifs qui se manifestent au-delà d'un certain seuil, consiste à définir une CSENO ou parfois la plus basse concentration produisant des effets nocifs (LOAEL en anglais) en tant que POD. Une autre approche appliquée par le JECFA et la JMPR consiste à utiliser la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD (BMDL en anglais) comme POD pour déduire la valeur recommandée ou pour calculer une marge d'exposition (MOE). L'évaluation de la relation dose-réponse est quelquefois utilisée pour définir la dose associée à une augmentation négligeable de la réponse (1 pour 1 million, par exemple) par rapport au niveau de fond.

En ce qui concerne les additifs alimentaires et les résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires dans les aliments, la valeur recommandée est exprimée par la dose journalière admissible (DJA). Les DJA fixées par le JECFA et la JMPR se fondent sur tous les faits connus au moment de l'évaluation. Le JECFA définit généralement les DJA en se basant sur la CSENO déterminée chez l'espèce animale la plus appropriée, c'est à dire en général la plus sensible. La DJA est exprimée en quantité (en milligramme, par exemple), par kilogramme de poids corporel, dans une plage généralement comprise entre zéro et une valeur limite supérieure. Les DJA sont normalement exprimées par une valeur numérique utilisant un seul chiffre significatif. Lorsque cela est approprié, le JECFA et la JMPR déterminent des DARf, qui fournissent une estimation de la quantité d'une substance contenue dans les aliments et/ou dans l'eau potable pouvant être ingérée pendant une journée ou moins, sans risque appréciable sur la santé du consommateur, sur la base de tous les faits connus au moment de l'évaluation. Les DARf sont habituellement exprimées en fonction du poids corporel.

S'agissant des contaminants alimentaires qui ne peuvent être généralement évités, le JECFA applique le terme « admissible » pour la valeur recommandée en matière de santé. Cela signifie que

l'absorption des contaminants inévitablement associés à la consommation d'aliments par ailleurs sains et nutritifs est admissible. Les principes régissant les niveaux d'ingestion admissibles sont identiques à ceux des DJA: les approches CSENO ou BMD peuvent être utilisées comme POD pour fixer les valeurs recommandées pour les contaminants. Les contaminants alimentaires comprennent les métaux lourds, les produits toxiques naturels (tels que les dioxines et les mycotoxines), les impuretés contenues dans les additifs alimentaires, les solvants utilisés lors de la transformation des denrées alimentaires, d'autres substances liés aux procédés alimentaires tels que la cuisson, les substances migrant des ustensiles et équipements qui entrent en contact avec les aliments, et les résidus provenant des additifs utilisés dans l'alimentation animale ou les composants non actifs des formules de médicaments vétérinaires. Les valeurs recommandées peuvent être exprimées par l'estimation d'une dose journalière admissible, DJA), d'une dose journalière admissible maximale temporaire (DJAMT), d'une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) ou d'une dose mensuelle tolérable provisoire (DMTP). Le qualificatif « provisoire » indique qu'il s'agit d'une évaluation indicative, compte tenu de la rareté des données disponibles sur les conséquences de l'exposition humaine à des concentrations proches de celles auxquelles s'intéresse le JECFA. Les DJMT sont utilisées dans le cas des contaminants qui peuvent s'accumuler dans l'organisme. Le JECFA utilise les DHTP et les DMTP pour les contaminants qui ne semblent pas s'accumuler dans l'organisme avec le temps.

La sélection des données appropriées et la détermination de la CSENO représentent les étapes essentielles de l'approche CSENO pour calculer les valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires. Lors du calcul de ces valeurs, un facteur de sécurité ou d'incertitude est appliqué à la CSENO afin d'attribuer une marge de sécurité prudente liée aux incertitudes inhérentes à l'extrapolation à l'homme des données de toxicité issues des animaux de laboratoire, ainsi qu'aux variations au sein de l'espèce humaine. Les termes « facteur de sécurité » et « facteur d'incertitude » sont souvent utilisés de façon interchangeable; le terme « facteur de sécurité » a été privilégié dans le passé, mais on lui préfère aujourd'hui celui de « facteur d'incertitude ». Le concept de facteurs d'ajustement spécifique à des substances chimiques a été introduit pour permettre l'utilisation de données spécifiques relatives aux différences entre espèces ou à la variabilité au sein de l'espèce

humaine en toxicocinétique ou en toxicodynamique; ce concept permet de calculer des facteurs d'incertitude fondés sur les données au lieu d'utiliser des facteurs par défaut, lorsque cela est possible.

L'approche BMD a été introduite comme une alternative à l'approche CSENO. Cette méthode définit un niveau d'exposition ou une dose donnant un effet faible, mais mesurable, comme POD afin d'évaluer les risques. La méthode BMD présente de nombreux avantages, dont l'utilisation de données complètes dose-effet dans l'analyse statistique, qui permettent de quantifier l'incertitude dans les données. Le degré d'incertitude dans les données dû, par exemple, aux tailles réduites des groupes ou à une forte variation au sein d'un groupe, se traduit par des valeurs recommandées d'un niveau plus faible.

Il est des circonstances où le JECFA et la JMPR estiment que l'utilisation d'une DJA numérique ne convient pas. Ce cas se présente lorsqu'il apparaît que la consommation estimée de l'additif sera bien inférieure à toute valeur numérique qui devrait normalement lui être attribuée. Dans de telles circonstances, l'expression DJA « non spécifiée » est utilisé.

Parfois, certains aspects sont insuffisamment couverts par l'ensemble des données disponibles sur une substance particulière ou de nouvelles données remettent en question la DJA précédemment déterminée par le JECFA ou la JMPR. Le Comité établit souvent une dose journalière admissible « temporaire » lorsqu'il a la certitude qu'une substance peut être employée sans danger pendant la période de temps relativement courte nécessaire pour produire et évaluer de nouvelles données sur son innocuité, mais qu'elle peut présenter un danger si elle est utilisée pendant toute une vie; cette dose sera modifiée, le cas échéant, lorsque les données nécessaires auront été fournies dans les délais impartis.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires et les pesticides, la DJA est utilisée pour confirmer la sécurité des limites maximales de résidus (LMR) proposées lorsque les substances sont utilisées conformément aux bonnes pratiques. La toxicité du médicament parent ou de ses principales métabolites est prise en considération lorsqu'une DJA est établie pour un résidu de médicament vétérinaire ou de pesticide; la DJA se fonde sur le point final toxicologique du composant le plus préoccupant.

Lorsqu'un médicament vétérinaire peut avoir une incidence sur la microflore intestinale de l'homme à des expositions plus faibles que celles provoquant des effets toxicologiques, la DJA est déterminée en fonction de ce point final. Le système d'arbre de décision, harmonisé au niveau international et faisant l'objet des directives de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques s'appliquant à l'enregistrement des produits pharmaceutiques vétérinaires (VICH en anglais), permet de déterminer la nécessité d'établir une DJA microbiologique. Les trois premières étapes examinent: 1) si les résidus du médicament et/ou ses métabolites sont biologiquement actifs en regard des représentants de la flore intestinale humaine, 2) si les résidus atteignent le colon humain, et 3) si les résidus contenus dans le colon continuent d'être microbiologiquement actifs. Si l'on obtient un résultat négatif à l'une quelconque des trois étapes, il n'est pas nécessaire de déterminer une DJA. Toutefois, lorsque des résidus de cette nature sont présents, on considère que les deux points finaux préoccupants pour la santé publique sont: 1) la perturbation de la barrière de colonisation et 2) l'augmentation des populations de bactéries résistantes.

Lorsqu'il est envisagé d'utiliser plusieurs substances produisant des effets toxiques similaires ou ayant une métabolite toxique en tant qu'additifs alimentaires, pesticides ou médicaments vétérinaires, ou lorsque ces substances se présentent sous la forme de contaminants, il peut être approprié d'établir une valeur recommandée en fonction des critères sanitaires; ces substances seront alors considérées comme un groupe pour limiter leur ingestion globale. Pour que cette procédure soit réalisable, les substances doivent avoir un mécanisme d'action identique et un éventail similaire de toxicité potentielle.

Il est préférable de déterminer des valeurs recommandées pour l'ensemble de la population. Ces valeurs sont normalement fixées de manière à protéger le sous-groupe de la population la plus sensible, sur la base des résultats sanitaires critiques les plus sensibles. Il est toutefois reconnu que le résultat sanitaire le plus critique n'est pas toujours pertinent pour certains sous-groupes de la population. Il est particulièrement important, par exemple, de s'assurer que la valeur recommandée est adéquate pour protéger l'embryon ou le fœtus contre d'éventuels effets *in utero*. Dans certaines situations dans lesquelles un point final relatif au développement ou un point

final spécifique à une sous-population détermine la valeur recommandée pour une substance ne présentant aucune autre toxicité, il est possible d'émettre un avis concernant une deuxième valeur (plus élevée) fondée sur un autre point final pertinent pour le reste de la population.

### **Évaluation de l'exposition alimentaire aux substances chimiques contenues dans les aliments**

Lors de l'évaluation de l'exposition alimentaire aux substances chimiques, les données de consommation alimentaire sont associées aux données de concentration des substances chimiques dans les produits alimentaires. L'estimation de l'exposition alimentaire qui en résulte peut alors être comparée à la valeur recommandée ou au POD toxicologique (CSENO; BMDL) pour la substance chimique alimentaire concernée lors de la caractérisation des risques. Des évaluations peuvent être effectuées dans le cas d'expositions aiguës ou chroniques. Les évaluations de l'exposition alimentaire doivent couvrir la population générale, ainsi que les groupes critiques qui sont vulnérables ou dont l'exposition risque d'être sensiblement différente de celle de la population générale (nourrissons, enfants, femmes enceintes, personnes âgées et végétariens, par exemple).

En principe, il est nécessaire de procéder à des évaluations de l'exposition alimentaire pour toutes les substances chimiques contenues dans les aliments qui ont été mises en évidence lors de l'évaluation des risques. L'évaluation des risques peut être également appliquée aux contaminants, aux résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires, aux additifs alimentaires (y compris les aromatisants), aux auxiliaires technologiques et à d'autres substances chimiques contenues dans les aliments. Il est recommandé d'adopter une approche progressive: parmi le grand nombre de substances chimiques susceptibles d'être présentes, des méthodes de sélection peuvent être appliquées pour identifier celles qui ne posent pas de problème de sécurité, en utilisant un minimum de ressources dans les délais les plus brefs possibles. Dans ce cas, il n'est nécessaire de procéder à une évaluation plus poussée de l'exposition. Les étapes ultérieures qui visent à affiner l'évaluation de l'exposition alimentaire doivent être conçues de manière à ne pas sous-estimer une exposition alimentaire potentiellement plus élevée.

Les sources d'information sur les concentrations de substances chimiques dans les aliments comprennent les limites maximales (LM) ou les limites maximales de résidus (LMR), les niveaux d'utilisation proposés par les fabricants, les données de suivi et de surveillance, les études de l'alimentation totale (TDS en anglais), la base de données GEMS/Alimentation, les études de déplétion de résidus de médicaments vétérinaires, l'utilisation des niveaux de résidus moyens ou élevés issus d'essais contrôlés pour les pesticides, et des documents scientifiques. Les données les plus précises proviennent de la mesure des concentrations de substances chimiques présentes dans les aliments consommés. Les programmes visant à produire des données sur les concentrations de substances chimiques dans les aliments nécessitent des plans d'échantillonnage validés et des méthodes analytiques. Il existe deux principales approches pour analyser les aliments lors de la génération de données analytiques à partir d'enquêtes: 1) l'analyse de la composition de groupes d'aliments; et 2) l'analyse de produits alimentaires individuels (sous forme d'échantillons uniques ou de composés).

Les données de consommation alimentaire peuvent être tirées des données du bilan alimentaire, qui incluent les volumes d'alimentation disponibles pour la consommation humaine qui sont déduits des statistiques nationales concernant la production alimentaire, la consommation apparente ou l'utilisation. Ces données sont généralement disponibles pour la plupart des pays. Les groupes de régimes alimentaires GEMS/Alimentation établis par l'OMS se fondent sur les bilans alimentaires de la FAO et correspondent à la consommation alimentaire moyenne par habitant. Les modules de régimes alimentaires remplacent les cinq régimes régionaux précédemment élaborés par l'OMS.

Les données de consommation alimentaire doivent être fournies dans un format permettant de mettre en correspondance les données de consommation avec les données de concentration utilisées pour évaluer l'exposition alimentaire. Les données recueillies à l'aide de méthodes représentatives d'une population sont généralement compilées et enregistrées pour les produits ou denrées agricoles à l'état brut ou transformé, et représentent le volume annuel total d'un produit disponible pour la consommation intérieure par an. Les données issues des enquêtes sur des produits alimentaires individuels sont rarement

rendues publique sous leur forme non traitée (c'est à dire au niveau de chaque personne interrogée); les évaluateurs des risques doivent donc s'appuyer sur les statistiques résumées publiées. Des corrections des parts de marché peuvent être appliquées aux données de consommation alimentaire pour les produits ou denrées transformés ou pour un pourcentage des cultures traitées. Cette méthode est essentiellement utilisée lorsque la substance évaluée a été délibérément ajoutée au produit ou à la denrée.

Les méthodes disponibles pour estimer l'exposition alimentaire ont été divisées entre celles qui fournissent des estimations seules (ponctuelles) et celles qui caractérisent la distribution complète des expositions des consommateurs. Les données ponctuelles incluent: 1) les méthodes de sélection, 2) les méthodes d'exposition fondées sur les estimations brutes de la consommation, comme la dose journalière maximale ajoutée théorique (DJMAT) et d'autres modèles de régimes alimentaires, et 3) des méthodes d'exposition plus affinées basées sur les données réelles de consommation et de concentration de substances chimiques, telles que les TDS, les études sélectives sur des produits alimentaires individuels et sur des portions alimentaires dédoublées. Une estimation déterministe ou ponctuelle de l'exposition alimentaire est tout simplement une valeur unique décrivant certains paramètres de l'exposition des consommateurs (exposition moyenne de la population, par exemple). La caractérisation de la distribution complète des expositions des consommateurs est l'évaluation exigeant le plus de ressources; il faut en effet disposer de données caractérisant la gamme non seulement des habitudes de consommation, mais aussi que des concentrations de substances chimiques dans les aliments consommés. Le degré d'affinement des estimations de l'exposition alimentaire dépendra, en partie, de la nature de la substance et du profil de toxicité.

Les méthodes de sélection surestiment l'exposition alimentaire des gros consommateurs car elles se fondent sur des hypothèses prudentes de consommation alimentaire et de concentrations de substances chimiques. Leur objectif n'est pas d'évaluer l'exposition alimentaire réelle, mais d'identifier les substances chimiques dans les aliments qui nécessitent une évaluation plus approfondie de l'exposition alimentaire. Les méthodes de sélection incluent les données de poids (pour les additifs alimentaires, y compris les aromatisants), la méthode du

budget (utilisée pour évaluer l'exposition la dose journalière maximale ajoutée théorique pour certains additifs alimentaires) et les régimes modèles (établis à partir des données disponibles sur la consommation alimentaire et conçus pour représenter le régime alimentaire type de la population dont l'exposition est étudiée).

La modélisation d'estimation ponctuelle peut également être appropriée comme une deuxième étape d'une approche en trois temps. Le modèle sélectionné peut être plus ou moins prudent, en fonction de l'objectif et des données disponibles. Des régimes modèles pour les gros consommateurs peuvent être établis à partir des données publiées à partir d'enquêtes sur la consommation alimentaire pour remplacer la méthode du budget ou comme étape supplémentaire du processus de sélection. Les volumes de consommation alimentaire et les expositions alimentaires des gros consommateurs peuvent être également obtenus à partir des données de répartition. Il peut s'avérer nécessaire de tenir compte de la tendance des consommateurs à acheter et à consommer toujours les mêmes produits alimentaires, ce qui est parfois désigné par le terme « loyauté du consommateur »; il peut être également nécessaire d'utiliser une gamme de concentrations pour calculer les estimations de l'exposition alimentaire en fonction des divers scénarios de comportement des consommateurs.

Une analyse probabiliste de la variabilité de l'exposition peut être utilisée pour les substances nécessitant un traitement plus poussé au-delà des méthodes de sélection ou des estimations ponctuelles d'exposition. Des approches telles que l'estimation simple de la distribution empirique, l'établissement de modèles probabilistes à partir d'ensembles de données, les échantillonnages stratifiés, les échantillonnages aléatoires (simulation de Monte Carlo) et les hypercubes latins ont été utilisées pour élaborer des modèles probabilistes de l'évaluation de l'exposition alimentaire.

Pour une évaluation probabiliste de l'exposition, les répartitions des données de consommation alimentaire que l'on peut facilement obtenir proviennent des études à court terme et ne sont pas représentatives de la consommation réelle à long terme. Les approches utilisées pour estimer la consommation à long terme incluent des méthodes associant des données de fréquence de consommation alimentaires à des informations sur les volumes d'aliments consommés, ainsi que

des modèles statistiques utilisant des corrélations entre les jours de consommation afin d'estimer l'ingestion « habituelle » de la substance concernée.

L'exposition aux substances chimiques dans les aliments peut se produire par d'autres voies, et des expositions à des substances chimiques ou à des médicaments partageant le même mécanisme d'action (toxicité) peuvent également se produire. On appelle exposition totale les expositions conjuguées à une seule substance chimique par de multiples voies (orale, cutanée, par inhalation) et par de multiples vecteurs (aliments, eau de boisson, résidentiel). L'évaluation des risques liés à l'exposition à plusieurs résidus de pesticides présentant un même mécanisme de toxicité doit être pris en compte; dans ce cas, l'estimation de l'exposition est appelée exposition cumulative. Des directives pour l'estimation de l'exposition totale ont été formulées.

### **Caractérisation des risques**

La caractérisation des risques est la quatrième étape du processus d'évaluation des risques; elle intègre les informations fournies par la caractérisation des dangers et l'évaluation de l'exposition afin de fournir des avis scientifiques aux gestionnaires des risques. Dans le passé, des méthodes différentes ont été utilisées pour caractériser le risque de toxicité d'une substance selon que son effet critique a un seuil ou non. Le JECFA et la JMPR établissent des valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires pour les substances produisant des effets à seuil. Afin de caractériser les risques liés à ces types de substances, les valeurs recommandées sont comparées avec l'exposition humaine estimée ou mesurée.

Dans les cas où les expositions dépassent les valeurs recommandées, les valeurs elles-mêmes ne fournissent pas d'avis aux gestionnaires des risques sur le degré possible du risque qu'encourent les personnes exposées à ces valeurs plus élevées. Il faut en premier lieu tenir compte du fait que les valeurs recommandées elles-mêmes intègrent des facteurs de sécurité ou d'incertitude. Une exposition alimentaire restreinte ou occasionnelle, dépassant la valeur recommandée, fondée sur une étude chronique ou subchronique n'implique pas obligatoirement des effets nocifs sur la santé publique.

Lorsque les données ne sont pas suffisantes pour proposer une valeur recommandée pour une substance ou lorsqu'on ne peut pas assumer que le mécanisme d'action présente un seuil, le JECFA et la JMPR peuvent fournir des observations sur la marge d'exposition entre les doses pour lesquelles on constate des effets sur les animaux et l'exposition alimentaire estimée chez l'homme.

La caractérisation des dangers doit prendre en compte et décrire l'incertitude et la variabilité. L'incertitude est liée aux limitations des connaissances de l'évaluateur des risques concernant les données et les modèles utilisés. La variabilité reflète l'hétérogénéité biologique inhérente de l'exposition ou de la réponse. Ainsi, même si l'incertitude et la variabilité peuvent toutes deux être caractérisées à l'aide de distributions de probabilité, ce sont des concepts différents. L'incertitude peut être diminuée à fur et à mesure que la quantité et la qualité des données s'améliorent. La modélisation de la variabilité est un exercice de statistique descriptive permettant d'obtenir un modèle d'une population, plutôt que d'un individu. La caractérisation de la variabilité de l'exposition alimentaire d'une population, par exemple, peut être améliorée par des informations plus pertinentes, mais la variabilité ne peut être éliminée. La caractérisation des risques doit comprendre une évaluation descriptive de l'incertitude, tant au niveau de l'exposition que des effets sur la santé. L'analyse de la sensibilité renvoie à des techniques quantitatives que l'on peut utiliser pour identifier les aspects des données d'entrée (données sur la concentration ou la consommation alimentaire, par exemple) qui contribuent le plus à l'incertitude.

Les parties prenantes à l'évaluation des risques sont de plus en plus conscientes de la nécessité de tenir compte des risques, quels qu'ils soient, liés à l'exposition combinée de mélanges de substances. Les types d'effets combinés ou d'interactions sont au nombre de quatre: addition de la dose, addition de la réponse, synergisme et antagonisme. Des évaluations de mélanges ont été entreprises par le JECFA et la JMPR pour certains additifs alimentaires, des résidus de pesticides et des médicaments vétérinaires produits et testés en tant que mélanges, et certains mélanges co-ocurants de contaminants. Pour les pesticides et les médicaments vétérinaires qui sont des mélanges, le JMPR et le JECFA, respectivement, basent la DJA pour les résidus sur le mélange testé. Dans certains cas, une DJA de groupe est attribuée. Le JECFA a également utilisé la DJA de groupe pour certains additifs

alimentaires métabolisés en une métabolite commune potentiellement毒ique et une DJA de groupe pour les contaminants étroitement liés qui se présentent sous forme de mélanges. Une approche tenant compte de l'additivité de la dose est celle des facteurs d'équivalence毒ique (TEF en anglais). Cette approche mesure l'exposition pour chaque composant d'un mélange par rapport à la puissance d'un produit chimique de référence (pour les dioxines ou les substances apparentées aux dioxines, par exemple).

Pour les substances génotoxiques et cancérogènes, l'hypothèse traditionnelle est qu'il ne semble pas exister de dose seuil et qu'un risque est plausible à n'importe quel niveau d'exposition. Le JECFA n'a donc pas établi de valeurs recommandées pour les substances que l'on sait être à la fois génotoxiques et cancérogènes. Certaines substances induisent toutefois un cancer chez les animaux de laboratoire par le biais de mécanismes non génotoxiques présentant un seuil, et des valeurs recommandées en fonction de critères sanitaires peuvent être déterminées.

Les substances qui sont à la fois génotoxiques et cancérogènes ne sont normalement pas considérées comme acceptables dans les additifs alimentaires, les pesticides ou les médicaments vétérinaires. Le JECFA a examiné plusieurs contaminants dont les propriétés à la fois génotoxiques et cancérogènes ont été prouvées, et a examiné plusieurs approches possibles pour formuler des avis permettant de mieux informer les gestionnaires des risques sur la gravité possible des problèmes sanitaires à divers niveaux d'ingestion chez l'homme. L'évaluation de l'exposition (ingestion) pour un composant présentant des propriétés à la fois génotoxiques et cancérogènes n'est pas différente de celle des autres types de contaminants. La caractérisation des risques peut se présenter sous différentes formes: 1) le calcul de la MOE entre la dose provoquant une incidence faible, mais définie, sur le cancer (habituellement dans des essais biologiques sur des animaux) et l'estimation de l'exposition humaine; 2) l'analyse de la relation dose-response hors de la gamme des doses observées dans les essais biologiques chez les animaux afin de calculer l'incidence du cancer qui est théoriquement associée à l'exposition estimée pour les hommes ou à l'exposition liée à une incidence prédéterminée du cancer (augmentation du risque de cancer au cours d'une vie de 1 sur un million, par exemple); et 3) l'extrapolation linéaire de faibles doses à

partir d'un POD, comme la BMDL. Parmi ces trois options, la MOE et l'extrapolation linéaire de faibles doses à partir d'un POD sont les plus pragmatiques et les plus utilisables à l'heure actuelle. Le JECFA a décidé que les avis relatifs aux composants présentant des propriétés tant génotoxiques que cancérogènes doivent se fonder sur les MOE estimées. La monographie souligne que les points forts et les points faibles inhérents aux données utilisées pour calculer les MOE doivent être décrits dans les avis communiqués aux gestionnaires des risques et comprendre des avis concernant l'interprétation des MOE.

## **Limites maximales de résidus pour les pesticides et les médicaments vétérinaires**

Les limites maximales de résidus (LMR) pour les pesticides et les médicaments vétérinaires correspondent aux teneurs maximales en résidus autorisées dans une denrée ou à sa surface. La Commission du Codex Alimentarius adopte des normes internationales en matière de LMR, sur recommandation des comités respectifs du Codex, du Comité du Codex sur les résidus de pesticides (CCPR) et du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDF). Ces recommandations reposent sur les avis fournis par le JECFA et la JMPR. Le JECFA et la JMPR ont les mêmes exigences en matière d'identification et de caractérisation des substances étudiées en vue d'établir une DJA, une DARf et des LMR.

La JMPR évalue les données relatives aux résidus de pesticides résultant de l'emploi des pesticides tel que préconisé par les Bonnes pratiques agricoles (BPA) afin d'estimer les teneurs maximales en résidus dans les produits d'alimentation humaine et animale. La JMPR évalue les études de métabolisme de plantes et d'animaux (d'élevage) en tant que facteurs déterminants de la définition des résidus dans les produits d'alimentation humaine et animale. Les taux maximums de concentrations de résidus recommandés dans diverses cultures vivrières sont essentiellement basés sur des données issues d'essais contrôlés effectués en respectant les niveaux maximums de pesticides employés recommandés par les Bonnes pratiques agricoles. Les essais doivent couvrir l'éventail des conditions prévisibles en pratique, y compris les méthodes d'application, les saisons, les pratiques agronomiques et la variété des cultures. Si les taux de résidus dans le produit transformé dépassent les taux de résidus dans la denrée agricole brute avec

un écart suffisant pour exiger une LMR plus élevée que celle prévue pour la denrée agricole brute, la JMPR estime un niveau maximum de résidus pour le produit transformé. La charge en résidu de pesticide dans l'alimentation des animaux d'élevage est calculée à partir des données obtenues au moyen de tests contrôlés sur les résidus dans l'alimentation animale et de régimes étalonnés fondés sur les tableaux d'alimentation animale de l'OCDE. Les niveaux maximums estimés de résidus ainsi que les niveaux de résidus les plus élevés (HR en anglais) résultant des essais contrôlés et les concentrations médianes de résidus en essai contrôlé (MREC; STMR en anglais) calculées à partir de traitements animaux externes sont comparés à ceux obtenus à partir de l'exposition par le biais de l'alimentation. Les concentrations maximales de résidus recommandées, les HR et les MREC se fondent sur les valeurs les plus élevées résultant de cette comparaison. Les estimations de l'exposition chronique reposent sur les MREC issues d'essais contrôlés et d'études de transformation des denrées alimentaires et de consommation alimentaire à long terme. Pour évaluer l'exposition à court terme, les estimations de forte ingestion des résidus de pesticide en un seul jour se fondent sur les HR produites en essai contrôlé.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, le JECFA évalue des études sur la déplétion des résidus à l'aide d'une substance parentale radiomarquée, ainsi que des études supplémentaires utilisant une substance parentale non radiomarquée chez des espèces animales ciblées, afin de recommander des LMR dans les produits bruts d'origine animale. Les données fournies par les études utilisant une substance radiomarquée permettent d'estimer le temps d'absorption de la concentration du résidu total concerné et de déterminer un résidu marqueur. Les LMR dérivées sont définies sur la base du résidu marqueur. Le résidu marqueur peut être la substance parentale, un métabolite important, la somme de la substance parentale et de métabolites, ou un produit formé à partir des résidus de médicament pendant l'analyse. Il ne s'agit pas obligatoirement d'un résidu présentant un problème d'ordre toxicologique ou microbiologique, mais d'un résidu nécessaire à des fins de surveillance. Les données issues des études utilisant une substance non marquée sont utilisées pour estimer le temps d'absorption de la concentration du résidu marqueur dans les produits bruts d'origine animale dans des conditions de bonne pratique d'utilisation approuvées (comme les Bonnes pratiques

d'utilisation des médicaments vétérinaires, BPMV). Le rapport entre le résidu marqueur et le total des résidus permet de convertir les concentrations du résidu marqueur en concentrations de résidus totaux concernés afin d'estimer l'exposition alimentaire.

Les LMR sont généralement recommandées pour plusieurs tissus et produits animaux comestibles, en fonction de l'utilisation prévue comme, par exemple, pour les tissus musculaires, le foie, les rognons et la graisse (tissus adipeux) des animaux d'abattage, pour la graisse et la peau de volailles (et des porcins, le cas échéant) dans des proportions naturelles, pour les muscles et la peau du poisson dans des proportions naturelles, ainsi que pour le lait, les œufs et le miel.

Pour les médicaments vétérinaires, le JECFA formule à l'heure actuelle des recommandations pour les LMR qui se fondent sur les estimations d'ingestion chronique calculées sur les valeurs médianes de résidus et sur l'approche théorique d'un panier d'aliments (comportant 300 g de tissu musculaire, 100 g de foie, 50 g de rognon, 50 g de graisse, 1500 g de lait, 100 g d'œufs et 20 g de miel). Ces valeurs visent à donner une estimation prudente de l'ingestion quotidienne de résidus, ce qui désigné sous le nom de dose journalière estimée (DJE). La dose journalière maximale théorique (DJMT) précédemment utilisée se fondait sur la LMR pour procéder à une estimation ponctuelle, ce qui correspond à une valeur unique représentant la limite supérieure du percentile de la distribution des teneurs en résidus. Le JECFA a conclu que cette méthode n'était pas réaliste et que toutes les concentrations dans la distribution des teneurs en résidus lors de l'estimation de l'ingestion chronique devaient être prises en compte. Lorsque la qualité des données n'est pas assez robuste pour pourvoir estimer un taux médian d'ingestion ou une médiane du résidu, on peut utiliser la DJMT pour obtenir une estimation prudente de l'ingestion.

Le JECFA peut formuler des recommandations complètes relatives aux LMR pour un médicament vétérinaire dans les tissus comestibles d'animaux précis sur la base d'une DJA et de données adéquates sur les résidus. Des LMR temporaires peuvent être recommandées soit lorsqu'une DJA a été fixée mais qu'il manque des données adéquates sur les résultats ou sur la performance des méthodes analytiques, soit lorsque la DJA est temporaire. Le Comité peut recommander des LMR « non spécifiées » ou « non nécessaires » lorsque la marge de

sécurité entre l'estimation de la consommation de résidus et la DJA est très importante.

## **Principes liés à des groupes de substances spécifiques**

De nombreuses substances évaluées par le JECFA sont contenues dans les aliments en faibles concentrations, ce qui est le cas, par exemple, des aromatisants, des auxiliaires technologiques, des solvants d'extraction et des enzymes utilisés dans la production alimentaire. Pour évaluer ces substances, il peut être plus approprié d'appliquer les méthodes décrites ci-après.

Le concept de seuil de problème toxicologique (SPT; TTC en anglais) est l'une de ces approches. Ce concept repose sur le postulat que la toxicité est une fonction à la fois de la structure chimique et du degré d'exposition. Il permet aux évaluateurs des risques de fournir des avis scientifiques lorsque l'on peut affirmer qu'il existe une forte probabilité de dommages négligeable en se basant uniquement sur la faible exposition alimentaire et sur la structure chimique. Cela ne doit pas remplacer les procédures d'évaluation des risques appliquées par le JECFA et la JMPR pour les substances sur lesquelles on dispose de nombreuses données de toxicité.

L'approche SPT, telle qu'appliquée par le JECFA, utilise des valeurs seuils (valeurs SPT) pour trois classes structurelles de substances chimiques, en dessous desquelles le risque de générer des problèmes de santé à l'homme est très faible. Ces valeurs SPT sont établies à partir des données de toxicité existantes concernant les substances chimiques qui ont été classifiées dans l'une des trois classes structurelles. Les valeurs SPT pour les classes structurelles I, II et III sont 1800, 540 et 90 µg/personne par jour, respectivement. Étant donné que les valeurs seuil d'exposition humaine sont comparées à une exposition connue ou anticipée, l'approche SPT nécessite une estimation précise de l'exposition humaine.

Le JECFA a mis au point l'approche de l'arbre de décision (Procédure d'évaluation de l'innocuité des agents aromatisants) pour appliquer le concept SPT aux substances aromatisantes. Lorsque la procédure a été initialement adoptée, le JECFA a décidé que l'approche utilisée afin d'estimer les expositions d'origine alimentaire pour les

consommateurs d'agents aromatisants devait, pour être pratique et réaliste, s'appuyer sur des données relatives aux volumes de production annuelle pour différentes régions. Cette estimation, désignée sous le nom d'apport maximum dérivé d'une enquête (MSDI en anglais), était calculée à partir des chiffres de la production annuelle totale d'agents aromatisants, avec une correction pour tenir compte du fait que toutes les substances chimiques produites n'étaient pas déclarées et en supposant que l'agent aromatisant n'était consommé que par 10% de la population considérée.

Le JECFA a noté que l'utilisation du MSDI pouvait conduire à sous-estimer l'exposition alimentaire des consommateurs réguliers de certains aliments contenant un aromatisant. Une nouvelle méthode complémentaire a donc été établie pour estimer l'exposition alimentaire aux aromatisants, appelée technique d'exposition basée sur une portion unique (SPET en anglais). L'estimation SPET suppose une consommation journalière d'une portion unique d'un aliment contenant l'agent aromatisant, en fonction des niveaux additionnés fournis par l'industrie. La SPET identifie toutes les catégories d'aliments susceptibles de contenir l'agent aromatisant, attribue un niveau additionné à une portion unique "standard" de chacune de ces catégories, et identifie la catégorie individuelle d'aliments susceptible de contribuer à l'exposition alimentaire la plus élevée. La portion standard est censée représenter la consommation alimentaire moyenne pour les consommateurs de cette catégorie d'aliments, en assumant une consommation journalière sur une longue période de temps. La portion standard ne reflète pas les volumes élevés de consommation alimentaire signalés dans les enquêtes alimentaires nationales pour la catégorie d'aliments, et donne donc une prévision plus réaliste des habitudes alimentaires à long terme. Le JECFA a conclu que les estimations de l'exposition alimentaire du MSDI et de la SPET fournissent des informations différentes et complémentaires. La Procédure utilisera la valeur la plus élevée des deux estimations de l'exposition alimentaire (MSDI ou SPET).

Le JECFA a envisagé d'appliquer l'approche STP à la caractérisation des risques non seulement des substances aromatisantes, mais aussi d'autres substances présentes dans les aliments en petites quantités. Pour élargir la portée de l'approche STP, le Comité a noté qu'il conviendrait de l'utiliser conjointement aux estimations prudentes

de l'exposition alimentaire et qu'il serait sans doute nécessaire de recueillir des données supplémentaires sur la toxicité de substances structurellement liées. Le Comité a également recommandé que des orientations soient formulées sur l'application de l'approche STP aux substances contenues dans les aliments en petites quantités, telles que certains résidus d'auxiliaires technologiques, de matériaux d'emballage et de contaminants, afin de fournir des avis sur l'évaluation des risques de substances pour lesquelles des données toxicologiques complètes ne sont pas disponibles ou ne sont pas nécessaires.

L'évaluation de l'innocuité des matériaux d'emballage des produits alimentaires soulève des problèmes particuliers en raison du très grand nombre de matériaux utilisés, du faible niveau anticipé de migration des substances à partir de matériaux en contact avec les aliments, et de la faible exposition alimentaire résultante. En principe, il existe deux possibilités pour effectuer les évaluations du matériel entrant au contact des aliments. L'une consiste à requérir des données toxicologiques, quel que soit le niveau d'exposition alimentaire potentiel, afin de procéder à une évaluation de l'innocuité. L'autre consiste à appliquer une approche progressive dans laquelle la quantité de données toxicologiques requises est liée au degré d'exposition prévu, sur la base des études de migration.

Les auxiliaires technologiques se composent de diverses substances, y compris mais non de façon limitative, les solvants de support ou d'extraction et les enzymes utilisés lors de la transformation des denrées alimentaires. Le JECFA a élaboré des principes et des procédures pour évaluer l'innocuité des préparations enzymatiques qui sont régulièrement mis à jour.

L'évaluation de l'innocuité des substances consommées en assez grandes quantités, telles que les édulcorants de charge, les amidons transformés, les éléments nutritifs et substances apparentées, ainsi que les aliments complets non traditionnels, présente certains problèmes particuliers. L'évaluation de l'innocuité de ces substances diffère de celle des autres additifs alimentaires en raison d'un niveau élevé d'exposition alimentaire; les composants mineurs et les impuretés de transformation peuvent donc jouer un rôle plus d'important qu'ailleurs.

L'utilisation croissante d'aliments enrichis et de compléments alimentaires, en particulier d'aliments composés et d'aliments dits « fonctionnels », se traduit par une augmentation de l'ingestion de substances nutritives dans le monde entier. Le JECFA n'évalue que l'innocuité de ces ingrédients sur la base des principes et méthodes décrits dans la présente monographie et a précisé que les évaluations ne doivent pas être considérées comme une approbation de l'utilisation de ces substances pour leurs bénéfices revendiqués sur la nutrition ou la santé.

Les nutriments sont essentiels sur le plan biologique et il a été prouvé qu'ils sont bénéfiques pour la santé lorsqu'ils sont pris certains niveaux d'apport. Cette constatation influe sur les approches appliquées pour ajuster l'incertitude associée aux données utilisées pour estimer une valeur recommandée en fonction de critères sanitaires et nécessite de prendre en compte les mécanismes homéostatiques spécifiques aux substances nutritives essentielles. Il faut donc introduire des modifications dans l'approche classique d'évaluation des risques qui ne sont pas liés à des nutriments. Au niveau international, les orientations relatives à l'évaluation des risques des nutriments et des substances apparentées recommandent d'utiliser les apports maximums (UL en anglais), en sus d'un apport minimum pour divers segments de la population nécessaire pour éviter les carences nutritionnelles. La limite supérieure d'apport correspond à l'estimation du niveau d'apport régulier le plus élevé qui ne produit pas d'effets indésirables notables sur la santé. La limite supérieure d'apport peut être définie pour les nutriments en appliquant les mêmes principes d'évaluation des risques que ceux établis pour les agents biologiques et chimiques.

Les aliments provenant de nouvelles sources comprennent les aliments conventionnels et non conventionnels, les nouveaux aliments et les aliments utilisés à des fins alimentaires spécifiques. Il est nécessaire de disposer de spécifications pour garantir que la teneur des contaminants susceptibles de présenter un danger, tels que les mycotoxines et les métaux lourds, est maintenue à un niveau minimum. L'influence de l'introduction de la nouvelle substance dans la composition en nutriments du régime alimentaire dans son ensemble doit être déterminée, notamment pour les groupes composés d'enfants et de personnes âgées, ainsi que pour les personnes hospitalisées et les enfants en âge scolaire. La valeur nutritionnelle du nouvel élément doit être

évaluée initialement à partir de sa composition chimique en considérant à la fois les macronutriments et les micronutriments, en tenant compte des incidences des activités de transformation ou de stockage ultérieurs. Selon la nature et les utilisations prévues de l'aliment nouveau, il pourra être nécessaire d'effectuer des études sur des animaux de laboratoire pour compléter les études chimiques. Les études chez l'homme portant sur les aliments nouveaux doivent être déterminées au cas par cas. L'expérience sur l'homme est une partie essentielle de la collecte des données dans l'historique de l'utilisation. L'exposition, pour les aliments nouveaux, devra être déterminée en fonction des utilisations proposées. L'approche MOE, quant à elle, peut convenir à la caractériser les risques que présentent les nouveaux aliments.