

Démarches d'évaluation des risques relatifs aux contaminants alimentaires cancérigènes

Zoë Gillespie*, Olga Pulido et Elizabeth Vavasour

Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, Direction générale des produits de santé et des aliments, Canada
*Adresse électronique de l'auteur-ressource: Zoe.Gillespie@hc-sc.gc.ca

Reçu le 13 avril 2011 ; la version définitive a reçu le 8 juillet 2011

Résumé Santé Canada a exprimé le besoin de déterminer une procédure normalisée à l'échelle ministérielle pour l'évaluation des risques que comportent les cancérigènes dans les aliments (p. ex., les pesticides, les contaminants alimentaires chimiques et les médicaments vétérinaires). Recourir à une procédure normalisée a pour but de faciliter la détermination des stratégies de gestion des risques visant à maîtriser l'exposition humaine aux cancérigènes de source alimentaire et de les éclairer davantage. En contexte réglementaire postérieur à la mise sur le marché, ce sont les cancérigènes agissant directement sur l'ADN qui sont les plus préoccupants, car théoriquement, il est considéré comme acquis que toute exposition à ceux-ci comporte un risque d'entraîner un effet cancérigène proportionnel à la dose. De tels cancérigènes pour lesquels aucune dose-réponse non linéaire n'a été établie, nécessitent des démarches de caractérisation des risques différentes. Afin de contribuer aux délibérations qui ont cours à l'échelle de Santé Canada au sujet de l'élaboration des stratégies de gestion des risques afférents aux substances cancérigènes, un survol général des procédures internationales d'évaluation des risques relatives à la présence de contaminants cancérigènes dans les aliments a été réalisé. Dans le présent examen, les parties du paradigme de l'évaluation des risques nécessitant l'élaboration de lignes directrices plus normalisées comprennent la

détermination du poids de la preuve établissant si un composé doit être considéré comme un cancérigène sans seuil d'exposition, les critères techniques pour le choix de la démarche d'évaluation de la relation dose-réponse adéquate et une démarche cohérente pour l'interprétation et l'établissement de la priorité des risques.

Mots clés Carcinogenic cancérigène, DNA-reactive action directe sur l'ADN, Non-threshold sans seuil, Risk Assessment évaluation de risque, Risk Management, gestion de risque

1. Introduction

Des projets ont été entrepris par Santé Canada dans le but d'établir des procédures normalisées pour la gestion des risques afférents aux cancérigènes. La Direction générale de la santé environnementale et de la santé des consommateurs (DGSESC), au moyen du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC), a reçu pour mandat d'établir une démarche pour l'évaluation et la gestion des risques relative aux cancérigènes en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE). Puisque plusieurs substances évaluées en vertu de la LCPE sont vouées à des utilisations régies par d'autres lois, notamment par la *Loi sur les aliments et drogues* et la

Loi sur les produits antiparasitaires, le PGPC sollicite une consultation élargie.

Dans le but de l'aider à élaborer sa propre politique en matière de substances cancérigènes, la Direction des médicaments vétérinaires (DMV) de Santé Canada a déjà réalisé un projet visant à déterminer la façon dont l'évaluation et la gestion des risques relatifs aux cancérigènes sont réalisées au sein de la DGSESC, de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) et de la Direction des aliments (DA). Un projet de document d'orientation intitulé *Cadre d'analyse des risques* (2005) a été produit pour appuyer les évaluateurs de la DMV dans la réalisation des évaluations des risques de cancer en contexte préalable à la mise sur le marché en ayant recours à l'approche par arbre décisionnel.

Le contexte préalable à la mise sur le marché dans lequel les médicaments vétérinaires sont évalués est semblable à celui dans lequel se déroulent les évaluations des additifs alimentaires réalisées par le Bureau d'innocuité des produits chimiques (BIPC) de la Direction des aliments, leur point commun étant que les mesures de gestion des risques n'ont pas à être prises pour les composés à la fois génotoxiques et cancérigènes, car ceux-ci sont écartés au cours de l'évaluation préalable à la mise en marché. Toutefois, le BIPC est aussi responsable de la gestion des risques afférents aux contaminants alimentaires (p. ex., aux substances toxiques naturelles et aux contaminants issus de la transformation des aliments) qui sont évalués en contexte postérieur à la mise en marché. Par conséquent, les démarches d'évaluation des risques afférents aux composés qui sont à la fois génotoxiques et cancérigènes, dont le document de décision de la DMV ne tient pas compte, doivent davantage être élaborées de façon à ce que les options de gestion des risques postérieures à la mise en marché y soient intégrées.

Ce sont les cancérigènes agissant directement sur l'ADN qui sont considérés comme les plus préoccupants, car il est tenu pour acquis qu'il n'existe pas de dose éprouvée sous laquelle ces substances ne sont pas cancérigènes. Plus précisément, on considère sur une base théorique que toute exposition à ces substances comporte un certain risque de provoquer un effet cancérigène proportionnel à la dose. Les composés qui provoquent un cancer par des modes d'action sans seuil d'exposition ou pour lesquels le seuil d'exposition n'a pas été démontré hors de tout doute nécessitent le recours à des démarches de caractérisation des risques différentes.

Les avancées technologiques ont permis la détection de concentrations extrêmement faibles en contaminants dans les aliments. Par conséquent, la perception et la tolérance des risques doivent aussi évoluer, car le risque zéro n'est pas une cible réaliste pour la gestion postérieure à la mise sur le marché des cancérigènes génotoxiques.

Actuellement, l'évaluation des risques afférents aux cancérigènes génotoxiques et les pratiques de gestion qui s'y appliquent témoignent d'une prudence protectrice, cependant ces pratiques n'intègrent pas efficacement le concept de l'attribution d'une priorité aux interventions en présence de scénarios de risques supérieurs. Le besoin d'établir l'ordre de priorité des contaminants en vue des interventions de gestion des risques est un aspect nouveau nécessaire pour veiller à l'utilisation la plus efficace des ressources pendant que la détection des contaminants dans les aliments continue à s'améliorer.

Ce document a pour but d'appuyer Santé Canada dans l'établissement d'une démarche à l'échelle ministérielle pour l'évaluation des risques afférents à la présence de cancérigènes génotoxiques dans les aliments et à élaborer des options de gestion des risques en présentant un examen des démarches reconnues sur le plan international pour l'évaluation postérieure à la mise en marché des risques afférents aux contaminants alimentaires qui sont à la fois génotoxiques et cancérigènes.

2. Vue d'ensemble de la démarche d'évaluation des risques

La stratégie d'appréciation établie pour le processus d'évaluation des risques d'effets néfastes sur la santé découlant de l'exposition humaine aux substances toxiques présentes dans les aliments est fondée sur un modèle d'évaluation reconnu sur le plan international (NRC, 1983; OMS et FAO, 2009). Santé Canada, y compris la Direction des aliments, a eu recours à un modèle comparable pour l'évaluation et la gestion des risques relatifs à la présence de mycotoxines dans les aliments (cadre décisionnel de Santé Canada, 2000; Kuiper-Goodman, 2004).

L'application de ce modèle d'évaluation des risques peut varier en raison de l'un ou de plusieurs des facteurs suivants : le type de produit, le contexte du risque (p. ex., exposition volontaire ou involontaire, ampleur de l'exposition, risque déjà existant), la tolérance au risque, l'évaluation des avantages, le soutien à la cohérence internationale dans les domaines de programme et la disponibilité des renseignements préalables à la mise en marché par rapport aux renseignements postérieurs à la mise en marché.

Récemment, le National Research Council (NRC) des É.-U. a mis l'accent sur la conception des évaluations des risques comme élément important du paradigme de l'évaluation des risques. La conception d'une évaluation des risques est définie comme le processus qui consiste à planifier une évaluation des risques et de veiller à ce que son niveau et sa complexité soient cohérents par rapport aux besoins d'éclairer la prise de décision. Dès

les premières étapes d'une évaluation des risques, la planification, le cadrage et l'énoncé du problème sont considérés comme impératifs. La planification et le cadrage exigent des échanges entre les décideurs, les évaluateurs et les parties intéressées afin d'établir les questions à évaluer ainsi que les buts, l'ampleur, la profondeur et l'axe de l'évaluation. L'énoncé du problème exige l'élaboration d'un modèle conceptuel et un plan d'analyse pour l'évaluation, alors qu'en parallèle, la planification et le cadrage se poursuivent (NRC, 2009; Abt et coll., 2010). Comme mentionné par l'Environmental Protection Agency (EPA) des É.-U., l'intégration de la conception de l'évaluation à ses étapes embryonnaires n'est pas systématique, et l'officialisation de ce processus est recommandée pour assurer l'utilité des évaluations des risques pour les décideurs (Abt et coll., 2010). Bien que les évaluations des risques réalisées par Santé Canada comprennent d'emblée un processus semblable de contextualisation des questions d'innocuité et de gestion, le processus de la conception embryonnaire des évaluations des risques n'est pas encore officialisé.

Pour les agents chimiques, l'évaluation des risques peut être divisée comme suit :

Identification des dangers – La détermination des effets néfastes potentiels sur la santé découlant de l'exposition à une substance. Cette détermination est fondée sur l'examen des données sur la toxicité, lesquelles comprennent les résultats des essais de toxicité chez des animaux de laboratoire, et sur les connaissances au sujet de ses effets sur la santé humaine et le mécanisme ou le mode d'action de la cancérogenèse.

Caractérisation des dangers – La détermination de la relation dose-réponse et de sa pertinence pour les humains en intégrant des facteurs tels que la variation interspécifique en matière de vulnérabilité et la pertinence du mode ou du mécanisme d'action pour les humains.

Évaluation de l'exposition – La détermination de la mesure de l'exposition humaine à une substance. Dans ce cadre, les données recueillies au sujet de la concentration en contaminants des aliments, de même que des renseignements précis en matière d'apport alimentaire (consommation) sont utilisés pour calculer l'exposition humaine probable.

Caractérisation des risques – L'estimation des risques pour la santé humaine que comporte l'exposition à des substances chimiques dangereuses. Cette procédure peut être utilisée pour tirer des conclusions, par exemple sur le niveau d'exposition à la substance chimique dangereuse qui doit être atteint pour entraîner

une augmentation des risques d'effets cancérogènes, si minime soit-elle. De plus, la caractérisation des risques est utilisée pour éclairer les gestionnaires des risques sur le niveau des risques qui peut être acceptable ou tolérable. Pour parvenir à ces estimations, le profil de toxicité de la substance chimique concernée, ses mécanismes d'action, sa pertinence pour l'Homme, la relation dose-réponse et l'exposition humaine potentielle sont pris en compte.

2.1 Identification des dangers

Dans ce contexte, l'objectif de la détermination des dangers consiste à évaluer l'ensemble de la preuve issue des études expérimentales et épidémiologiques et à déterminer si oui ou non, le composé présente : (a) un potentiel cancérogène et (b) un potentiel génotoxique. Puisque la carcinogenèse est un processus en plusieurs étapes sur lequel les substances chimiques peuvent influencer de diverses façons, dans le but de simplifier, on tient pour acquis que les processus cancérogènes peuvent être catégorisés en deux modes d'action principaux. Le premier est le mode d'action direct sur l'ADN alors que le composé, son métabolite ou ses métabolites actifs réagissent de manière covalente avec l'ADN dans les cellules cibles pour former des produits d'addition (adduits), ce qui entraîne des mutations procarcinogènes, suivies par la transformation néoplasique et le développement d'un néoplasme. De plus, le fait qu'un composé clastogène provoque ou non des aberrations chromosomiques par un événement de mutation doit aussi être pris en compte.

Les cancérogènes agissant sur l'ADN peuvent être catégorisés selon leurs caractéristiques structurales, par exemple selon qu'ils appartiennent aux alcènes, aux amines aromatiques, aux nitrosamines ou aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (Williams, 2008).

Le second mode d'action est de nature épigénétique alors que le composé agit sur les cellules cibles, ce qui entraîne indirectement une transformation néoplasique ou favorise le développement de néoplasmes à partir de cellules transformées de manière cytogénétique. La décision sur la question de savoir si oui ou non le composé est à la source d'effets génotoxiques en agissant directement sur l'ADN est considérée comme le critère le plus important pour déterminer la nature de la courbe dose-réponse, c.-à-d. si elle est linéaire ou non linéaire par rapport à la caractérisation des dangers (O'Brien et coll., 2006).

Les cancérigènes épigénétiques, lesquels ont différentes structures, peuvent être catégorisés selon leur mode d'action, par exemple, selon qu'il s'agit de promoteurs, de modificateurs endocriniens, d'immunomodulateurs, de cytotoxines ou d'agonistes du récepteur activé de la prolifération des peroxysomes (Williams, 2008).

2.1.1 Le composé est-il une substance cancérigène? Une démarche fondée sur le poids de la preuve

La détermination du potentiel cancérigène d'un composé est fréquemment fondée sur la découverte de néoplasie ou de tumeurs dans le cadre d'une épreuve biologique standard de deux ans sur la cancérigénicité chez les rongeurs. Généralement, les épreuves de ce type bien conçues prévoient des doses adéquates pour les épreuves chez un nombre suffisant d'animaux et une analyse histopathologique des organes pertinents chez deux espèces de rongeurs. Les principales références pour l'évaluation du caractère adéquat du protocole d'étude sont les monographies de l'OCDE intitulées *Document d'orientation sur l'analyse et l'évaluation des études de toxicité chronique et de cancérigénèse* et *Document d'orientation no 116 sur l'élaboration et la conduite des études de toxicité chronique et de cancérigénèse* appuyant les Lignes directrices 451, 452 et 453 (OCDE, 2002; OCDE 2009, Document d'orientation no 116). La dernière référence souligne la complexité et l'éventail élargi des données scientifiques utilisées aux fins de l'évaluation du potentiel de toxicité chimique et de cancérigénicité chez les humains et à la lumière des progrès scientifiques accomplis, les lignes directrices de l'OCDE pour les études de cancérigénicité (LD 451), pour les études de toxicité chronique (LD 452) et pour les études sur la toxicité chronique et la cancérigénicité combinées (LD 453) révisées récemment.

Déterminer si oui ou non un composé est potentiellement cancérigène peut se révéler complexe. Par exemple, la sélection de la dose la plus élevée à utiliser dans une étude de toxicité chronique ou de cancérigénicité est de longue date une question cruciale et parfois controversée. La dose maximale tolérée (DMT), définie comme la dose la plus élevée produisant des effets toxiques sans entraîner le décès ni diminuer la prise de poids corporel de plus de 10 % par rapport à celle des témoins (OCDE, 2002), est fréquemment utilisée dans l'évaluation des études de toxicité chronique ou de cancérigénicité afin de décider si la dose maximale mise à l'essai a permis de confirmer avec assurance un résultat négatif. Si ni la toxicité ni et la diminution de la prise de poids ne sont pas observées, la dose élevée est considérée comme inadéquate. À défaut d'utiliser une dose élevée adéquate, la sensibilité des études se trouve réduite (EPA, 2005a). Cependant, la DMT suscite plusieurs préoccupations en produisant des effets parasites qui ne sont pas pertinents pour les expositions attendues chez les humains (Tableau 1)

(Dybing et coll., 2002; US FDA, 2000). Plusieurs études de cancérigénicité peuvent être mises en doute sur la base de la sélection de la dose élevée. Cela produit des données difficiles à interpréter et possiblement inutiles à des fins réglementaires.

Par exemple, les épreuves biologiques avec gavage de deux ans réalisées dans le cadre du National Toxicology Program (NTP) indiquent que le méthyl eugénol, un composé naturellement présent dans diverses épices, herbes et huiles essentielles, provoque des carcinomes hépatocellulaires et des tumeurs à divers autres emplacements chez les rats et des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes chez les souris. Cependant, la pertinence de ces résultats demeure douteuse, car le gavage de doses élevées administrées sous forme de bolus assorti à l'absorption rapide (accélérée par les atteintes gastriques) constitue une exposition aiguë de haut niveau du foie, le principal organe cible. Pour plusieurs substances, il a été démontré que le gavage peut produire des effets métaboliques et toxicologiques qui ne se manifestent pas lorsque la même dose quotidienne est administrée dans l'alimentation (Smith et coll., 2010).

Rhomberg et coll. (2007) fournissent des lignes directrices détaillées sur les critères à appliquer afin d'évaluer l'acceptabilité de la dose de haut niveau ou de la DMT. De plus, les lignes directrices sur le cancer mentionnées par l'EPA des É.-U. (2005a) fournissent des conseils généraux pour l'interprétation de la portée et de la pertinence des effets tumorigènes attribués aux doses inférieures, égales ou supérieures à une dose élevée adéquate.

Le nombre de critères dont il faut tenir compte dans l'évaluation de la valeur significative des résultats pathologiques constitue un autre exemple illustrant la complexité de la détermination du potentiel cancérigène chez les humains. Ces critères comprennent la preuve de l'effet cancérigène d'un composé chez deux espèces distinctes, dans les deux sexes ou seulement dans un seul, la génotoxicité, la néoplasie commune par rapport à la néoplasie peu commune, la progression des adénomes vers l'état de carcinomes, la latence dans l'induction des tumeurs, la multiplicité des emplacements des néoplasies, la présence de métastases, l'incidence observée chez les témoins de l'étude même et chez les témoins historiques ainsi que la signification statistique de la réponse tumorale. Des problèmes peuvent découler du recours à des rongeurs d'une lignée hautement consanguine ayant des antécédents d'incidence élevée de tumeurs spécifiques à la lignée (p. ex., les tumeurs hépatiques chez les souris C3H) ou les tumeurs provoquées par des mécanismes absents chez les humains (p. ex., les tumeurs rénales médiées par l' α 2u-globuline chez les rats mâles). L'évaluation du poids de la preuve expérimentale issue des épreuves biologiques de deux ans nécessite l'examen minutieux de tous ces critères.

Effets physiologiques	- Saturation des enzymes métabolisant les xénobiotiques
	- Blocage des voies de détoxification
	- Utilisation de voies de métabolisme de rechange
	- Altération de l'équilibre hormonal
	- Altération de la fonction normale des organes et des cellules
Effets toxicocinétiques	- Saturation des mécanismes de transports actifs
	- Saturation de la liaison des métabolites chimiques ou actifs aux protéines plasmatiques ou tissulaires
	- Diminution du débit cardiaque réduisant le taux de distribution et de clairance dans les tissus
Effets biochimiques	- Inhibition ou induction des enzymes
	- Déplétion des cofacteurs
Effets nutritionnels	- Perturbation de la digestion ou de l'absorption des nutriments normaux

Selon Dybing et coll., 2002

Tableau 1. Problématiques potentielles découlant de l'utilisation de la DMT

Bien que la décision sur la question de savoir si un composé est potentiellement cancérigène soit souvent fondée sur une épreuve biologique standard de deux ans chez les rongeurs, d'autres données peuvent constituer la base du poids de la preuve globale ou y contribuer. Par exemple, le composé peut avoir été soumis à des essais chez d'autres modèles murins (p. ex., 53+/-, Xpa -/-, rasH2 ou TgAC) ou il peut avoir été prouvé que le composé provoque des lésions préneoplasiques, par exemple un foyer hépatique altéré alors que le rapport entre la lésion et la formation éventuelle d'une tumeur a été compris. De plus, des données épidémiologiques peuvent être disponibles pour substances chimiques dont l'utilisation industrielle ou autre a donné lieu à des antécédents d'exposition. Concernant le poids de la preuve pour déterminer le risque cancérigène pour les humains, lorsque les données épidémiologiques sont disponibles, il est préférable qu'elles soient pondérées par rapport aux données d'essais sur des animaux. Toutefois, les données épidémiologiques de bonne qualité sont rares.

Afin de normaliser l'évaluation du poids de la preuve déterminant si oui ou non un composé est potentiellement cancérigène chez l'homme, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a recours à un schéma de classification des substances cancérigènes fondé sur l'ensemble des données recueillies chez l'humain et chez l'animal. Ces catégories évaluent la valeur de la preuve des risques cancérigènes chez les humains et chez les animaux et englobent les risques de cancérigénité chez les animaux de laboratoire et chez les humains, de même que des données mécanistes et autres. Les descriptions de chaque schéma de classification pour les humains et les animaux

ne comprennent pas toutes les situations potentielles; davantage d'informations sont présentées dans le préambule des monographies du CIRC sur l'évaluation des risques cancérigènes pour les humains (p. ex., Volume 97 des monographies du CIRC, 2008).

En ce qui a trait à la cancérigénité pour les animaux de laboratoire, le CIRC attribue la cote « Indications de cancérigénité limitées » dans les cas où les données permettent de présumer d'un effet cancérigène, mais sans permettre une évaluation définitive, par exemple : une seule étude a été réalisée, des déficiences ont été constatées dans le plan ou la réalisation de l'étude, ce qui suscite la confusion à l'étape de l'interprétation des résultats où la seule incidence a été l'apparition de néoplasmes bénins ou encore, les tumeurs principalement spontanées chez des lignées vulnérables ont augmenté. Lorsque seules des études de piètre qualité ont été publiées, la cote « Indications de cancérigénité insuffisantes » est attribuée. On attribue la cote « Indications d'une absence de cancérigénité » aux études de bonne qualité réalisées chez deux espèces de rongeur produisant des résultats négatifs. De la même façon, le CIRC classe la preuve de cancérigénité pour les humains sur la base d'études épidémiologiques comme « Indications de cancérigénité suffisantes » lorsque la causalité a été établie clairement, comme « Indications de cancérigénité limitées » lorsqu'il n'a pas été possible d'exclure avec suffisamment de certitude que le hasard, des biais ou des facteurs de confusion ont pu jouer un rôle, comme « Indications de cancérigénité insuffisantes » lorsqu'il s'agit d'études de piètre qualité et comme « Indications d'une absence de cancérigénité » lorsqu'il s'agit d'études de bonne

qualité produisant des résultats négatifs. Le CIRC combine la classification des données sur les sujets humains et animaux, ce qui produit la classification globale suivante : Groupe 1 : (« cancérogène pour l'humain » - indications suffisantes pour l'humain et pour l'animal); Groupe 2A : (« probablement cancérogène pour l'humain – indications limitées pour l'humain et pour l'animal ou insuffisantes pour l'humain, mais suffisantes pour l'animal ou insuffisantes pour l'humain, mais suffisantes pour l'animal en présence d'une preuve solidement étayée démontrant que la cancérogenèse est médiée par un mécanisme transposable chez l'humain ou fondée uniquement sur des indications limitées pour l'humain); Groupe 2B : (« peut-être cancérogène pour l'humain » – indications limitées pour l'humain et insuffisantes pour l'animal ou insuffisantes pour l'humain et suffisantes pour l'animal ou insuffisantes pour l'humain et limitées pour l'animal avec des preuves à l'appui issues d'autres données pertinentes); Groupe 3 : (« ne peut être classé quant à sa cancérogénicité pour l'humain » – indications insuffisantes pour l'humain et insuffisantes ou limitées pour l'animal ou suffisantes pour l'animal en présence d'une preuve solidement étayée démontrant que le mécanisme de cancérogénicité chez l'animal n'est pas transposable chez l'humain); et Groupe 4 : (« probablement pas cancérogène pour l'humain »). Bien que le système de classification global du CIRC tienne compte de la génotoxicité et du ou des modes d'action possibles d'une substance chimique, il n'indique pas clairement si le poids de la preuve considère que le mode d'action d'une substance chimique comporte un seuil ou non. Le système de classification du CIRC cible la détermination des dangers plutôt que la caractérisation des risques.

Dans le cadre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE, 1994), Santé Canada a élaboré un schéma de classification des substances cancérogènes inspiré de celui du CIRC. Le schéma de la LCPE comporte plus de catégories et de sous-catégories et il n'est pas en tout point semblable à celui du CIRC ni au schéma de l'EPA des États-Unis. La LCPE établit une distinction entre les substances cancérogènes génotoxiques et non génotoxiques en attribuant à ces dernières une classification inférieure à celle des premières lorsque les preuves épidémiologiques sont insuffisantes. Les critères pour la classification selon la cancérogénicité (Annexe B) et la mutagénicité dans les cellules germinales (Annexe C) sont consultables en ligne au:

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/approach/index-fra.php>.

Une fois que toutes les données disponibles sont assemblées et évaluées globalement, la décision fondée sur le poids de la preuve peut être prise à savoir si oui ou non un composé est potentiellement cancérogène pour les humains. Les évaluations des contaminants alimentaires

réalisées par le BIPC se reportent fréquemment, comme volet de la détermination globale des dangers, à la classification du CIRC lorsqu'elle existe pour un composé donné. On recommande qu'une norme pour la catégorisation de la valeur de la preuve disponible visant à déterminer si oui ou non un composé est potentiellement cancérogène pour les humains soit adoptée ou établie à l'échelle ministérielle en s'inspirant de celle à laquelle le CIRC a recours, et ce, afin d'augmenter la transparence et la cohérence des décisions fondées sur le poids de la preuve.

2.1.2 La substance cancérogène est-elle génotoxique?

– Action directe sur l'ADN ou épigénétique

La démarche adoptée pour l'évaluation des risques dans le but de déterminer si un composé agit directement sur l'ADN ou plutôt de manière épigénétique peut se révéler être une question complexe. Le poids de la preuve global est fondé sur les données issues de diverses études, dont aucune n'est suffisante en soi.

Selon les lignes directrices généralement admises¹, la batterie des trois tests standard pour la détection des composés génotoxiques consiste en : (i) un test *in vitro* ciblant la mutation génique chez les bactéries avec et sans activation métabolique; (ii) un test *in vitro* sur des cellules de mammifères assorti d'une évaluation cytogénétique des atteintes chromosomiques (et/ou un test détectant les mutations géniques); (iii) un test *in vivo* pour la détection des atteintes chromosomiques au tissu hématopoïétique de rongeurs. Cette batterie de tests est conçue pour déterminer la majorité des substances génotoxiques. Divers critères ont été pris en compte dans la sélection des essais à intégrer dans la batterie de tests standard, y compris, sans s'y limiter, la fiabilité et la validité des essais, la caractérisation génétique ou le type d'atteintes génétiques détectées, la sensibilité des essais à différents sous-ensembles de substances chimiques, la capacité de l'essai à détecter un vaste éventail d'événements génétiques et de fournir le plus d'information possible. L'utilisation de la batterie de tests standards produit un ensemble de données sur lesquelles il est possible de fonder les décisions sur le besoin d'autres tests ou le degré de préoccupation suscité par la mutagénicité potentielle du composé étudié (Dearfield et coll., 1991). Certaines limites à ces tests ont été déterminées, celles-ci peuvent se traduire par l'échec de la détermination de

¹ Par exemple : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (*ICH Guidelines*); US Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition Office of Pre-market Approval (*Redbook*); *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, 1999; Organisation de coopération et de développement économique (*Lignes directrices de l'OCDE*); Lignes directrices pour les substances toxiques et les pesticides de l'EPA des États-Unis.

certaines substances génotoxiques. L'échec de la batterie de tests standard lorsqu'il s'agit de détecter l'activité génotoxique de certaines substances cancérigènes est attribuable à plusieurs causes, particulièrement : au spectre limité d'activité métabolique du mélange S9 de foie de rat utilisé dans les études *in vitro* et aux différences dans la biotransformation des substances chimiques dans des cellules de divers types et dans des cellules d'espèces animales différentes; *in vivo*, le comportement pharmacocinétique du composé faisant l'objet du test et ses spécificités possibles en matière d'espèce, de sexe et de tissu peuvent faire en sorte que les cellules cibles ne soient pas adéquatement exposées pendant une période d'une durée suffisante (Brambilla et Martelli, 2004).

Il importe également de souligner que les données issues des études de génotoxicité peuvent indiquer qu'un composé est génotoxique, mais non qu'il agit directement sur l'ADN. Par exemple, les effets épigénétiques tels que l'induction d'aberrations chromosomiques de nombre par l'interaction avec des microtubules pendant la division cellulaire peuvent soit se traduire indirectement par une modification de l'ADN entraînant des mutations cocancérigènes, soit favoriser l'évolution de cellules néoplasiques préexistantes vers l'état de néoplasmes. Les substances épigénétiques produisent leurs effets cancérigènes par des mécanismes dont on attendrait qu'ils indiquent une dose-réponse non linéaire (Williams, 2008; O'Brien et coll., 2006).

Exemple de quatre cancérigènes épigénétiques :

hydroxianisole butylé
d-limonène
phénobarbital
2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine

Les autres systèmes d'essais peuvent fournir de l'information sur la façon dont un composé interagit avec l'ADN. Ces études mesurent l'interaction directe avec l'ADN (p. ex., les études de liaison de l'ADN et de formation de produits d'addition de l'ADN) et indirectement, l'atteinte à l'ADN (p. ex., l'éluion alcaline, l'électrophorèse alcaline sur une cellule unique et les essais de réparation de l'ADN en l'absence d'une cytotoxicité générale) (Brusick, 2001; O'Brien et coll., 2006). L'examen visant à déterminer si un composé est apparenté à d'autres cancérigènes génotoxiques agissant directement sur l'ADN peut aussi contribuer à déterminer si un composé constitue une substance génotoxique agissant directement sur l'ADN.

Exemples de trois classes chimiques de cancérigènes agissant directement sur l'ADN :

hydrocarbures aromatiques polycycliques,
nitrosamines,
amines hétérocycliques

En plus des données sur la génotoxicité, lesquelles sont utiles pour l'identification de ces composés, l'information sur le devenir métabolique et le mode d'action d'un composé sont des renseignements essentiels dans le processus visant à déterminer s'il agit directement sur l'ADN ou de manière épigénétique.

Sur la base des données disponibles au sujet de substances chimiques particulières, l'EPA et le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) ont élaboré des démarches ciblant la compréhension du mode d'action sous-jacent de l'effet tumorigène induit chez les animaux de laboratoire et la question de savoir s'il est transposable chez les humains (EPA, 2005; Sonich-Mullen et coll., 2001). L'adoption de cette démarche a été étendue au *Human Relevance Framework* (HRF), lequel a aussi recours à une démarche fondée sur le poids de la preuve dans le but de formuler une hypothèse sur le mode d'action (Meek et coll., 2003; Meek, 2008). Le mode d'action est utilisé pour décrire les « événements clés » et les processus sous-jacents de la toxicité, notamment de la cancérigénicité, tandis que le *mécanisme d'action* implique une description moléculaire plus détaillée des événements. Les événements clés sont définis comme des événements nécessaires qui surviennent dans un enchaînement de causalité vers le cancer, et une distinction est établie entre ceux-ci et les *événements associés* qui peuvent survenir simultanément. La vulnérabilité des espèces et de la lignée joue un rôle important à l'égard du mode d'action (EPA, 2005; Schlosser et Bogdanffy, 1999; Dybing et coll., 2002).

En vertu de la démarche du HRF, de même que des lignes directrices de l'EPA, il est considéré comme acquis que le cancer provoqué chez les animaux tant par les composés agissant sur l'ADN que de manière épigénétique est, par défaut, transposable chez les humains à moins que le mode d'action n'indique le contraire. Malheureusement, les données sur le mode d'action ne sont pas toujours disponibles. Les références clés sur l'évaluation critique du mode d'action d'une substance chimique cancérigène sont intitulées : *IPCS Conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis* (cadre conceptuel du PISSC pour évaluer le mode d'action de la cancérigénèse chimique); *Overview: Using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data* (vue d'ensemble – utilisation de l'information sur le mode d'action et l'étape du cycle de vie pour déterminer si les données sur la toxicité chez l'animal sont transposables chez l'humain); *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*

(lignes directrices pour les évaluations des risques posés par les cancérigènes) et *IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans* (cadre du PISSC pour l'analyse du caractère transposable du mode d'action du cancer chez l'Homme) (Sonich-Mullin et coll., 2001; Seed et coll., 2005; EPA, 2005a et Boobis et coll., 2006).

Une fois que toutes les données disponibles sont rassemblées et considérées dans leur ensemble, la décision fondée sur le poids de la preuve peut être prise à savoir si un composé agit directement sur l'ADN ou de manière épigénétique. Dans les cas où le poids de la preuve de la génotoxicité n'est pas concluant et que la cancérigénicité d'une substance a été démontrée, mais sans que son mode d'action soit déterminé, ou que le mode d'action a été déterminé, mais sans que la preuve à l'appui soit suffisante, selon l'hypothèse par défaut, il existe une dose-réponse linéaire du mode d'action entraînant le cancer.

Dans son évaluation des risques pour la santé afférents à l'ochratoxine A (OTA), une toxine naturelle produite par des champignons, le BIPC recommande que l'OTA soit régie à titre de substance cancérigène sans seuil, malgré le débat qui a cours sur la scène internationale au sujet de l'aspect génotoxique de l'OTA et de son mode d'action indéterminé (Kuiper-Goodman et coll., 2010).

On y recommande d'élaborer des normes à l'échelle ministérielle pour augmenter la cohérence en matière d'exigences relatives au poids de la preuve lorsqu'il s'agit de distinguer les composés agissant directement sur l'ADN de ceux agissant de manière épigénétique et pour définir le poids de la preuve requis pour déterminer si un mode d'action donné agit directement sur l'ADN ou de manière épigénétique.

2.1.3 Le mode d'action a-t-il un seuil? – La réalité par rapport aux apparences

Pour la détermination du seuil des composés cancérigènes génotoxiques, on tient généralement pour

acquis qu'il n'existe pas de dose seuil sous laquelle le déclenchement de l'initiation du cancer ne survient pas, car le mode d'action peut comporter une seule réaction directe, plus précisément une atteinte unique à une cible unique (Kirsch-Volders et coll., 2000). Par conséquent, un risque subsisterait toujours, même à très faibles doses, à moins qu'il soit possible d'établir sans équivoque que le mode d'action comporte un mécanisme indirect ayant un seuil.

Au contraire de la dose-réponse présumée des cancérigènes agissant sur l'ADN pour lesquels la détermination d'un seuil est impossible, différents types de seuils ont été définis dans la documentation à l'égard de substances cancérigènes génotoxiques (tableau 2).

Dans le but de simplifier les termes, Bolt et Degen (2004) ont proposé que les seuils véritables englobent les seuils parfaits (tels que définis par Hengstler et coll., 2003), de même que les seuils réels et statistiques (tels que définis par Kirsch-Volders et coll., 2000), soit tous ceux qui correspondent aux modes d'action non génotoxique/épigénétique. La définition des seuils apparents (Kirsch-Volders et coll., 2000) ou pratiques (Hengstler et coll., 2003; Seiler, 1977) est fondée sur le concept selon lequel divers facteurs (tableau 3) peuvent restreindre la cancérigénicité potentielle des substances cancérigènes agissant sur l'ADN (Williams, 2008). Lorsque des données suffisantes sont disponibles pour établir la distinction entre ces différents types de seuils (seuil véritable, seuil apparent ou sans seuil) à l'égard des cancérigènes, cette information peut contribuer à la caractérisation des dangers pour les humains et faciliter le choix de la démarche à employer pour l'évaluation de la dose-réponse. Actuellement, le BIPC n'utilise pas ces termes dans chaque évaluation des risques afférents aux composés génotoxiques et cancérigènes. L'élaboration de normes applicables à l'échelle ministérielle assurant l'uniformité des définitions et de la terminologie est recommandée.

Type de seuil	Défini dans la documentation	Référence
parfait	fondé sur des cancérigènes non génotoxiques	Hengstler et coll., 2003
réel	fondé sur des cancérigènes non génotoxiques	Kirsch-Volders et coll., 2000
statistique	fondé sur des poisons des fuseaux mitotiques	Kirsch-Volders et coll., 2000
apparent	fondé sur la dégradation rapide (toxicocinétique) de la substance chimique ou des facteurs autres/additionnels limitant les expositions cibles	Kirsch-Volders et coll., 2000
pratique	fondé sur l'idée que la substance chimique devrait causer un effet génotoxique à de très faibles concentrations cibles non mesurables	Hengstler et coll., 2003 et Seiler, 1977

Selon Bolt et Degen (2004).

Tableau 2. Types de seuils pour les cancérigènes définis dans la documentation

•	Absorption incomplète/excrétion rapide
•	Liaison aux molécules extracellulaires
•	Dilution lors de la distribution systémique parmi 6×10^{13} cellules dans l'organisme
•	Faible probabilité d'atteindre la cellule souche cible
•	Absorption cellulaire limitée/élimination efficace au site cible
•	Bioactivation limitée/détoxification efficace dans les cellules cibles
•	Réaction avec les nucléophiles non réactifs de l'ADN
•	Réaction avec des régions non utilisées de l'ADN, parmi les 3×10^9 paires de base par cellule
•	Réparation efficace de l'ADN avant la réplication
•	Faible probabilité d'entraîner des mutations transformantes dans plusieurs gènes cruciaux
•	Rare évolution préneoplasique vers des lésions néoplasiques

Selon Williams et coll. (2005).

Tableau 3. Facteurs limitant la cancérogénicité des substances cancérogènes agissant sur l'ADN

3. Caractérisation des dangers (évaluation de la dose-réponse)

La caractérisation des dangers peut-être décrite comme un processus qui comporte une évaluation qualitative et/ou quantitative de la nature des effets nocifs que peuvent subir les humains soumis aux niveaux d'exposition attendus à un agent (Santé Canada, 2000). Une gamme de démarches différentes peut être requise selon les données disponibles et la problématique de la caractérisation des risques ou des dangers.

3.1 Facteurs à considérer pour le calcul des valeurs d'orientation dans la perspective de la santé

L'objectif de la caractérisation des dangers qui comportent les composés pour lesquels un seuil ou un seuil apparent (appuyé par des études sur le mécanisme et/ou toxicocinétiques) est corroboré consiste en l'estimation d'une « dose sans danger », par exemple une dose journalière tolérable (DJT), équivalente à la dose journalière acceptable (DJA), et la dose de référence (DRf) chronique orale. La DJT est la dose pouvant être consommée quotidiennement sans danger la vie durant, soit sans effets nocifs appréciables sur la santé, laquelle, par conséquent, ne comporte que des risques biologiques négligeables (OMS, 1987, 1999; Edler et coll., 2002; Kuiper-Goodman, 2004; EHC 240, 2009).

Comme étape initiale, les réponses associées à la carcinogenèse, comme circonscrites par la détermination des dangers, sont examinées en recourant à des critères biologiques afin d'en déterminer la pertinence pour les

humains. Cette étape est suivie par un examen du rapport entre la dose et les effets observés dans le cadre des essais sur les cancérogènes et d'une extrapolation de la dose des espèces animales aux humains. Dans le cadre des essais sur les cancérogènes, la dose sans effet nocif observé (DSENO) du point d'aboutissement le plus sensible, mais pertinent, atteint négativement (nommé *effet critique*) chez les espèces les plus sensibles est sélectionnée. Si des effets nocifs sont observés chez des animaux recevant la dose la plus faible, la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) est sélectionnée.

Le calcul de la DJT en divisant les DSENO/DMENO par un facteur de sécurité/d'incertitude est pratique courante. Le « facteur de sécurité/d'incertitude » tient compte de la variabilité interspécifique et interindividuelle, de la qualité/du caractère adéquat de la base de données, de la sélection de la DMENO par rapport à celle de la DSENO, de la gravité de la toxicité, de la sensibilité des populations particulières et de leurs préoccupations. Le PISSC a publié le *Guidance document for the use of data in development of chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability in dose/concentration response assessments* alors que des efforts ont été déployés pour remplacer les facteurs interspécifiques et interindividuels par des facteurs de correction spécifiques au composé tenant compte des différences toxicocinétiques et toxicodynamiques entre les espèces et les individus (OMS, 2005). Cette démarche peut être utilisée lorsqu'il existe des données suffisantes pour appuyer l'utilisation des facteurs de correction spécifiques du composé.

La DSENO ne représente qu'un point sur la partie observable de la courbe dose-réponse. Puisque dans une étude, le nombre de groupes de doses, l'écart entre ceux-ci et leur taille influencent tous le calcul empirique de la DSENO, on a avancé qu'il pourrait être plus approprié de calculer mathématiquement le « véritable » point de départ dans la relation dose-réponse (Edler et coll., 2002). L'une de ces estimations est le calcul de la BMD et de la limite inférieure de son intervalle de confiance (*benchmark dose lower confidence interval* [BMDL]).

En 2008, le BIPC a eu recours à la modélisation de la BMD pour établir une réponse constituant le point de départ prédéterminé pour la mélamine, un contaminant chimique détecté dans des préparations pour nourrissons, du lait et des ingrédients laitiers. On a déterminé que le mode d'action de la mélamine est un mode d'action avec seuil. Le point de départ a été utilisé pour calculer une valeur toxicologique de référence (VTR) utilisée au cours de la caractérisation des risques de contamination théorique par la mélamine et pour l'établissement d'un apport maximal tolérable (AMT) qui ne comportait pas de risque pour la santé des consommateurs². Le Canada, au moyen de travaux en collaboration avec le Comité du Codex sur les contaminants dans les aliments (CCCF), a contribué à élaborer des normes sur la mélamine dans les aliments et les préparations pour nourrissons.

La décision d'utiliser la modélisation de la BMD dépend des données disponibles et de l'enjeu particulier en matière de caractérisation des risques ou des dangers. La modélisation de la BMD est approfondie dans la section suivante intitulée *Facteurs à considérer lors d'un recours à une modélisation mathématique*.

Avec l'amélioration de la qualité et l'application ultérieure des données sur le mode d'action à la démarche d'évaluation des risques, certains auteurs scientifiques ont traité de l'évaluation des risques fondée sur les bio-indicateurs (ERFB) (Williams, 1999; 2001; 2008). Cette démarche n'a jamais été appliquée dans une évaluation des risques relative à un contaminant alimentaire.

L'ERFB cible la sélection d'une bio-indication critique de l'effet cellulaire (toxique) qui constitue la base des données expérimentales sur la cancérogénicité. En ce qui a trait aux substances cancérogènes avec seuil, le recours à la DSENO pour un effet cellulaire essentiel dans la pathogenèse de la néoplasie épigénétique procure une marge de sécurité supplémentaire (Williams, 2008). Un élément de référence pourrait être sélectionné, par exemple un type d'hyperplasie soutenue dont on sait

²http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/melamine_hra-ers-fra.php

qu'elle mène à la néoplasie, et utilisé pour calculer ce que l'on pourrait considérer à titre « d'apport quotidien négligeable sur le plan toxicologique ». Déterminer les événements transcriptionnels génétiques liés au bio-indicateur de l'effet et utiliser ce que l'on appelle la dose sans effet transcriptionnel observé (DSETO) (Lobenhofer et coll., 2004) comme DSENO constituerait une extension de l'ERFB. Cependant, avoir recours à cette démarche pourrait constituer un excès de prudence, car les changements dans l'activité transcriptionnelle ne se traduisent pas nécessairement par des variations de la concentration en protéines ou de l'activité des protéines. Les facteurs de sécurité/d'incertitude traditionnels seraient appliqués à la DSENO sélectionnée pour calculer l'apport quotidien négligeable sur le plan toxicologique. On pourrait aussi envisager de réduire les facteurs de sécurité/d'incertitude par défaut en recourant à la démarche des facteurs de correction spécifiques au composé dont il est question ci-dessus.

Williams (2008) a aussi avancé que la démarche reposant sur l'ERFB pourrait être appliquée aux substances cancérogènes agissant sur l'ADN. Si une DSENO est déterminée pour des adduits chimiques spécifiques à l'ADN en recourant à des méthodes expérimentales suffisamment sensibles, cette DSENO pourrait être utilisée à titre de bio-indicateur pour le calcul d'un apport quotidien négligeable sur le plan toxicologique en appliquant les facteurs de sécurité/d'incertitudes appropriés. Pour les substances cancérogènes agissant sur l'ADN, la valeur hautement prédictive des niveaux d'adduits sur l'initiation de la tumeur a été démontrée, mais ils surviennent à des doses inférieures à celles qui provoquent la cancérogénicité, et ce, même dans les cas où aucune cancérogénicité n'a été déterminée (Sander et coll., 2005). Williams (2008) avance qu'un apport quotidien négligeable sur le plan toxicologique fondé sur un nombre d'adduits inférieur à 1 sur 10⁹ nucléotides pourrait constituer une protection contre la cancérogénicité potentielle.

Il convient de souligner que des travaux supplémentaires doivent être consacrés à la démarche reposant sur l'ERFB avant qu'elle puisse être appliquée dans le cadre d'une évaluation des risques relative aux contaminants alimentaires puisque des lignes directrices validées internationalement de l'analyse visant à évaluer les niveaux de changements transcriptionnels ou les adduits à l'ADN n'ont pas encore été élaborées.

3.2 Facteurs à considérer lors d'un recours à une modélisation mathématique

À l'égard des cancérogènes agissant directement sur l'ADN ou de ceux dont le mode d'action ne peut être déterminé ou corroboré, on présumait d'emblée qu'il existe une dose-effet linéaire pour les effets tels que

l'initiation d'un processus cancérogène. Une DJT, laquelle est fondée sur un seuil tel que la DSENO, n'est pas adéquate. Il n'est pas permis d'ajouter délibérément des cancérogènes sans seuil aux aliments, mais quand de tels composés y sont détectés et que leur présence ne peut être évitée complètement, il est possible d'avoir recours à une série de démarches pour déterminer le niveau d'exposition qui peut se révéler si faible qu'il n'est pas préoccupant.

Des modèles mathématiques adéquats, dont la plupart tiennent pour acquis un rapport linéaire dose-réponse à faibles doses, ont été utilisés pour extrapoler de la partie observable de la courbe dose-réponse aux faibles doses. Ces modèles ne tiennent pas compte des données pertinentes pour les mécanismes d'induction d'une tumeur ni de la variabilité de la vulnérabilité/dynamique entre les espèces animales et les humains, ni de la variabilité de la vulnérabilité entre les individus. Cependant, selon une convention internationale, si des données de bonne qualité sont disponibles en quantité suffisante au sujet d'une substance, la modélisation dose-réponse devrait être réalisée, et la sélection d'un repère ou d'un point de départ adéquats devrait être fondée sur l'envergure et la qualité des données disponibles (Barlow et coll., 2006). Ce consensus a été atteint lors d'une conférence internationale organisée par l'EFSA et l'OMS avec le soutien de l'ILSI Europe (conférence de l'EWI) tenue en 2005 portant sur l'évaluation des risques afférents aux substances à la fois génotoxiques et cancérogènes. Des représentants de divers établissements universitaires, de l'industrie alimentaire et d'organismes de réglementation internationaux, dont Santé Canada, y ont assisté. Un rapport sommaire des délibérations qui ont eu cours lors de la conférence de l'EWI a été publié en 2006, dans la revue *Food and Chemical Toxicology* (Barlow et coll., 2006).

Lors de la conférence de l'EWI, un consensus a été obtenu selon lequel la démarche reposant sur la BMD constitue le meilleur outil pour calculer un point de repère ou un point de départ dans l'éventail des doses observables. La démarche reposant sur la BMD peut être appliquée en présence d'un nombre de groupes de doses signalant l'apparition de tumeurs dès le nombre de deux et d'un groupe témoin, mais il a été soulevé qu'au moins trois groupes de doses indiquant l'apparition de tumeurs et un groupe témoin seraient préférables (Edler et coll., 2002). La démarche reposant sur la BMD fait un usage exhaustif de chacun des points de données sur la courbe dose-réponse; un modèle mathématique est ajusté aux données expérimentales dans l'éventail des doses observables, et la dose qui provoque un effet faible, mais mesurable, est sélectionnée à titre de BMD. Celle-ci peut être modélisée pour chaque type de tumeurs et pour l'incidence globale des tumeurs. La BMDL désigne la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. Si les

données sont suffisantes pour permettre la détermination fiable d'une BMDL, il s'agit du point repère/point de départ le plus adéquat, car la BMDL reflète plus fidèlement les incertitudes plus importantes suscitées par une quantité moindre de données, puisque l'intervalle de confiance de 95 % sur la dose repère est plus large lorsque les données sont plus rares. La BMDL₁₀ a été jugée préférable à la BMDL₅, car la BMDL₁₀ est plus susceptible de se situer dans l'éventail de doses observées et que par conséquent, l'extrapolation n'est pas requise. Des données produites sur n'importe quelle substance ont démontré que les diverses valeurs de la BMDL₁₀ obtenues de modèles dose-réponse différents correspondent mieux aux valeurs de BMDL₅. Bien qu'aucun consensus n'ait été atteint sur la question, il a également été avancé que la présence d'un facteur de plus de 100 entre les valeurs de la BMD et de la BMDL révèle une incertitude considérable, et que la BMDL ne doit pas être utilisée comme point repère/de départ (Barlow et coll., 2006).

La démarche reposant sur la BMDL – Elle est habituellement fondée sur le calcul de la BMDL₁₀ – limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % sur une BMD pour une augmentation de 10 % de l'incidence des tumeurs. Les valeurs de la BMDL₁₀ sont déterminées en ajustant les données sur la dose-réponse aux divers modèles mathématiques. (Dybing et coll., 2008)

Les estimations du potentiel cancérogène telles que la T₂₅ peuvent aussi être utilisées comme point repère/de départ. Les estimations du potentiel cancérogène donnent une indication de la dose d'une substance administrée pendant la durée de vie normale de l'animal, laquelle entraîne une incidence fixe de tumeurs, telle que 5, 25 ou 50 % pour la TD₀₅, la T₂₅ et la TD₅₀ respectivement, après correction de l'incidence de fond spontanée de tumeurs parmi les témoins. Comme c'est le cas pour la démarche reposant sur la BMD, pour les estimations du potentiel cancérogène, toutes les données disponibles sur la dose-réponse sont utilisées. Si les données sont insuffisantes pour calculer une BMDL₁₀, les participants à la conférence de l'EWI ont convenu que le recours à la T₂₅ constitue une option de rechange. L'exigence minimale en matière de données pour calculer une T₂₅ correspond à un niveau d'incidence significativement plus élevé que celui des témoins. La méthode T₂₅ peut être utilisée pour comparer et classer les substances en fonction de leur potentiel cancérogène afin de calculer les marges d'exposition (ME) (abordées dans la section de la caractérisation des risques) ou pour estimer les risques à de plus faibles doses par extrapolation linéaire (tableau 4). Il a été signalé que la méthode T₂₅ a été employée dans l'UE pour l'évaluation des risques dans le cadre de la réglementation des substances chimiques non alimentaires génotoxiques et cancérogènes. La T₂₅ peut

être calculée sans avoir recours à l'informatique pour le calcul de la courbe dose-réponse tandis que la méthode TD₅₀ exige un logiciel particulier. On a aussi souligné que l'extrapolation linéaire de la TD₅₀ risque de surestimer ou de sous-estimer dans une mesure importante le risque réel et qu'on y a plus souvent recours à des fins de comparaison entre des potentiels cancérigènes.

La démarche reposant sur la T₂₅ –

La valeur T₂₅ est la dose journalière chronique qui provoquera des tumeurs chez 25 % des animaux au-dessus de l'incidence de fond pour un type de tissu spécifique. La T₂₅ est déterminée par l'extrapolation linéaire de la dose la plus faible qui augmente de façon statistiquement significative l'apparition de tumeurs (dose critique). (Dybing, et coll., 2008)

- à des fins de comparaison entre le potentiel de divers composés
- à des fins d'extrapolation de l'incidence jusqu'au niveau de l'exposition chez l'Homme
- à des fins d'estimation d'un apport qui ne comporterait qu'un très faible risque
- à des fins de comparaison directe avec le niveau d'exposition chez l'Homme en calculant la marge d'exposition

Selon Dybing et coll., 2008

Tableau 4. Utilisations de la BMDL₁₀ et de la T₂₅

Pour les extrapolations de faibles doses linéaires, un modèle mathématique plus complexe peut être ajusté aux points de données afin d'estimer le risque à plus faibles doses. Cependant, les extrapolations linéaires simples peuvent être réalisées à partir soit d'une incidence sélectionnée dans l'éventail expérimental, soit d'une incidence dérivée, par exemple l'un des points de départ décrits ci-dessus (BMDL₁₀ ou T₂₅) obtenus en ajustant un modèle mathématique aux données observées. Lorsque l'on a recours à ces démarches, le faible risque est fréquemment défini, par exemple le niveau d'exposition à une substance impliquée dans un risque à vie de cancer à la limite supérieure, chez une personne sur un million (1 x 10⁻⁶) (c.-à-d., pesticides et certains contaminants alimentaires) ou à une personne sur cent mille (1 x 10⁻⁵) (c.-à-d., mycotoxines). Le fait que l'acceptation du niveau de risques constitue une décision relevant de la gestion des risques a été soulevé.

Lors de la conférence de l'EWI, le fait que différents modèles mathématiques procurant d'aussi bons ajustements aux données expérimentales animales peuvent entraîner des estimations des risques à faibles

doses très variables a été soulevé. On y a aussi souligné que les modèles mathématiques sont généralement très prudents et que par conséquent, l'extrapolation linéaire devrait être envisagée dans la perspective où elle produit une estimation à la limite supérieure plutôt que l'estimation des risques la plus vraisemblable.

Le BIPC a eu recours à une gamme de démarches d'évaluation de la dose-réponse des cancérigènes génotoxiques, car comme mentionné précédemment, la démarche utilisée dépend des données disponibles et de l'issue de la caractérisation des dangers ou des risques. En 2005, le BIPC a réalisé une évaluation des risques afférents au vert de malachite (VM), un agent antifongique dont l'utilisation n'est pas permise chez les animaux destinés à l'alimentation en raison d'observations scientifiques indiquant qu'un métabolite, le vert de leucomalachite, pourrait constituer un cancérigène génotoxique sans seuil. En raison de son utilisation à des fins industrielles notamment dans l'industrie des pâtes et papiers et des textiles, des résidus de VM sont détectés en diverses concentrations tant dans le poisson commercial local qu'importé. Le déclenchement d'adénomes hépatocellulaires et de carcinomes chez les souris femelles traitées avec du vert de leucomalachite a été considéré comme l'effet seuil. La modélisation de la BMD issue des données sur les tumeurs hépatiques a été utilisée pour calculer la BMDL₁₀ à titre de point de départ sur la courbe dose-réponse. En 2006, le BIPC a réalisé une évaluation des risques afférents au benzène à la suite de la détection de sa formation à l'état de trace dans les boissons dans certaines conditions lorsque l'acide ascorbique est combiné soit au sodium, soit au benzoate de potassium. Puisque la preuve est insuffisante pour démontrer le seuil du mode d'action, le benzène est régi à titre de cancérigène génotoxique sans seuil. La modélisation de la BMD n'a pas été appliquée lors de la caractérisation des dangers, car l'incidence des tumeurs observée lors des études réalisées sur les animaux n'était pas cohérente avec le critère d'effet du cancer chez les humains (c.-à-d., leucémie non lymphocytaire aiguë) et que la dose-réponse était absente des données sur les animaux. Par conséquent, la méthode d'extrapolation linéaire de l'EPA des É.-U. ayant recours au critère d'effet du cancer chez les humains pour calculer l'excès de risque unitaire par voie orale pour le benzène (c.-à-d., le risque de cancer par dose unitaire) a été utilisée pour calculer l'exposition par voie orale associée à un niveau de risque de cancer à vie de un sur un million³. Dans l'évaluation des risques afférents à la mycotoxine OTA réalisée par le BIPC en 2009, la TD₀₅ a été utilisée comme point de départ sur la courbe de la dose-réponse (Kuiper-Goodman et coll., 2010). La TD₀₅ a été divisée par un facteur de 5 000 pour

³ http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/food-aliment/benzene/benzene_hra-ers-fra.php

calculer une valeur considérée équivalente à un niveau de réponse de 1×10^{-5} chez les animaux. Cette démarche procure une estimation de l'apport sans danger semblable à celle calculée au moyen de modèles linéarisés en utilisant une faible dose (Kuiper-Goodman, 2004).

Conformément aux conclusions issues de la conférence de l'EWI, le choix de la démarche à adopter devrait être fait au cas par cas en fonction de l'étendue et de la qualité des données disponibles. Il est recommandé que des lignes directrices à l'échelle ministérielle soient élaborées en exposant les critères techniques permettant de choisir entre diverses démarches, lesquelles devraient comprendre les avantages et les inconvénients des diverses démarches ainsi que les ensembles de données minimaux requis pour chacune.

4. Évaluation des risques

Les sources de l'apport en cancérogènes génotoxiques par les aliments sont les suivantes : les substances d'origine naturelle, les contaminants environnementaux, les substances ajoutées illégalement à titre d'additifs alimentaires, les médicaments vétérinaires et les substances formées pendant la cuisson ou la transformation, puisque les substances dont l'ajout délibéré est permis, par exemple les additifs alimentaires, excluent les cancérogènes génotoxiques. L'estimation de l'exposition alimentaire comporte deux volets distincts : (a) la mesure analytique du composé dans les aliments et (b) la mesure de l'apport en aliments susceptibles de contenir la substance chimique en question (données sur la consommation alimentaire) (O'Brien et coll., 2006).

4.1 Mesurer le composé dans les aliments

Habituellement, la concentration des aliments en cancérogènes génotoxiques est faible, ce qui peut soulever des difficultés particulières entourant la technologie d'analyse utilisée. Dans la mesure du possible, il importe de recourir à des méthodes standard validées. Des lignes directrices sur la manipulation des données issues des analyses d'aliments aux fins de l'évaluation des risques sont disponibles (OMS, 1995; Douglass et Tennant, 1997; Barlow et coll., 2002a,b; Petersen, 2002; Renwick et coll., 2003). L'OMS (1995) a recommandé que les travaux d'analyse ciblent les aliments qui contribuent le plus à l'exposition à un contaminant. La surveillance devrait viser les denrées de consommation courante qui constituent vraisemblablement les principales sources d'apport. Les plans de surveillance peuvent devoir être adaptés selon les régions géographiques ou les habitudes de consommation d'aliments ethniques qu'on y adopte. Le fait que les cancérogènes génotoxiques ne sont pas nécessairement répartis également dans la matrice alimentaire, comme dans le cas d'une contamination par

une moisissure en surface (aflatoxine B1) ou dans celui des surfaces carbonisées de la viande (benzo(a)pyrène), constitue un autre facteur dont on doit tenir compte. Il est primordial que les aliments analysés soient représentatifs des aliments consommés par la population ou la sous-population étudiée (O'Brien et coll., 2006).

4.2 Recueillir les données sur la consommation alimentaire

Les données sur la consommation alimentaire peuvent être obtenues en recourant à trois démarches générales : l'analyse des données sur l'approvisionnement alimentaire, les données sur les ménages et les enquêtes sur la consommation alimentaire individuelle. La préférence est accordée aux données sur la consommation alimentaire propres au pays ou à la région, mais des données de substitution peuvent être utilisées lorsque de telles données spécifiques ne sont pas disponibles. Par exemple, lorsque des données propres au Canada n'existent pas, les données issues de la *Continuing Survey of Food Intake by Individuals (CSFII) des É.-U.* sont jugées pertinentes dans plusieurs cas. Les données sur l'approvisionnement alimentaire révèlent quels sont les aliments vendus sur le plan national ou régional et quels sont ceux qui disparaissent du marché, et ce, annuellement. Ces données peuvent être exprimées à titre d'estimation de la consommation moyenne par habitant. Bien qu'il s'agisse de données brutes, dans certains pays, ce sont les seules dont on dispose et elles permettent d'établir une comparaison entre l'exposition alimentaire qui a cours entre différents pays et diverses régions. Dans le programme de surveillance et d'évaluation de la contamination des aliments mis sur pied par l'OMS, soit le GEMS/Food¹, le profil de divers régimes alimentaires régionaux a été élaboré aux fins de l'évaluation des risques fondée sur les données sur l'approvisionnement alimentaire. Les enquêtes auprès des ménages peuvent être considérées comme le prolongement des enquêtes nationales sur l'approvisionnement alimentaire. Bien que de précieux renseignements puissent être obtenus à partir de ces données, certains aspects demeurent généralement occultés, par exemple la perte d'aliments due au gaspillage, à leur détérioration, à la cuisson et à la préparation, la quantité d'aliments consommée par les personnes et les aliments consommés à l'extérieur du foyer. Même si les études portant sur la consommation alimentaire individuelle produisent les données les plus précises à ce propos, des incertitudes subsistent. Les données de fréquence alimentaire ne permettent qu'une estimation qualitative de l'exposition dont l'utilité pour l'estimation précise de l'apport en substances chimiques est limitée. Lorsqu'il s'agit de communiquer le type et la quantité d'aliments consommés, les données issues du rappel alimentaire reposent sur les souvenirs du répondant. Les rappels alimentaires de plus longue durée

¹ www.who.int/foodsafety/chem/gems/en/index.html

permettent l'estimation de la fréquence de consommation, laquelle, combinée à la taille de la portion, constitue une information essentielle pour la détermination de l'apport quotidien moyen d'un aliment donné. Les journaux alimentaires, par exemple ceux dans lesquels les apports pesés sont consignés pendant sept jours, procurent des données quantitatives sur les aliments consommés, mais ils nécessitent une somme de travail considérable (O'Brien et coll., 2006).

Peu importe la méthode employée pour établir les données sur la consommation alimentaire, la caractérisation des risques afférents aux cancérigènes génotoxiques repose généralement sur la combinaison des données sur leurs effets potentiels à vie chez l'animal et des données représentatives du profil de l'exposition chronique et de l'exposition chez les sous-populations faisant l'objet de l'étude toxicologique. Dans les cas où le scénario d'exposition est de courte durée, aigu ou intermittent, le recours à des facteurs d'ajustements ou l'établissement de la moyenne d'exposition au cours d'une vie ont été proposés par divers organismes de réglementation, notamment par l'EPA et Santé Canada. Selon les lignes directrices supplémentaires pour l'évaluation de la susceptibilité entraînée par l'exposition aux cancérigènes au stade précoce de l'existence, la susceptibilité serait accrue chez les personnes exposées en début de vie aux carcinogènes dont le mode d'action est mutagène. En l'absence de données spécifiques aux substances chimiques, les lignes directrices de l'EPA recommandent l'application de facteurs d'ajustements liés à l'âge (EPA, 2005b). Récemment, Santé Canada a réalisé un examen de la documentation visant à évaluer si établir la moyenne de l'exposition de courte durée au cours d'une vie serait adéquat pour estimer le risque de cancer en recourant aux coefficients de cancérigénicité dérivés d'études d'exposition chronique chez des animaux. Selon la position provisoire, l'application de facteurs d'ajustements liés à l'âge, comme proposé par l'EPA (EPA, 2005a,b), au coefficient de cancérigénicité avec la moyenne de l'exposition au cours d'une vie procure généralement des estimations prudentes des risques de cancer au cours d'une vie. Comme indiqué dans l'exposé de position, les preuves issues des expériences sur les animaux, des études épidémiologiques et des études de modélisation théorique appuient le fait que l'établissement de la moyenne de l'exposition n'ayant pas cours la vie durant par rapport à celle ayant cours la vie durant, peut sous-estimer ou surestimer les risques de cancer, selon le moment de l'exposition et le mode d'action du cancérigène. Le degré de sous-estimation est établi par rapport à un ordre de grandeur (Li-Muller et coll., 2011, ébauche). Bien que les données aient été limitées, dans un examen du risque de cancer calculé à partir d'une exposition de courte durée à une dose élevée d'un cancérigène génotoxique par rapport à la même dose

cumulative distribuée au cours d'une vie (dose pratiquement sans danger), les facteurs de correction de l'intensité de la dose (les facteurs par lesquels une dose précisée d'un cancérigène à long terme, à doses de faible intensité, doit être multipliée pour calculer l'incidence de tumeur prévue à la suite d'une exposition de courte durée à des doses d'intensités élevées) ont variés d'une unité jusqu'à 8,3 (Bos et coll., 2004). Bos et coll. (2004) ont conclu que la démarche la plus pragmatique pour calculer des expositions acceptables de courte durée à des cancérigènes génotoxiques connus est l'extrapolation linéaire de l'exposition de courte durée à partir d'une exposition la vie durant acceptable ou d'une dose pratiquement sans danger. Santé Canada poursuit son examen des travaux réalisés dans ce domaine, mais n'a pas élaboré de politique officielle sur les scénarios d'exposition n'ayant pas cours la vie durant.

5. Caractérisation des risques

La caractérisation des risques consiste en (a) une estimation qualitative et/ou (b) quantitative, comprenant les incertitudes qui en découlent, la probabilité de la survenue d'effets néfastes connus ou potentiels sur la santé d'une population donnée et leur gravité fondée sur la détermination, la caractérisation des dangers (évaluations de la dose-réponse) ainsi que l'évaluation de l'exposition.

5.1 Démarches qualitatives

La démarche selon laquelle les gestionnaires des risques doivent veiller à ce qu'en matière de cancérigènes génotoxiques, l'apport demeure le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre (ALARA) n'exige que la détermination fondée sur la preuve du caractère génotoxique et cancérigène du composé. Bien que le principe de l'ALARA soit un concept facile à comprendre, on convient généralement que puisqu'il n'établit pas de distinction entre les substances présentant un caractère cancérigène très puissant et celles en présentant un très faible et qu'il ne prend pas en compte l'exposition humaine, il soulève d'importantes difficultés pour les gestionnaires des risques. L'évolution des techniques d'analyse permettant des limites de détection plus faibles, l'élargissement de l'éventail des essais et l'intensification de la surveillance ont permis de déceler de très faibles concentrations de substances dans les aliments. Par conséquent, l'ALARA ne procure pas une estimation des risques et ne transmet pas l'information suffisante pour permettre aux gestionnaires des risques d'évaluer le degré d'urgence des mesures de réduction des risques à prendre ni l'envergure qu'elles doivent atteindre. Qui plus est, l'ALARA ne permet pas aux gestionnaires des risques d'établir des comparaisons entre différents composés, lesquelles faciliteraient la détermination des priorités des interventions de gestion des risques.

Dans les cas où l'exposition à un contaminant alimentaire est inévitable, par exemple lorsqu'il s'agit d'une substance présente avec un niveau de base dans l'environnement, la Direction des aliments adopte la position selon laquelle la concentration en contaminants doit être réduite au minimum dans toute la mesure du possible conformément au principe de l'ALARA. Cependant, le principe de l'ALARA n'est pas utilisé pour la caractérisation des risques, mais oriente plutôt la détermination des options de gestion des risques. Le BIPC recourt habituellement à la démarche quantitative exposée dans la section suivante.

5.2 Démarches quantitatives

Pour les composés auxquels des données probantes attribuent un seuil, la caractérisation des risques comporte une comparaison entre les niveaux d'exposition quotidienne au cours d'une vie et la DJT, soit l'apport dont on considère qu'il ne comporte qu'un risque négligeable. Si l'exposition à long ou à court terme excède la DJT, des recommandations sur la réduction des risques, dont l'ordre des priorités est établi selon la mesure dans laquelle elle l'excède, peuvent être formulées (Kuiper-Goodman, 2004).

Quant aux composés sans seuil et aux composés pour lesquels il n'existe pas de données probantes à l'appui d'un seuil de leur mode d'action, l'estimation numérique des risques afférents à l'exposition humaine peut être calculée par extrapolation des données sur la dose-réponse chez l'animal ou par le recours à la TD₅₀, la T₂₅ ou la BMDL₁₀ comme point de départ pour l'estimation des risques à faible dose au moyen d'une simple extrapolation linéaire (abordée dans la section intitulée *Caractérisation des risques*). La production des estimations numériques théoriques des risques comporte un problème de taille : elles peuvent être considérées à tort comme une indication réaliste des risques effectifs plutôt qu'à titre d'estimation à la limite supérieure.

La documentation scientifique fait l'apologie de la démarche qui repose sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour l'évaluation des risques afférents aux contaminants alimentaires dans les cas où les données biologiques sont rares, mais dans lesquels la structure chimique est connue et les données sur l'exposition sont de bonne qualité (p. ex., les substances chimiques migrantes des matériaux d'emballage alimentaire au sujet desquelles les données démontrent qu'elles agissent directement sur l'ADN, mais sans que des données soient issues d'une épreuve biologique sur le cancer ou sans que les données sur leur cancérogénicité aient permis de définir une relation de dose à effet) (Kroes et coll., 2002; O'Brien et coll., 2006). Selon cette démarche, si la substance agit directement sur l'ADN ou si sa caractéristique structurale indique une action directe

sur l'ADN et qu'elle n'appartient pas à un groupe de structures déterminées comme susceptibles d'être les cancérogènes agissant le plus puissamment directement sur l'ADN, on considère qu'une exposition inférieure à 0,15 µg/personne/jour (ou 0,0022 µg/kg pc/jour sur la base d'un poids corporel de 70 kg) ne comporte qu'un risque négligeable. Ce chiffre est fondé sur l'apport quotidien en un composé qui comporterait un risque à vie d'apparition du cancer chez moins d'une personne sur un million en recourant à la démarche extrêmement prudente qui consiste à réaliser l'extrapolation linéaire des valeurs de la TD₅₀ calculées à partir des données sur la dose-réponse issues des épreuves biologiques sur le cancer chez les rongeurs ayant porté sur tous les composés apparentés par leur structure étudiés dans le cadre de telles épreuves.

Bien qu'actuellement, la démarche reposant sur le SPT ne soit pas utilisée pour régir les substances agissant directement sur l'ADN, le groupe d'experts de l'European Food Safety Authority (EFSA) sur les matériaux en contact avec les aliments applique une démarche par étapes pour satisfaire aux exigences en matière d'épreuve d'innocuité, laquelle s'apparente par certains aspects à la philosophie qui sous-tend la démarche reposant sur le SPT. Par exemple, dans les cas des substances qui, selon les données sur la migration, ne contiendraient pas plus de 50 parties par milliard (équivalent à 150 µg/personne/jour), trois tests de génotoxicité *in vitro* sont requis. Si ces essais produisent des résultats négatifs, on tient pour acquis qu'aucun effet néfaste ne se manifesterait par suite de l'exposition alimentaire la plus élevée possible (CE, 2008).

En contexte postérieur à la mise en marché, le BIPC n'a pas eu recours à la démarche reposant sur le SPT. Cependant, il recourt à une démarche semblable, modélisée selon la politique du *Threshold of Regulation* (seuil réglementaire) de la FDA des É.-U. en matière d'évaluation préalable à la mise en marché des matériaux d'emballage alimentaire. En 1995, la FDA des É.-U. a établi et mis en œuvre une valeur estimée de 0,5 partie par milliard (équivalent à 1,5 µg/personne/jour) comme seuil réglementaire pour les matériaux en contact avec les aliments. Cette valeur a été calculée sur la base d'une courbe de distribution des doses chroniques issues de l'analyse de 343 cancérogènes de la base de données sur le potentiel cancérogène élaborée par Gold et coll. (1984) et extrapolée à une distribution des risques de 1×10^{-6} . Au Canada, concernant les constituants des matériaux d'emballage alimentaire (c.-à-d., les matériaux en contact avec les aliments de manière indirecte) auxquels l'exposition alimentaire est inférieure à 0,025 µg/kg pc/jour, il n'est pas nécessaire de fournir des données toxicologiques pour en établir l'innocuité. Dans les cas préalables à la mise sur le marché, lorsque la preuve permet de présumer qu'un constituant ou qu'une

impureté contenus dans un matériau d'emballage sont des cancérogènes sans seuil, des évaluations des risques sont réalisées afin d'évaluer si le risque de cancer à vie est considérablement plus faible qu'un sur un million (p. ex., risques de cancer à vie $< 10^6$ afférents aux colorants azoïques utilisés dans les emballages de polystyrène) à défaut de quoi, une attestation de non-objection n'est pas délivrée. En contexte postérieur à la mise sur le marché, on estime que la démarche reposant sur le SPT est utile lorsque les données biologiques sont limitées, mais que la structure chimique est connue et que les données sur l'exposition sont suffisantes pour tenir lieu de complément à l'établissement des priorités en matière d'interventions de gestion des risques (p. ex., en association avec l'ALARA) (O'Brien et coll., 2006).

La documentation scientifique fait état d'une autre démarche de caractérisation des risques des composés sans seuil au sujet desquels peu d'études de cancérogénicité ont été réalisées, laquelle est fondée sur la corrélation entre le potentiel génotoxique *in vivo* et le potentiel cancérogène (Sanner et Dybing, 2005). Le BIPC n'a pas eu recours à cette démarche. Celle-ci est fondée sur les monographies du CIRC sur l'évaluation des risques cancérogènes pour les humains (<http://monographs.iarc.fr/indexfr.php>), lesquelles présentent des descriptions des expériences réalisées sur la génotoxicité assorties de la dose efficace la plus faible (DEF) provoquant ses effets. Parmi les cancérogènes administrés par voie orale évalués par le CIRC, des valeurs DEF issues d'études de génotoxicité *in vivo* ont été attribuées à 28 substances (Sanner et Dybing, 2005). Lorsque ces 28 valeurs DEF ont été tracées en fonction de leur valeur T_{25} respective en un tracé logarithmique, la régression linéaire a révélé une bonne corrélation entre ces deux ensembles de valeurs ($R^2 = 0,71$). Dans ces cas, on avance que la DEF divisée par un facteur d'évaluation spécifié peut représenter une dose pratiquement sans danger ou un niveau de risques tolérable d'un effet cancérogène éventuel (Dybing et coll., 2008). Dans une évaluation de cette démarche, le Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COM) du R.-U. a soulevé l'absence d'un facteur d'évaluation proposé pour les agents mutagènes et le fait que le choix des substances chimiques utilisées pour la comparaison entre la DEF et la T_{25} n'était pas clairement fondé dans l'article de Sanner et Dybing (COM, 2006). Pour faire en sorte que cette démarche devienne un outil de caractérisation des risques utile, les travaux devront être poursuivis dans ce domaine.

L'application d'une démarche reposant sur la marge d'exposition (ME) a recueilli un appui international dans le but de compenser les désavantages du principe de l'ALARA (abordé dans la section précédente) et de l'estimation numérique des risques pour l'Homme. La

ME est le rapport entre une dose entraînant une incidence déterminée de tumeurs chez les animaux de laboratoire et l'exposition chez l'Homme. La démarche reposant sur la ME est considérée comme la plus crédible sur le plan scientifique lorsqu'il s'agit de formuler des conseils à l'intention des gestionnaires des risques, car elle tient compte de l'apport/exposition et des données disponibles sur le rapport dose-réponse sans avoir recours à l'extrapolation ni à la production d'estimations des risques possiblement incertaines. Lors de la conférence de l'EWI, la BMDL a été considérée comme le point repère le plus adéquat pour le calcul de la ME. On a soulevé que bien que la T_{25} devrait aussi être utilisée, le fait que la valeur résultante soit fondée sur un niveau d'effet différent et le fait qu'elle soit habituellement calculée à partir d'un nombre de points de données moindre font en sorte qu'elle devrait être interprétée différemment d'une ME calculée à partir d'une BMDL₁₀.

Puisque la ME est un rapport, il s'agit d'un nombre adimensionnel. À la conférence de l'EWI, les participants sont parvenus à un consensus sur le fait la ME doit être assortie d'un exposé de faits pour en faciliter l'interprétation. Par exemple, l'exposé de faits doit traiter des incertitudes qui découlent nécessairement d'une ME fondée sur des données issues de l'expérimentation animale (p. ex., différences entre les espèces et variabilité chez les humains). De plus, après avoir tenu compte des incertitudes relatives à la précision du rapport dose-réponse et de la qualité des données sur l'exposition des humains, laquelle peut parfois se révéler plutôt faible, les gestionnaires des risques doivent être informés de l'ampleur d'une ME qui pourrait être considérée comme représentative de l'attribution d'une faible priorité aux interventions de gestion des risques.

La façon d'interpréter l'ampleur d'une ME a suscité des points de vue divergents parmi les participants à la conférence. Cependant, le fait qu'en général, plus la ME est élevée plus le degré de préoccupation est faible, a été reconnu. Le fait que les ME fondées sur des données issues d'études longitudinales chez l'animal sont potentiellement plus prudentes si les expositions réelles sont brèves ou sporadiques chez les humains plutôt qu'au cours de leur vie entière a aussi été soulevé. Certains participants à la conférence de l'EWI ont exprimé des réserves quant au raisonnement à l'appui de la proposition formulée par le comité scientifique de l'EFSA dans son opinion (EFSA, 2005) avançant qu'en général, une ME égale ou supérieure à 10 000, dans la mesure où elle est fondée sur une BMDL₁₀ issue d'une étude expérimentale chez l'animal, serait peu préoccupante sur le plan de la santé publique et qu'elle peut raisonnablement être considérée comme une priorité faible en matière d'interventions de gestion des risques. Lors de sa 64^e réunion (JECFA, 2005), le JECFA a déjà considéré que les ME égales ou supérieures à 10 000

établies pour les contaminants accidentels (les hydrocarbures aromatiques polycycliques et l'éthyluréthane issus des aliments, excluant les boissons alcoolisées) comme peu préoccupantes pour la santé humaine. Sur le plan scientifique, la justification de la faible préoccupation suscitée par les ME égales ou supérieures à 10 000 n'est pas entièrement fondée. Lors de la conférence de l'EWI, les participants se sont interrogés sur la question de savoir si l'opinion de l'EFSA constituait davantage une suggestion pratique visant à tracer la ligne entre les préoccupations plus faibles et plus importantes.

On y a souligné le fait que le chiffre 10 000 ne doit pas être perçu comme un seuil ne déclenchant pas de préoccupations ni d'interventions de gestion des risques. Par exemple, une ME élevée ne doit pas écarter la possibilité d'envisager une intervention de gestion des risques, y compris l'application du principe de l'ALARA (abordé ci-dessus). La démarche reposant sur la ME vise à fournir une méthode cohérente pour l'évaluation des risques afférents aux cancérigènes génotoxiques et l'établissement des priorités relatives aux composés en vue d'interventions de gestion des risques.

Le BIPC a calculé les ME pour la caractérisation des risques afférents aux contaminants alimentaires considérés comme cancérigènes sans seuil. L'interprétation des risques caractérisés au moyen de la ME doit être réalisée au cas par cas selon l'attention accordée aux incertitudes dans les bases de données et les estimations de l'exposition. Comme exprimé lors de la conférence de l'EWI, des lignes directrices supplémentaires seraient utiles pour l'interprétation de l'ampleur de la ME sur le plan du degré de préoccupation dans une perspective de santé publique.

Au sein de Santé Canada, un schéma d'établissement des priorités pour la gestion des risques relatif aux cancérigènes sans seuil en contexte postérieur à la mise sur le marché a été élaboré en vertu de la LCPE. Il est consultable au : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/approach/approche-fra.pdf. Dans le cadre de cette démarche, le potentiel cancérigène et mutagène des composés est comparé à l'estimation de l'apport quotidien chez la population en général (appelé *indice exposition/potentiel* ou *IEP*). Le potentiel est exprimé sous la forme de la concentration ou de la dose qui entraîne une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou des mutations héréditaires que l'on estime associées à l'exposition ou des décès qui en découlent. La TD₀₅ n'est pas fondée sur la limite de confiance, mais plutôt calculée directement à partir de la courbe. Dans la perspective de la stabilité des données dans le polygone d'expérimentation, et afin d'éviter les hypothèses inutilement prudentes, cette démarche a été considérée

comme appropriée. La valeur de 5 % est arbitraire. La suite des mesures à prendre (c.-à-d., l'analyse des options visant à réduire l'exposition) est considérée de haute priorité pour les IEP de $2,0 \times 10^{-4}$ (approx.) ou plus, de priorité moyenne pour les IEP supérieurs ou égaux à $2,0 \times 10^{-6}$ (approx.) et inférieurs à $2,0 \times 10^{-4}$ (approx.) et de faible priorité pour les IEP inférieurs à $2,0 \times 10^{-6}$ (approx.). Le fait de ne pas établir un seul niveau de risque *de minimis* permet de fonder, dans la mesure du possible, l'évaluation des substances toxiques sans seuil sur des observations scientifiques. Dans la même veine que les questions soulevées au sujet de l'insuffisance des fondements scientifiques soutenant l'utilisation d'une ME de 10 000 comme déterminant de l'aspect peu préoccupant d'une substance, la justification scientifique à l'appui des niveaux utilisés dans le schéma d'établissement des priorités de la LCPE n'est pas aisément disponible. Cependant, pour l'établissement des priorités, la démarche de la LCPE constitue un outil plus structuré et cohérent.

La ME ou l'IEP d'un contaminant alimentaire ne devraient pas constituer la base sur laquelle s'appuyer pour autoriser l'adjonction ou l'utilisation délibérées de cancérigènes génotoxiques dans les aliments, fermer les yeux sur les infractions à la réglementation ni assouplir les normes.

6. Gestion des risques

Des recommandations sur la réduction des risques sont formulées lorsque l'exposition provoque un risque éventuel pour la santé tel qu'identifié et caractérisé au cours de l'évaluation des risques. Les priorités en matière de gestion des risques dépendent de la mesure dans laquelle et de la fréquence à laquelle la DJT ou la limite supérieure de l'estimation est dépassée ou de l'ampleur de la ME (Santé Canada, 1994). Il existe une variété d'options de gestion des risques afin de veiller à l'innocuité de l'approvisionnement alimentaire. Certaines sont préventives (établissement de limites réglementaires, élaboration de codes de bonne pratique pour les producteurs et les fabricants et la publication d'avis aux consommateurs) alors que d'autres sont correctives (rappel de produits ou modification de la composition). Les objectifs de la gestion des risques sont établis une fois que la situation a été cernée dans un contexte approprié. Il convient de tenir compte des besoins et des préoccupations des parties intéressées et touchées ainsi que des problématiques devant lesquelles elles se trouvent, de la nature des décisions qui doivent être prises et de toute hypothèse ou contrainte qui influe sur celles-ci (Santé Canada, 2000).

La Direction des aliments est toujours d'avis que les concentrations en contaminants alimentaires devraient être réduites au minimum dans toute la mesure du possible et applique ce principe pour l'orientation des

options de gestion des risques. Par exemple, lorsque les concentrations de benzène dans les boissons ont été signalées, l'industrie a entrepris la modification de la composition de ses produits et a cessé l'expédition des produits contaminés aux établissements de vente au détail. La Direction des aliments a mis au point des méthodes de détection du benzène plus sensibles et a réalisé une enquête de suivi pour veiller à ce que ces produits ne suscitent qu'une préoccupation négligeable pour la santé humaine. Qui plus est, la Direction des aliments et l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) collaborent actuellement toujours avec l'industrie des boissons pour réduire au minimum la formation du benzène pendant leur fabrication.

Sans égard à la situation, l'objectif premier de toute stratégie de gestion des risques consiste à assurer un degré adéquat de protection de la santé (Santé Canada, 2000).

7. Analyse et conclusion

Ce document présente une vue d'ensemble générale des démarches internationales consacrées à l'évaluation des risques postérieure à la mise sur le marché relatifs aux contaminants génotoxiques cancérigènes dans les aliments harmonisée à l'EFSA, à l'OMS et à l'ILSI Europe, et ceci, en ciblant les quatre volets d'une évaluation des risques : l'identification du danger, la caractérisation du danger (l'évaluation dose-réponse), l'évaluation de l'exposition et la caractérisation des risques. Ce rapport a été rédigé afin de contribuer aux délibérations qui sont en cours à l'échelle ministérielle au sujet de la normalisation du processus de prise de décision en matière de gestion des risques afférents aux cancérigènes génotoxiques au sein de Santé Canada et de présenter le contexte scientifique dans le cadre du rapport ministériel sur les politiques de la Direction des aliments.

Puisque les avancées technologiques ont permis la détection de concentrations extrêmement faibles de contaminants dans les aliments, la perception des risques et la tolérance à leur égard doivent aussi évoluer, car le risque zéro n'est pas une cible réaliste pour la gestion des cancérigènes génotoxiques en contexte postérieur à la mise sur le marché. Actuellement, l'évaluation des risques relatifs aux cancérigènes génotoxiques et les pratiques de gestion qui s'y appliquent témoignent d'une prudence protectrice, mais elles n'intègrent pas efficacement le concept de l'attribution d'une priorité aux interventions en présence de scénarios de risques supérieurs.

Comme exposé, des travaux internationaux considérables ont été réalisés dans ce domaine. Bien qu'actuellement, aucun consensus n'ait été atteint quant à la justification scientifique des critères déterminants des degrés de

risque faible, moyen ou élevé, les travaux dans ce domaine suivent leur cours.

Dans plusieurs secteurs du paradigme de l'évaluation des risques, l'élaboration de lignes directrices à l'échelle ministérielle serait profitable pour les pratiques actuelles de la Direction des aliments. Raffiner l'utilisation du poids de la preuve pour déterminer si un composé doit être assimilé à un cancérigène sans seuil, élaborer les critères techniques pour choisir la démarche adéquate d'évaluation de la dose-réponse et déterminer une démarche uniforme pour interpréter et établir la priorité des risques font partie de ces secteurs.

8. Remerciements

Les auteures tiennent à remercier Joel Rotstein, Madeline Weld et Mark Feeley (Bureau d'innocuité des produits chimiques), Joan Wong et Catherine Adcock (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire) et Diane Bedford (European Food Safety Authority) pour leurs nombreuses et précieuses contributions à cet article.

9. Références

- [1] ABT, E., J. V. RODRICKS, J. I. LEVY, L. ZEISE et T. A. BURKE, (2010). « Science and decisions: advancing risk assessment ». *Risk Analysis* juillet: 30(7): 1028-36.
- [2] BARLOW, S., E. DYBING, L. EDLER, G. EISENBRANDL, R. KROES et P. VAN DEN BRANDT. (2002a) « Food safety in Europe (FOSIE): risk assessment of chemical in food and diet ». *Food and Chemical Toxicology* 2/3, 141-427.
- [3] BARLOW, S. M., J. B. GRIEG, J. W. BRIDGES, A. CARERE, A. J. M. CARPY, C. L. GALLI, J. KLEINER, L. KNUDSEN, H. B. W. M. KOETER, L. S. LEVY, C. MADSEN, S. MAYER, J. F. NARBONNE, F. PFANNBUCH, M. G. PRODANCHUK, M. R. SMITH et P. STEINBERG. (2002b). « Hazard identification by methods of animal-based toxicology ». *Food and Chemical Toxicology* 40 (2/3), 145-191.
- [4] BARLOW, S., A. G. RENWICK, J. KLEINER, J. W. BRIDGES, L. BUSK, E. DYBING, L. EDLER, G. EISENBRANDL, J. FINK-GREMMELS, A. KNAAP, R. KROES, D. LIEM, D. J. G. MULLER, S. PAGE, V. ROLLAND, J. SCHLATTER, A. TRITSCHER, W. TUETING et G. WURTZEN. (2006) « Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic ». Rapport sur une conférence internationale organisée par l'EFSA et l'OMS avec l'appui d'ILSI Europe. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1636-1650.
- [5] BOLT, H. M. et G. H. DEGEN. (2004) « Human carcinogenic risk evaluation, Part 2: contributions of the EUROTOX specialty section for carcinogenesis ». *Toxicol. Sci.*, 81, 3-6.

- [6] BOOBIS, A. R., S. M. COHEN, V. DELLARCO, D. MCGREGOR, M. E. MEEK, C. VICKERS, D. WILLCOCKS, et W. FARLAND. (2006) « IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans ». *Crit. Rev. Tox.* 36, 781-792.
- [7] BOS, P. M. J., B. BAARS, T. M. MARCEL et M. T. M. VAN RAAIJ, (2004). « Risk Assessment of Peak Exposure to Genotoxic Carcinogens: A Pragmatic Approach ». *Toxicol Letters* 151:43-50.
- [8] BRAMBILLA, G. et A. MARTELLI. (2004) « Failure of the standard battery of short-term tests in detecting some rodent and human genotoxic carcinogens ». *Toxicology* 196, 1-19.
- [9] BRUSICK, D. (2001) Genetic toxicology. In: Wallace Hayes, A. (Ed.), *Principles and Methods of Toxicology*, 4^e éd.. Taylor & Francis, Philadelphia, p. 819-852.
- [10] LCPE (1994) *Loi canadienne de protection de l'environnement*, Santé Canada, *L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*, ministre des Approvisionnements et Services Canada, Groupe Communication Canada, Ottawa, Ontario. N° de cat. En40-215/41F. (<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/approach/index-fra.php>).
- [11] COM, Committee on mutagenicity of chemicals in food consumer products and the environment. (2006). *The lowest effective dose (LED for in vivo genotoxicity); a possible approach to mutagen potency ranking*. (<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/pdfs/mut0702.pdf>)
- [12] DEARFIELD, K. L., A. E. AULETTA, M. C. CIMINO et M. M. MOORE, (1991). « Considerations in the U.S. Environmental Protection Agency's testing approach for mutagenicity ». *Mutation Research* 258, 259-283.
- [13] DOUGLASS, J. S. et D. R. TENNANT. (1997) *Estimation of dietary intake of food chemicals*. In: Tennant, D.R. (Ed.), *Food Chemical Risk Analysis*, Blackie Academic and Professional. Chapman and Hall, London, p. 195-216.
- [14] DYBING, E., J. DOE, J. GROTEN, J. KLEINER, J. O'BREIN, A. G. RENWICK, J. SCHATTER, P. STEINBERG, A. TRITSCHER, R. WALKER et M. YOUNES. (2002) « Hazard characterization of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues ». *Food and Chemical Toxicology* 40, 237-282.
- [15] DYBING, E., J. O'BRIEN, A. G. RENWICK et T. SANNER. (2008) « Risk assessment of dietary exposures to compounds that are genotoxic and carcinogenic - An overview » *Toxicology Letters*, 180, 110-117.
- [16] EDLER, L., K. POIRIER, M. DOURSON, J. KLEINER, B. MILESON, H. NORDMANN, A. RENWICK, W. SLOB, K. WALTON et G. WURTZEN. (2002) « Mathematical modelling and quantitative methods, Food Chem ». *Toxicol.*, 40, 283-326.
- [17] EFSA (2005) European Food Safety Authority, *Résumé d'avis du comité scientifique à la demande de l'EFSA concernant une approche harmonisée pour l'évaluation des risques présentés par des substances présentant à la fois des propriétés génotoxiques et cancérigènes*. Demande n° EFSA-Q-2004-020. Adopté le 18 octobre 2005. (<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/282.htm>)
- [18] EHC 240 (2009) Environmental Health Criteria; 240, *Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food*. ISBN 978 92 4 157240 8. World Health Organization 2009. (http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_240_6_eng_Chapter3.pdf)
- [19] EPA (2005a) US Environmental Protection Agency. *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*, Risk Assessment Forum, Washington, DC. (<http://www.epa.gov/cancerguidelines/>).
- [20] EPA (2005b) US Environmental protection Agency. *Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from early-Life exposure to carcinogens*. Risk Assessment Forum. Washington, DC. (http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/childrens_supplement_final.pdf).
- [21] EC (European Commission). Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) and Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) (SCCP). (2008). *Draft opinion on use of the threshold of toxicological concern (TTC) approach for the safety assessment of chemical substances*. (http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/documents/sc_o_001.pdf).
- [22] FDA des É.-U. (1995) *Food Additives: Threshold of regulation of substances used in food contact articles: Final rule*. Federal register. 60:36582-36596. (www.cfsan.fda.gov/~Ird/t36582.html)
- [23] FDA des É.-U. (2000) *Toxicological Principles for the safety Assessment of Food Ingredients - Redbook 2000. IV.C.6 Carcinogenicity Studies with Rodents*. (<http://vm.cfsan.fda.gov/~redbook/red-toca.html>)
- [24] GOLD, L. S., C. B. SAWYER, R. MAGAW, G. M. BACKMAN, M. DE VECIANA, R. LEVINSON, N. K. HOOPER, W.R. HAVENDER, L. BERNSTEIN, R. PETO, M. PIKE et B. N. AMES. (1984). « A carcinogenesis potency database of the standardized results of animal bioassays ». *Environmental Health Perspectives* 58, 9-319.
- [25] HENGSTLER, J. G., M. S. BOGDANFF, H. M. BOLT, et F. OESCH. (2003) « Challenging dogma: thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate ». *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 43, 485-520.
- [26] IARC (2008) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 97. « 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide) », Lyon,

- International Agency for Research on Cancer, 5-12 June 2007.
- [27] JECFA (2005). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 64^e réunion, Rome, 8-17 février 2005.
(http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary_report_64_final.pdf)
- [28] KIRSCH-VOLDERS, M., T. SOFUNI, M. AARDEMA, S. ALBERTINI, D. EASTMOND, M. FENECH, M. JR. ISHIDATE, E. LORGE, H. NORPPA, J. SURALLÉS, W. VON DER HUDE et A. WAKATA. (2000) « Report from the *in vitro* micronucleus assay working group ». *Mutat. Res.*, 35, 167-172.
- [29] KROES, R., L. MULLER, J. LAMBE, M. R. H. LOWIK, J. VAN KLAVEREN, J. KLEINER, R. MASSEY, S. MAYER, L. URIETA, P. VERGER et A. VISCONTI. (2002) « Assessment of intake from the diet ». *Food and Chemical Toxicology* 40 (2/3), 327-385.
- [30] KUIPER-GOODMAN, T. (2004) *Risk assessment and risk management of mycotoxins in food*. In: Magan N. et Olsen M. (Ed.) *Mycotoxins in food: detection and control*. WoodHead publishing Limited, Cambridge, England, pp 3-31.
- [31] KUIPER-GOODMAN, T., C. HILTS, S. M. BILLIARD, Y. KIPARISSIS, I. D. K. RICHARD et S. HATWARD. (2010). « Health risk assessment of ochratoxin A for all age-sex strata in a market economy » *Food Additives and Contaminants: Partie A*, 27: 2, 212-240.
- [32] LI-MULLER, A., N. HEALY, M. YOLE et S. PETROVIC, (2011). *Draft CSD Interim Position Paper on Human Health Risk Assessment for Short-term Exposure to Carcinogens at Contaminated Sites*.
- [33] LOBENHOFER, E. K., X. CUI, L. BENNETT, P. L. CABLE, B. A. MERRICK, G. A. CHURCHILL et C. A. AFSHARI. (2004) « Exploration of low-dose estrogen effects: identification of No Observable Transcriptional Effect Level (NOTEL) ». *Toxicol. Pathol.* 32, 482-492.
- [34] MEEK, M. E., J. R. BUCHER, S. M. COHEN, V. DELLARCO, R. N. HILL, L. D. LEHMAN-MCKEEMAN, D. G. LONGFELLOW, T. PASTOOR, J. SEED et D. E. PATTON. (2003) « A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action ». *Crit. Rev. Toxicol.*, 33, 591-653.
- [35] MEEK, M. E. B. (2008) « Recent Developments in Frameworks to Consider Human Relevance of Hypothesized Modes of Action for Tumours in Animals ». *Enviro. Mol. Mut.* 49, 110-116.
- [36] NRC (1983) U.S. National Research Council. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*, (aussi connu sous le titre *The Red Book*), National Academy Press, Washington, DC.
- [37] NRC (2009) U.S. National Research Council. *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*. National Academy Press, Washington, DC.
- [38] O'BRIEN, J., A. G. RENWICK, A. CONSTABLE, E. DYBING, D. J. G. MULLER, J. SCHLATTER, W. SLOB, W. TUETING, J. VAN BENTHEM, G. M. WILLIAMS et A. WOLFREYS. (2006) « Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: A critical appraisal ». *Food and Chemical Toxicology* 44, 1613-1635.
- [39] OCDE (2002) *Guidance notes for analysis and evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity studies*, OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and assessment No. 35.
([http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2002\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2002)19&doclanguage=en).)
- [40] OCDE (2009) *OECD draft guidance document N° 116 on the design and conduct of chronic toxicity and carcinogenicity studies, supporting TG 451, 452 and 453*.
(<http://www.oecd.org/dataoecd/57/32/44076587.pdf>)
- [41] OMS (1987) *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food, Environmental Health Criteria, 70*, Geneva, World Health Organization.
- [42] OMS (1995) Organisation mondiale de la santé, *Report of a workshop in the frame of GEMS/Food-Euro, Kulmbach, Germany, 26-27 May 1995*.
(http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/lowlevel_may1995/en/index.html)
- [43] OMS (1999) *Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals, Environmental Health Criteria, 210*, Geneva, World Health Organization
(<http://www.inchem.org/documents/ech/ech210.htm>)
- [44] OMS (2005) Organisation mondiale de la santé, *Guidance document for the use of data in development of chemical-specific adjustment factors (CSAFs) for interspecies differences and human variability in dose/concentration-response assessments*.
(www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj2.pdf)
- [45] OMS et FAO (2009) Organisation mondiale de la santé et Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'Organisation mondiale de la Santé. *Environmental Health Criteria; 240, Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food*. ISBN 978 92 4 157240 8.
(http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_240_6_eng_Chapter3.pdf)
- [46] PETERSEN, B. (2002) « Estimating dietary exposure: methods, algorithms and general considerations ». In: Paustenback, D. (Ed.), *Human and Ecological Risk Assessment: Theory and Practice*. Wiley Interscience, New York, pp. 895-912.
- [47] RENWICK, A.G., S. BARLOW, L. HERTZ-PICCIOTTO, A. R. BOOBIS, E. DYBING, L. EDLER, G. EISENBRAND, J. B. GRIEG, J. KLEINER, J. LAMBE, D. J. G. MULLER, M. R. SMITH, A. TRITSCHER, S. TUIJELAARS, P. A. VAN DEN BRANDT, R. WALKER et R. KROES. (2003) « Risk characterisation of chemicals in food and diet ». *Food and Chemical Toxicology* 41, 1211-1271.

- [48] RHOMBERG, L.R., K. BAETCKE, J. BLANCATO, J. BUS, S. COHEN, R. CONOLLY, R. DIXIT, J. DOE, K. EKELMAN, P. FENNER-CRISP, P. HARVEY, D. HATTIS, A. JACOBS et D. JACOBSON-KRAM. (2007) « Issues in the design and interpretation of chronic toxicity and carcinogenicity studies in rodents: approaches to dose selection ». *Crit. Rev. Tox.* 37, 729-837.
- [49] SANDER, M., J. CADET, D. A. CASCIANO, S. M. GALLOWAY, L. J. MARNETT, R. F. NOVAK, S. D. PETTIT, R. J. PRESTON, J. SKARE, G. M. WILLIAMS, B. VAN HOUTEN et B. B. GOLLAPUDI. (2005) « Proceedings of a workshop on DNA adducts: biological significance and applications to risk assessment ». Washington, DC, Avril 13-14, 2004. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 208, 1-20.
- [50] SANNER, T. et E. DYBING. (2005) « Comparison of carcinogenic and in vivo genotoxic potency estimates ». *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96, 131-139.
- [51] SANTÉ CANADA (2000). *Cadre décisionnel de Santé Canada pour la détermination, l'évaluation et la gestion des risques pour la santé - Le 1er août 2000.* (http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/hpfb-dgpsa/risk-risques_tc-tm-fra.php).
- [52] SCHLOSSER, P. M. et M. S. BOGDANFFY. (1999) « Determining modes of action for biologically based risk assessments », *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 75-79.
- [53] SEED, J., E. W. CARNEY, K. M. CROFTON, J. M. DESESSO, P. M. D. FOSTER, R. KAVLOCK, G. KIMMEL, G. KLAUNIG, M. E. MEEK, R. J. PRESTON, W. SLIKKER, S. TABACOVA et G. M. WILLIAMS. (2005) « Overview: using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data ». *Crit. Rev. Tox.* 35, 663-672.
- [54] SEILER, J.P. (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. « Preliminary results in the validation of a novel short-term test ». *Mutat. Res.*, 46, 305-310.
- [55] SMITH, B., P. CADBY, J. C. LEBLANC et R. W. SETZER. (2010). « Application of the margin of exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic, example: methyleugenol », CASRN : 93-15-2, *Food and Chemical Toxicology*, 48, S89-S97.
- [56] SONICH-MULLIN, C., R. FIELDER, J. WISTE, K. BAETCKE, J. DEMPSEY, P. FENNER-CRISP, D. GRANT, M. HARTLEY, A. KNAAP, D. KROESE, L. MANGELSDORF, E. MEEK, J. M. RICE et M. YOUNES. (2001) « IPCS conceptual framework for evaluating a MOA for chemical carcinogenesis », *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 34, 146-152.
- [57] WILLIAMS, G.M. (1999) « Mechanistic considerations in cancer risk assessment ». *Inhal. Toxicol.* 11, 549-554.
- [58] WILLIAMS, G.M. (2001) « Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment ». *Toxicology* 166, 3-10.
- [59] WILLIAMS, G.M., M. J. IATROPOULOS et A. M. JEFFERY. (2005) « Thresholds for DNA-reactive (genotoxic) organic carcinogens ». *J. Toxicol. Pathol.* 18, 69-77.
- [60] WILLIAMS, G.M. (2008) « Application of mode of action considerations in human cancer risk assessment ». *Toxicology Letters*, 180, 75-80.