



Evaluation du risque lié à des molécules apportées par l'emballage alimentaire .

L'application du concept dans le cas des phtalates

« Un des rôles essentiels d'un emballage alimentaire est d'assurer une bonne protection au produit contenu. Devant la multiplicité des produits, les contraintes de conservation, les nécessités de la distribution, les commodités d'utilisation et aujourd'hui les exigences liées à l'environnement, il existe une grande variété de matériaux et de systèmes d'emballage faisant partie de notre vie de tous les jours.

Il faut également que le matériau utilisé soit lui-même inerte, et de ce fait ne risque pas de perturber le produit alimentaire en terme de sécurité et de qualité. »

Cette notion d'inertie se retrouve dans les textes européens (Directive cadre et Règlement) portant sur les emballages destinés au contact alimentaire en précisant que le matériau ne doit pas apporter de modifications organoleptiques et doit aussi ne pas poser de problèmes vis à vis de la santé du consommateur.

Dans l'approche recommandée par les lignes directrices de l'Union Européenne, le rejet implicite de toute toxicité aigüe a été accepté. De ce fait, la nature même du danger se trouve liée à l'exposition qui définira à la fois le danger et le risque.

N.B. Seules les molécules de départ ou « starting substances » font l'objet d'une évaluation du risque. L'influence des procédés de fabrication de l'emballage sur ces molécules, la nature de composés néo-formés lors de ces procédés ne sont pas abordées.

1 - La détermination du niveau d'exposition

Le niveau d'exposition d'un individu standard (en dehors des groupes à risques d'origine génétique) à des molécules issues de l'emballage ne peut aujourd'hui se définir que de trois manières distinctes :

- une étude épidémiologique, satisfaisante sur le plan des cohortes étudiées et des méthodes statistiques utilisées existe, et donne une valeur numérique correcte (exemple du DEHA),**
- une étude de migration spécifique entre emballage et simulants a été réalisée et permet de simuler une ingestion quotidienne moyenne et donc un niveau d'exposition,**
- à défaut des cas précédents, on peut considérer que l'intégralité de la molécule va migrer dans l'aliment et prendre cette valeur comme base du calcul d'exposition.**

France

Niveau d'exposition théorique

$$\text{N.E.T } (\mu\text{g/jour}) = 0.8 [(\text{SMA} + \text{SMB}) \times 0.5] + 0.2 \text{ SMC}$$

SMA = Migration spécifique dans le simulant acide

SMB = Migration spécifique dans le simulant alcoolique

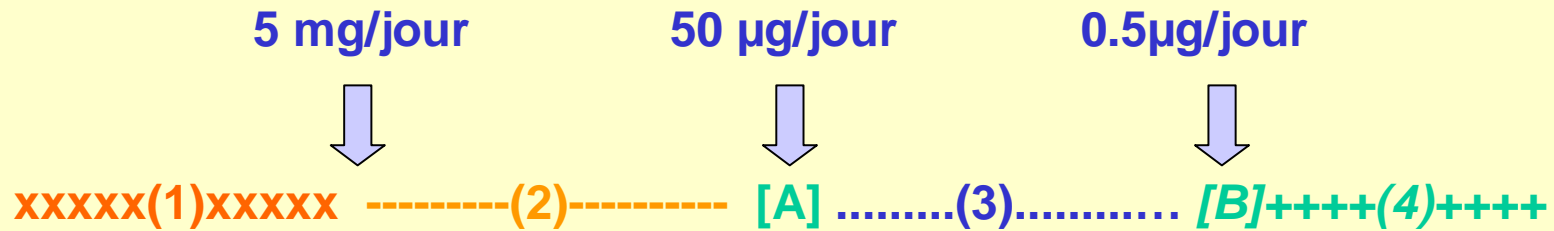
SMC = Migration spécifique dans l'huile d'olive

UE

Prise en considération de la valeur de migration la plus élevée, et calcul de l'exposition en $\mu\text{g/jour}$.

2 – Epreuves toxicologiques requises

Valeur de l'exposition



(1) dossier complet

xxxxxx

(2) dossier réduit de type 1

(3) dossier réduit de type 2

.....

(4) dossier réduit de type 3 (F)

+++++

[A] seuil empiriquement utilisé par l'UE

[B] seuil pour les effets cancérogènes (FDA)

dossier complet (exposition supérieure ou égale à 5000 µg/jour)

- 3 tests de génotoxicité (mutation génétique et aberration chromosomique, si l'un de ces tests n'est pas clairement négatif, le dossier devra inclure un test in-vivo supplémentaire pour infirmer ou confirmer le précédent.
- une étude de toxicité sub-aiguë par voie orale sur une période de 90 jours avec réversibilité.
- une étude sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion,
- une étude sur la reproduction,
- une étude de tératogénèse,
- une étude de toxicité à long terme pour caractériser, entre autres, le pouvoir cancérigène de la molécule.
- si des données existent concernant d'autres toxicités, elles doivent être communiquées.

dossier réduit de type 1

(exposition comprise entre 50 et 5000 µg/jour)

le dossier toxicologique devra comprendre au minimum :

- **une étude de toxicité sub-aigüe par voie orale sur une période de 90 jours, avec réversibilité,**
- **des données telles que le coefficient de partage octanol/eau démontrant l'absence d'un potentiel de bioaccumulation,**
- **les études démontrant l'absence de potentiel génotoxique**

dossier réduit de type 2 ***(exposition inférieure à 50 µg/jour)***

le dossier toxicologique devra comprendre au minimum :

- **les trois tests démontrant l'absence de potentiel génotoxique**

Ce concept d'évaluation du risque basé essentiellement sur la notion d'exposition dans un premier temps est en accord avec la sentence de Paracelse:

« *Seule la dose fait le poison* »

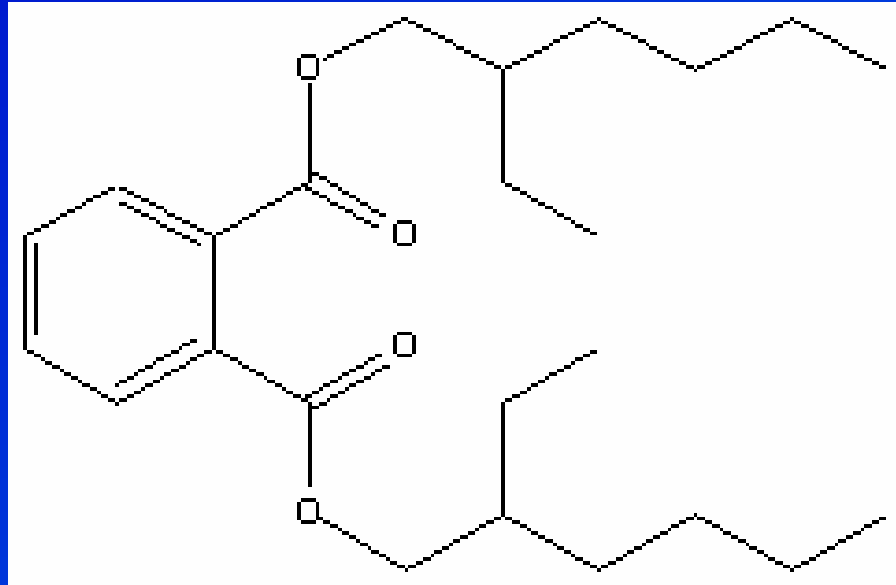
mais se trouve d'une application délicate dans le cas des phtalates.

3 - L'évaluation du risque lié aux phtalates dans ce contexte

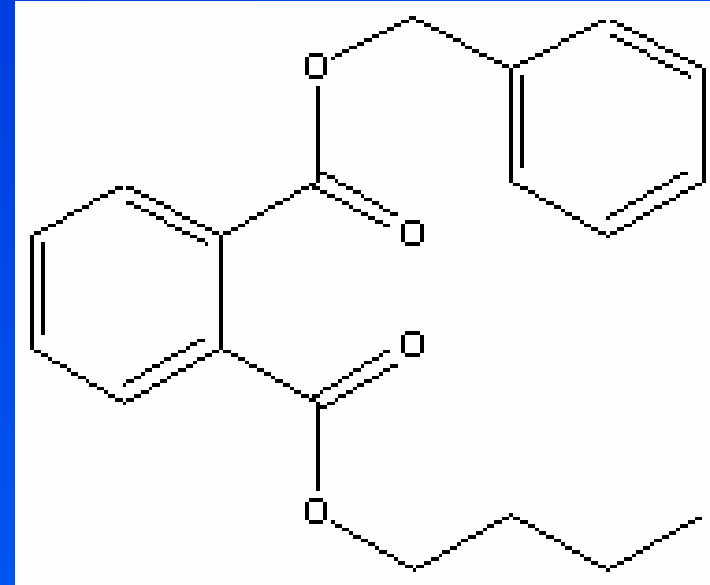
Les phtalates, certes...

Mais jusqu'à 23 phtalates ont été répertoriés officiellement en Europe pour une utilisation dans les matériaux d'emballage destinés au contact alimentaire.

Certains correspondent à une entité chimique bien définie (DEHP, DBP, BBP) ; d'autres sont des mélanges de composition variable selon la source d'approvisionnement (DINP, DIDP) ou le procédé de fabrication.



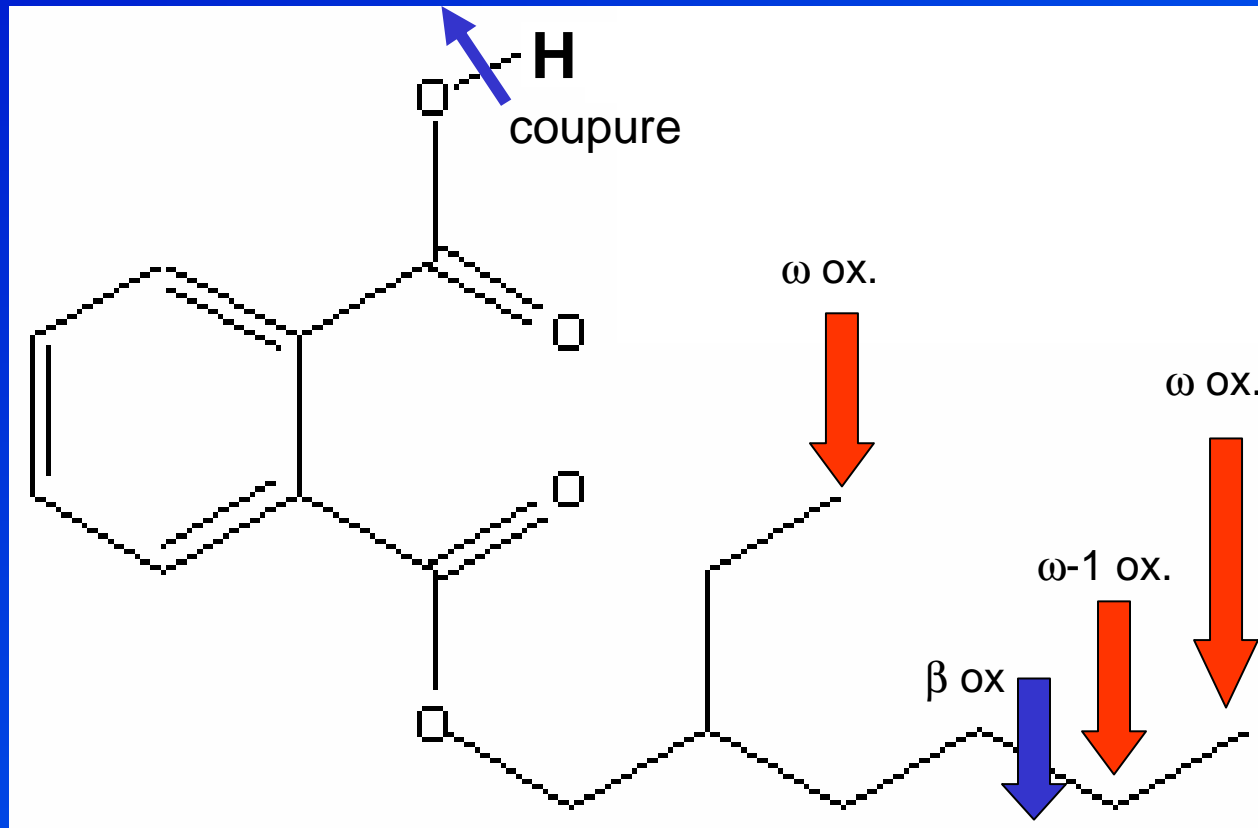
Di-ethylhexyl phthalate



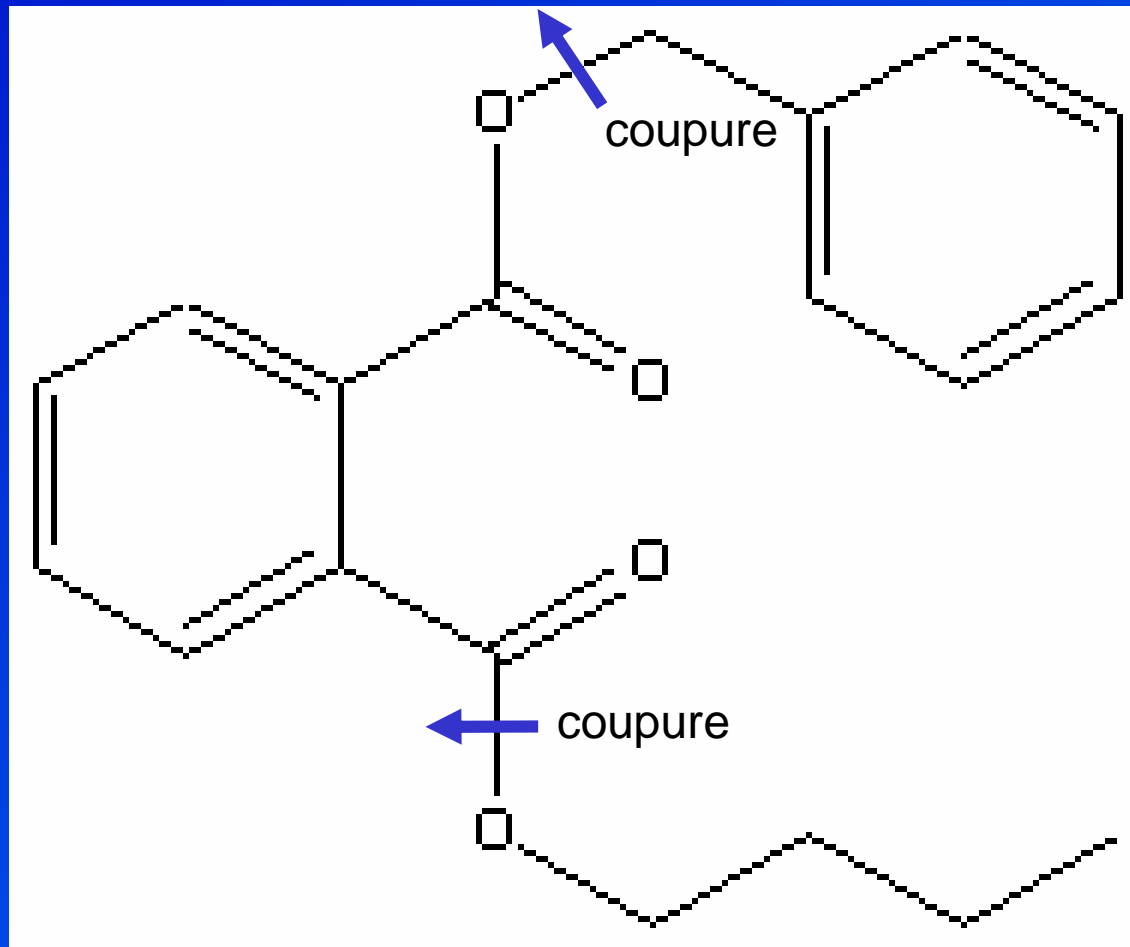
Butylbenzyl phthalate

CAS Nr	68515-48-0 (DINP 1)	28553-12-0 (DINP 2)
EINECS Nr	271-090-9	249-079-5
Substance name (IUPAC)	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10 branched alkylesters, C9rich	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10 branched alkylesters, C9rich (Di-isononyl phthalate)
Molecular formula	$C_{8+2x}H_{6+4x}O_4$ with $x = 8$ to 10 ($x = 9$ as main constituent), average $C_{26}H_{42}O_4$	
Molecular weight	Average 420.6	

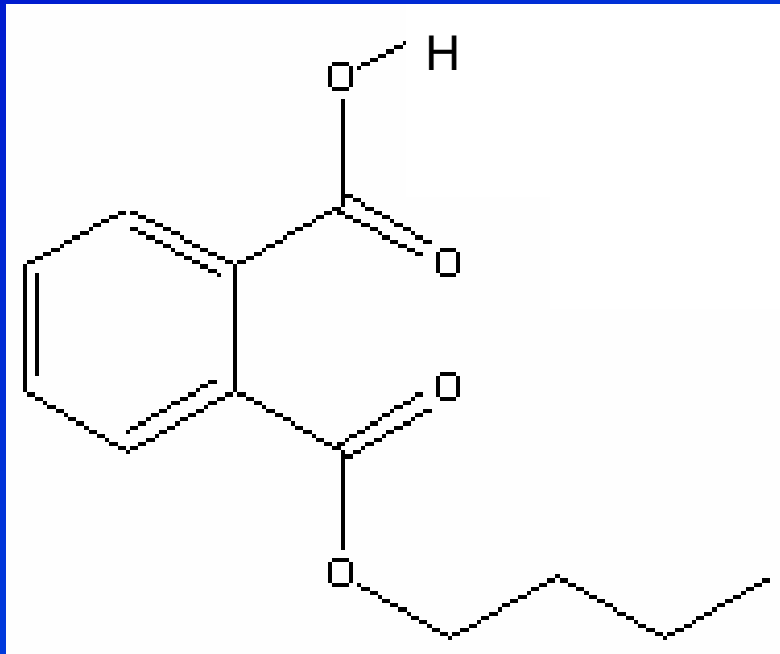
Di-isononyl phthalate



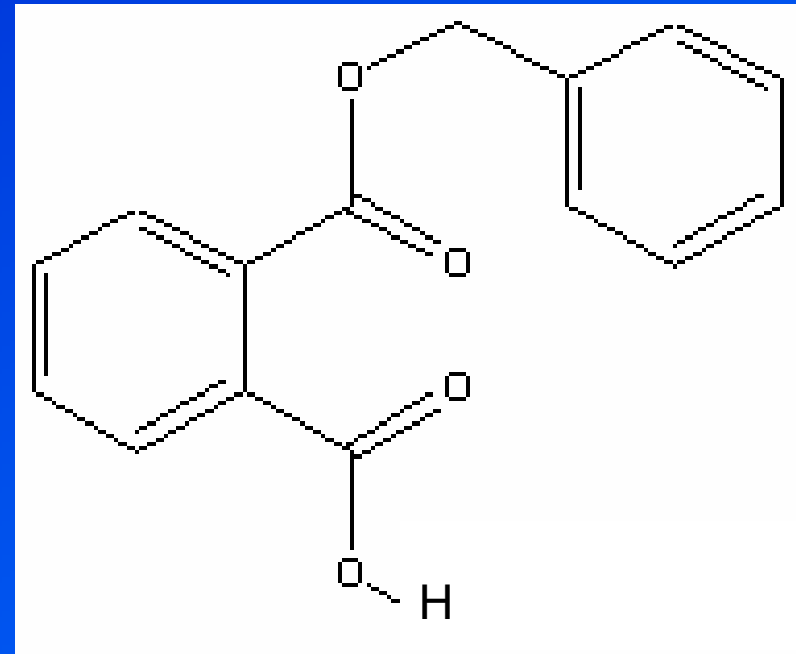
Voies métaboliques du DEHP



Voies métaboliques du BBP



Monobutylphthalate



Monobenzylphthalate

Des concentrations très différentes dans le matériau final selon les utilisations :

- plus de 50% de DEHP dans certains films souples,
- moins de 2% résiduels de DEHP dans des encres.

De ce fait, des valeurs de migration pouvant s'étaler sur une échelle de 1 à 10^3 . Mais aussi, des applications dans des domaines autres que l'emballage alimentaire conduisant à des sources multiples d'exposition.

“The total daily oral intake of DEHP at the regional level (Denmark) was estimated to be 4.5 µg/kg bw/day in adults, 26 µg/kg bw/day in children aged 1 to 6 years, and 11 µg/kg bw/day in children aged 7 to 14 years.

The highest local daily oral intake was estimated as 20 µg/kg bw/day in adults, 133 µg/kg bw/day in children aged 1-6 years, and 40 µg/kg bw/day in children aged 7-14 years.

It must be underlined that more than 80% of these maximum exposure values derive from the highest estimated value of exposure via the local environment and consequently are not related to the diet itself.”

(Müller et al, 2003)

DEHP

The Panel notes that a number of sources contribute to the overall human exposure to DEHP and notes also that exposure to DEHP from food consumption is in the same range than the t-TDI (5µg/kg bw). Therefore, the Panel recommends to have more reliable values of exposure to DEHP from all sources, along with their relative importance, since it may be undesirable to allocate the full t-TDI to food contact materials alone.

DINP

The Panel notes that the above estimated exposure via the diet of around 10 µg/kg bw/day is well below the TDI (150 µg/kg bw). However, there are some indications that DINP levels in food are increasing in recent years, and so, more updated estimations of exposure from the diet are desirable.

(EFSA, 2004)

A partir de 1985, pour les phtalates, l'effet toxicologique majeur était la prolifération des peroxysomes hépatiques, considérée comme un effet précurseur d'une hépatocarcinogénèse ultérieure observée chez les rongeurs.

En 1995, un consensus général était admis et considérait que les rongeurs étaient des espèces excessivement sensibles au phénomène de prolifération des peroxysomes et que dès lors cet effet ne pouvait être utilisé pour l'évaluation du risque pour l'espèce humaine.

(IARC, 1995)

Dès 1996 étaient publiés des résultats permettant de considérer certains phtalates (BBP en particulier) comme des perturbateurs endocriniens.

(Sharpe et al, 1996)

Depuis cette date, de très nombreuses études in-vivo ou in-vitro, ont été publiées. Les résultats mentionnés sont souvent contradictoires et ne permettent pas d'attribuer un mécanisme d'action unique (récepteurs impliqués différents, modulation d'hormones ou d'enzymes différentes, modes d'expression contradictoires selon la molécule considérée, ...).

Les toxicités, les organes cibles et les doses requises pour l'expression de l'effet sont différentes pour les cinq phtalates utilisés majoritairement dans le domaine des matériaux destinés au contact alimentaire. Par conséquent, une TDI de groupe ne peut être envisagée.

(EFSA, 2004)

Evaluation du risque lié à des molécules apportées par l'emballage alimentaire.

Phtalate	Pivotal study	End-point	NOAEL	Value	Ref.
DBP	Developmental toxicity	Germ cell development	NOAEL	2 mg/kg b.w./day	Lee, 2004
DEHP	Developmental and testicular toxicity	Germ cell depletion	NOAEL	5 mg/kg b.w./day	Wolfe and Leyton, 2003
		↓ testis weight	NOAEL	5 mg/kg b.w./day	
BBP	Testicular toxicity	↓ epididymal spermatozoan concentration	NOAEL	20 mg/kg b.w./day	NTP, 1997
	Developmental toxicity	↓ AGD (F1, F2)	NOAEL	50 mg/kg b.w./day	Tyl, 2001 and 2004

Evaluation du risque lié à des molécules apportées par l'emballage alimentaire.

Phtalate	Pivotal study	End-point	NOAEL	Value	Ref.
DINP	Liver and kidney toxicity (non related to PP)	Spongiosis hepatis	NOAEL	15 mg/kg b.w./day	Aristech, 1994 Exxon, 1996
DIDP	Liver toxicity in dogs (non related to PP)	Microscopic lesions	NOAEL	15 mg/kg b.w./day	Hazleton, 1968
	Developmental toxicity	↓ F2 offspring survival	NOAEL	30 mg/kg b.w./day	Exxon, 2000

USE OF A GROUP EXPOSURE STANDARD OR A GROUP TDI

According CSTE, a group exposure standard for health protection should be employed if :

- i) exposure to several members of a structurally related series of chemicals is likely to occur frequently,***
- ii) several members of the series have been demonstrated to have a common target organ(s) cell type and the same mode of action.***

If these criteria are met individual members of the series for which there is very limited toxicological data should be assumed to make an additive contribution. Toxicological equivalence factors (TEF) should be introduced where the potencies span 3-5 fold or more. If this is not the case, the most potent member of the series should be assumed to be representative for the purposes of standard setting.

.../...

“However, BBP, DBP and DEHP pivotal toxicities are related to reproduction and a possible group-TDI could be considered for these three phthalic esters.

But, when considering the potencies range (TDI from 0.01 to 0.2 mg/kg bw), it appears that TEF should be introduced in this case. Such a system would lead to a difficult risk assessment for a food contact material and would make enforcement quite complicated.”

(EFSA, 2004)

A preliminary report regarding the safety evaluation of DEHP for medical uses by the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) has been released for public consultation.

Public consultation on the SCENIHR preliminary report on 'Safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk?'

Deadline for the submission of comments: 26 November 2007

EFSA's evaluation is not mentioned but the same TDI is proposed. However, in section 3.6, p. 40, of the opinion it is mentioned that an additive effect can be expected from the simultaneous exposure to different phthalates.

Conclusion

Le risque lié à l'emballage alimentaire est reconnu au travers d'une double approche analytique et toxicologique. Il ne sera donc jamais totalement maîtrisé dans la mesure où :

- la toxicologie ne sera jamais une science finie à un jour donné (les phtalates en sont un bon exemple) ;**
- on ne maîtrise pas les migrations spécifiques réelles qui se produisent pour un couple aliment-emballage parfaitement défini ;**
- nous sommes et serons incapables de donner les niveaux d'exposition réels pour les différents types de consommateur que nous sommes.**

Dans le cadre des emballages destinés au contact alimentaire et en fonction de ce qui précède, il sera incontournable un jour de choisir entre une sécurité alimentaire maximale et une sécurité alimentaire optimale en fonction des moyens à disposition.

Et en conséquence, il sera nécessaire d'imaginer et d'appliquer d'autres approches toxicologiques pour sortir d'une impasse inéluctable si rien ne change en ce domaine.

À titre d'exemple, on peut proposer la démarche ci-dessous

