



Consultancy for Environmental and Human Toxicology and Risk Assessment

Science Beyond Regulatory Compliance

Application du TTC et Weight of Evidence (WoE) à l'évaluation du risque en contact alimentaire

SFT - 14 & 15 novembre 2013



Threshold of Toxicological Concern (TTC): un objectif

- Certaines évaluations des risques impliquent des substances non ou insuffisamment étudiées, parfois présentes en grand nombre mais à très faible concentration.
- L'objectif de l'approche TTC sera donc de:
 - Simplifier les évaluations du risque lorsque l'exposition humaine est en dessous d'une certaine limite
 - En évitant des tests inutiles sur animaux ainsi que des évaluations complexes gourmandes en ressources
 - Pour focaliser ces ressources sur les substances présentant *a priori* les risques les plus importants.



Le Concept de « TTC »

- Développé par Munro *et al.* 1996
- Utilise la classification des substances selon les algorithmes de Cramer
- Détermine une classe à laquelle correspond une valeur générique de NOAEL est définie comme le 5^{ème} percentile des NOAELs d'un ensemble de substances connues et relevant de cette classe.
- Utilise un facteur de sécurité de 100 et d'un poids de 60 kg.
- Le TTC est défini pour chacune des classes comme le 5^{ème} percentile des NOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{jour}$) * 60 kg



TTC et Contact Alimentaire

- Le contact alimentaire a été un des premiers domaines concerné aux USA.
- La position de l'EFSA est moins tranchée même si cette utilisation était évoquée dans certaines expertises récentes
- Ce domaine peut cependant largement bénéficier de cette approche du fait:
 - Du nombre de substances concernées (et qui a tendance à augmenter avec les progrès analytiques)
 - D'informations limitées pour certaines d'entre elles, en particulier pour celles néoformées et,
 - Le plus souvent, leur très faible concentration.



Nous verrons successivement

- Un rappel du contexte réglementaire
- Les grands principes du TTC selon l'EFSA
- Un exemple d'application
- Les améliorations possible (QSAR, WoE ...)
- Une conclusion



QUE RECOUVRE LE CONTACT ALIMENTAIRE ?

- Les matériaux et objets concernés par le contact alimentaire sont :
 - les emballages et conditionnements,
 - les récipients et ustensiles de cuisine,
 - les matériaux, machines et matériels utilisés dans la production, le stockage ou le transport des denrées alimentaires,
 - les tétines et les sucettes.
- Les denrées alimentaires concernées sont les aliments et les boissons :
 - aussi bien à l'état de produit fini que de produits intermédiaires,
 - destinés à l'alimentation humaine.



QUELS SONT CES MATERIAUX?

- Les matériaux au contact des aliments sont des matériaux de différente nature :
 - Matières plastiques
 - Papiers & cartons,
 - Verre
 - Silicones,
 - Céramiques, verre, cristal, vitrocéramiques, objets émaillés,
 - Caoutchouc,
 - Aluminium,
 - Tissus,
 - Métaux :acier pour emballage avec revêtement organique; acier inoxydable...
 - ...

Matériaux mono-couches, multicouches mono ou multi matériaux, revêtus ou non, imprimés.

→ Complexité réglementaire

Comment sont ils réglementés en Europe?

Matériaux harmonisés

(EC) No 1935/2004
Framework
Regulation

2023/2006/EC
Good Manufacturing
practice
*(applicable to all Food
Contact Materials)*

2007/42/EC
Regenerated
Cellulose Film

84/500/EEC
Ceramics

2005/31/EC
1st amendment

Plastic Materials

+ Coatings

Elastomers and
Rubbers

(EC) No 450/2009
Active and intelligent
materials

(EU) No 10/2011
Plastics Regulation
on plastic materials
and articles intended
to come into contact
with food

(EU) No 321/2011
Bisphenol A
1st amendment

(EU) No 1282/2011
2nd amendment

82/711/EEC
Migration Testing

93/8/EEC
1st amendment

97/48/EC
2nd amendment

85/572/EC
List of simulants

(EC) No 282/2008
Recycled Plastics

1895/2005/EC
BADGE/BFDGE/N
OGE

93/11/EEC
Nitrosamines

Matériaux non harmonisés

Paper and Board

Glass

Wood

Cork

Metals and alloys

Textiles

Adhesives

Ion-exchange resins

Printing inks

Silicones

Varnishes and
coatings

Waxes



Législation des matériaux au contact des aliments

Obligations applicables à tous ces matériaux

Principes d'innocuité et d'inertie (Art. 3)

Les matériaux sont fabriqués conformément aux **Bonnes Pratiques de Fabrication** afin que dans les conditions normales et prévisibles d'utilisation, ils ne cèdent pas à l'aliment des constituants en quantité susceptible de :

- Présenter un danger pour la santé humaine
- Entraîner une modification inacceptable de la composition de la denrée alimentaire
- Entraîner une altération des caractères organoleptiques de celle-ci



Quelles sont ces substances en contact avec les aliments?

- Constituants des emballages
- Substances ajoutées intentionnellement et non autorisées par certains EM:
 1. Auxiliaires de polymérisation, PPA (Polymer Production Aid) non listés,
 2. Colorants/Pigments, Solvants
- Substances non ajoutées intentionnellement (ou NIAS: Non Intentionally Added Substances)
 1. Impuretés
 2. Intermédiaires de réaction
 3. Produits de décomposition



TTC & Contact Alimentaire: Position de l'EFSA

L'approche TTC est utilisée par l'EFSA pour l'évaluation des arômes alimentaires ainsi que des métabolites, produits de dégradation et de réaction des pesticides.

Elle n'a pas été formellement étendue au contact alimentaire

Néanmoins, l'EFSA reconnaît que l'approche TTC peut être utilisée (Avis 2012):

- Pour certaines substances de structure chimique déterminée, pour lesquelles peu de données sont disponibles (impuretés, produits de décomposition, NIAS...).
- En tant qu'outil de priorisation dans l'évaluation des substances.



L'approche TTC selon l'EFSA

- Règle générale:
 - “In principle, the science supports the application of the TTC approach in any area of chemical risk assessment for which human exposures are low, whether exposure is from deliberate addition or due to contamination. However, for substances for which EU legislation requires the submission of toxicity data, the TTC approach would not be used.”
 - Ceci implique, également, une évaluation soit précise soit très conservatrice de l'exposition.
- Sont exclues de l'approche TTC:
 - Les substances déjà étudiées sur le plan toxicologique.
 - Celles appartenant à une famille de substances soit hautement préoccupantes soit insuffisamment représentées dans la base de données. Cela inclue également les substance avec un potentiel de perturbateur endocrinien et les nanoparticules.



Les étapes de l'évaluation (1)

- La recherche bibliographique:
 - Sur la substance et d'éventuels homologues.
 - Toutes les données existantes doivent pouvoir être évaluées.
 - Ces données doivent servir:
 - Soit à revenir à une approche conventionnelle,
 - Soit à générer des conclusions indépendantes (WoE)
 - Soit à renforcer éventuellement les conclusions du TTC



Les étapes de l'évaluation (2)

- L'acquisition des éléments nécessaires à l'arbre de décision du TTC
 - Evaluation de l'exposition
 - Identification des substances à exclure du TTC
 - Recherche de structures d'alertes (génétoxicité, cancérogénicité, reproduction)
 - Identification des anticholinestérasiques et autres neurotoxiques
 - Attribution d'une classe de Cramer (surtout I & III)

TTC, les Valeurs de l'EFSA

Caractéristiques toxicologiques	TTC
Alerte de Génotoxicité	0,0025 µg/kg pc (0,15 µg/personne/jour)
Alerte de neurotoxicité (OP, Carbamates)	0,3 µg/kg pc (18 µg/personne/jour)
Cramer Classe III	1,5 µg/kg pc (90 µg/personne/jour)
Cramer Classe II	9 µg/kg pc (540 µg/personne/jour)
Cramer Classe I	30 µg/kg pc (1800 µg/personne/jour)

- De nombreuses autres séries de valeurs ont été développées souvent sur des cibles spécifiques ou pour des types de substances spécifiques certaines d'entre elles également acceptées en standard par des agences (EMEA, US-FDA, JECFA ...)



L'approche WoE suppose

- L'existence de données sur la substance dont il conviendra d'évaluer fiabilité, pertinence et adéquation, en particulier pour des données *in vitro*, animales mais ne répondant pas aux critères actuels de qualité ou d'épidémiologie.
- Mais aussi
 - La possibilité éventuelle d'une lecture croisée (ou read-across), surtout s'il existe une famille d'analogues.
 - L'utilisation de (Q)SARs sur les propriétés toxicologiques mais aussi physico-chimiques (pour l'ADME).
- La conclusion par un jugement d'expert
 - Qui doit reposer sur méthodologie rigoureuse
 - Confrontant des données d'origines différentes
 - Avec un reporting détaillé et construit des données pertinentes
 - Mais aussi implique que l'expertise soit réelle.



APPLICATION DU TTC AU CONTACT ALIMENTAIRE: un PEBD

- Les Polyéthylènes Basse densité (PEBD) sont largement utilisés dans l'emballage alimentaire.
- Ils peuvent contenir de nombreux produits ajoutés intentionnellement ou non
- Certains de ces produits sont régulés:
 - soit par des Limites de Migration Spécifiques (LMS) ou par la limite Globale (LMG)
 - d'autres sans être autorisées ont fait l'objet d'études toxicologiques à partir desquelles une DJA a pu être dérivée.
 - Dans ces cas, le TTC ne s'applique pas.
- L'exposition est calculée sur la base d'une ingestion quotidienne d'un Kg d'aliment en contact avec le produit.
 - Des évaluations plus affinées sont en cours d'élaboration

Une liste typique de substances

Migrant	Origine/ fonction	Reglementation
Ethylene	Monomère	pas de LMS
3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)propionate d'octadécyle	Agent antioxydant	LMS= 6 mg/kg
Pentaerythritol tetrakis[3-(3,5-tertbutyl-4-hydroxyphenyl)propionate]	Agent antioxydant	pas de LMS
2,6 di -tert- butyl benzoquinone	Produit de dégradation d'antioxydant	---
Phosphite de tris(2,4-di-tert-butylphényl)	Agent antioxydant	pas de LMS
2,4 di tert butyl phenol	Produit de dégradation d'antioxydant	---
Benzène de 1,3 di tert butyle	Produit de dégradation d'antioxydant	---
Erucamide	Agent glissant	pas de LMS
N,N-bis(2-hydroxyéthyl)alkyl (C12-C18) amine	Agent antistatique	LMS(T) = 1,2 mg/kg
Stéarate de glycérol	Agent anti mottant	pas de LMS
2,2,4,6,6 pentaméthyl heptane	Support peroxyde	---
Acétone	Produit de décomposition peroxyde	pas de LMS
Acool tert- amylique	Produit de décomposition peroxyde	---
Acide néodécanoïque	Produit de décomposition peroxyde	LMS= 0,050 mg/kg
Acétate d'éthyle 2-(2-butoxyethoxy)	Solvant pour vernis	---
Di isobutyl phtalate	Plastifiant encres d'impression	---
Dibutyl phtalate	Plastifiant encres d'impression	LMS= 0,3 mg/kg (ADI +0,01 mg/kg pc/j) & restrictions d'usage
Ether de Tertiobutyl phényl	Origine inconnue	---
Mésitaldéhyde	Origine inconnue	---
Phosphate de triphényle	laques , vernis	---



Le traitement du tableau

- Identifier des substances non réglementées
- Vérifier que l'utilisation du TTC est possible
- Calculer l'exposition
- Rechercher les alertes (perturbation endocrinienne, mutagenèse, cancérogenèse (Derek))
- Effectuer la classification selon Cramer (Toxtree / Toolbox OCDE)
- Calculer le risque: $\text{Exposition calculée} / \text{TTC}$

Le tableau traité

Migrant	Exposition*	Classe de Cramer (toxtree)	Classe retenue**	Alertes (Derek)	Valeur TTC	Exposition /TTC
2,6 di -tert- butyl benzoquinone	1	II	III	Lésion chromosomique / Sensibilisation	0,15	667%
2,4 di tert butyl phenol	40	I	I	RAS	1800	2%
Benzène de 1,3 di tert butyle	75	II	III	RAS	90	83%
2,2,4,6,6 pentaméthyl heptane	110	II	III	RAS	90	122%
Acool tert- amylique	9	III	III	RAS	90	10%
Acétate d'éthyle 2-(2-butoxyethoxy)	1700	I	I	RAS	1800	94%
Di isobutyl phtalate	36	I	I	Reproduction	Exclus	Exclus
Ether de Tertiobutyl phényl	3	I	I	RAS	1800	0%
Mésitaldéhyde	4	I	I	RAS	1800	0%
Phosphate de triphényle***	16	III	III	RAS	90	18%
* en µg/personne/jour						
** L'EFSA considère la classe II insuffisamment représentée et propose son assimilation à la classe III						
*** Pourrait passer en neurotoxique						



Analyse des données

- Sur les 10 substances non couvertes par une réglementation harmonisée, seule trois, après l'analyse par TTC restent préoccupantes.
- Pour le 2,6 di-tert-butyl benzoquinone, l'alerte est justifiée par la fonction 1,4-Benzoquinone et la possibilité d'aberrations chromosomiques.
 - La valeur d'exposition dépasse la valeur seuil en cas d'alerte mutagénèse
 - Dans ce cas, une confirmation expérimentale est normalement requise:
 - Soit l'alerte est confirmée, et une approche classique doit être privilégiée
 - Soit elle ne l'est pas, et une approche TTC sur la base de la classification de Cramer peut de nouveau être considérée.
- Pour le 2,2,4,6,6 pentaméthyl heptane des études de toxicologie complémentaires peuvent être exigées
- Le Di isobutyl phtalate est exclus du processus du fait de son alerte sur la reproduction

CONCLUSION

- L'approche TTC a été conçue comme très conservatrice ce qui est encore accentué par:
 - L'identification des classes II à la classe III
 - La conservation de TTC de la classe III après mise à part des OP/Carbamates
 - Et dans le cas du contact alimentaire, le conservatisme de l'exposition
- Cette approche permet cependant de concentrer les ressources sur les seules substances potentiellement préoccupantes
- Les progrès de la connaissance des relations structure / activité devraient permettre dans le futur soit d'affiner cette classification soit d'en proposer des alternatives.
- Cependant cette classification avec quelques améliorations reste la seule reconnue et utilisable en pratique réglementaire.
- En l'absence de reconnaissance formelle par l'EFSA dans le domaine du contact alimentaire, l'expérience de l'acceptabilité de cette approche au niveau Européen reste cependant limitée.



Merci de votre attention



Des questions ?