



# L'évaluation du risque au XXIe siècle : Pourquoi tant de défis pour la sécurité alimentaire?

Georges Kass

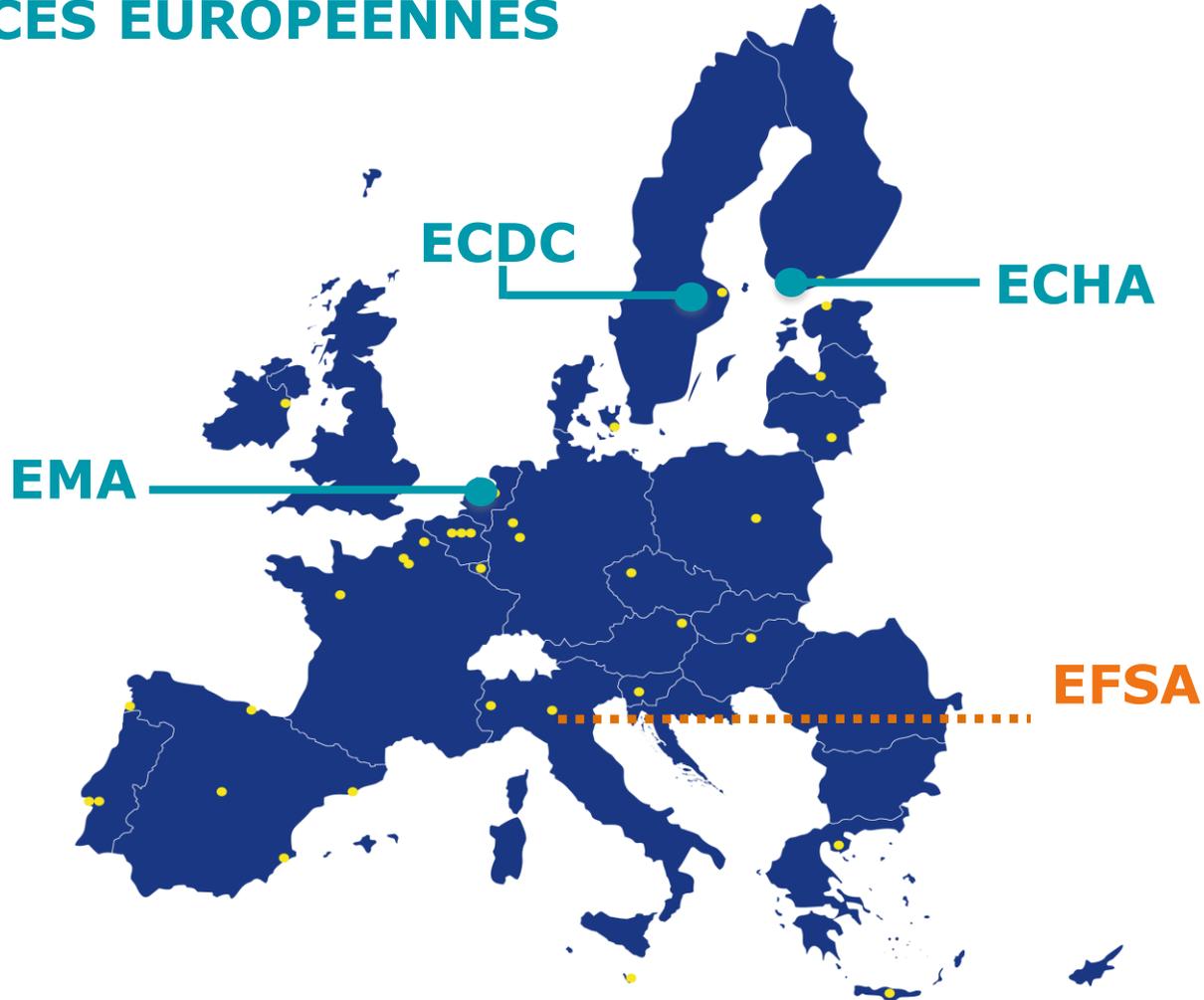
Autorité européenne de sécurité des aliments

Société Française de Toxicologie, Paris, 4-5 novembre 2019

Les opinions présentées ne sont pas nécessairement celles de l'EFSA.

# À propos de l'EFSA

# LES AGENCES EUROPÉENNES





SIEGE  
Au cœur de Parme



L'organisme de référence pour l'évaluation des risques liés à l'alimentation humaine et animale dans l'Union européenne. Son travail couvre toute la chaîne alimentaire



Un des nombreux organismes responsables de la sécurité des aliments en Europe



Fournit des avis scientifiques indépendants aux gestionnaires des risques et aux décideurs politiques de l'UE en matière de sécurité des aliments



Fournit une communication indépendante et opportune sur le risque



Favorise la coopération scientifique

# Ce que l'EFSA ne fait PAS



Élaborer des politiques et la législation sur la sécurité des aliments



Adopter des règlements, autoriser la commercialisation de nouveaux produits



Appliquer la législation sur la sécurité des aliments

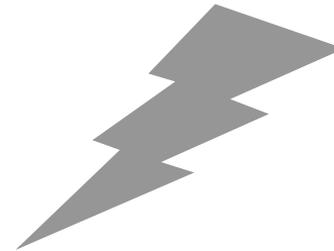
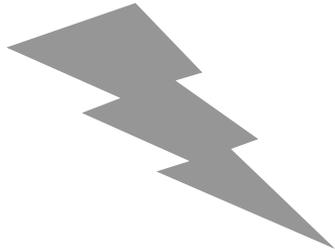
# Les panels scientifiques



- Législation  
- Lignes directrices de l'EFSA



- Domaine d'application  
- Niveau d'utilisation



## RÈGLEMENTS

RÈGLEMENT (UE) N° 283/2013 DE LA COMMISSION

du 1<sup>er</sup> mars 2013

établissant les exigences en matière de données applicables aux substances actives, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

ANNEXE

INTRODUCTION

**Quelles informations fournir? Comment les recueillir et comment les présenter?**

1. Les informations à fournir doivent satisfaire aux conditions suivantes.
  - 1.1. Les informations doivent être suffisantes pour permettre l'évaluation des risques prévisibles, immédiats ou à plus long terme, que la substance active peut comporter pour l'homme, y compris les groupes vulnérables, les animaux ; et l'environnement, et contenir au moins les informations et résultats des études visées dans la présente annexe.



## SECTION 5. *Études toxicologiques et du métabolisme*

### Introduction

- 5.1. Études de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion chez les mammifères
  - 5.1.1. Absorption, distribution, métabolisme
    - 5.1.1.1. Irritation cutanée
    - 5.1.1.2. Irritation oculaire
  - 5.1.2. Absorption, distribution, métabolisme
- 5.2. Toxicité aiguë
  - 5.2.1. Toxicité par voie orale
    - 5.2.1.1. Sensibilisation cutanée
    - 5.2.1.2. Phototoxicité
  - 5.2.2. Toxicité par voie cutanée
  - 5.2.3. Toxicité par inhalation
- 5.3. Toxicité à court terme
  - 5.3.1. Étude de toxicité par voie orale sur 28 jours
  - 5.3.2. Étude de toxicité par voie orale sur 90 jours
  - 5.3.3. Autres voies d'exposition
- 5.4. Essais de génotoxicité
  - 5.4.1. Études in vitro
  - 5.4.2. Études in vivo sur cellules somatiques
  - 5.4.3. Études in vivo sur cellules germinales
- 5.5. Toxicité à long terme et cancérogénicité
- 5.6. Toxicité pour la reproduction
  - 5.6.1. Études multigénérationnelles
  - 5.6.2. Études de la toxicité pour le développement
- 5.7. Études de neurotoxicité
  - 5.7.1. Études de neurotoxicité chez les rongeurs
  - 5.7.2. Études sur la polyneuropathie retardée
- 5.8. Autres études toxicologiques
  - 5.8.1. Études de la toxicité des métabolites
  - 5.8.2. Études complémentaires sur la substance active
  - 5.8.3. Effets perturbateurs endocriniens



**RÈGLEMENT (CE) N° 1333/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**  
**du 16 décembre 2008**  
**sur les additifs alimentaires**  
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)



- (7) Les additifs alimentaires ne peuvent être autorisés et utilisés que s'ils répondent aux critères établis dans le présent règlement. L'utilisation d'additifs alimentaires doit être sûre, doit répondre à un besoin technologique; elle ne doit pas induire le consommateur en erreur et doit présenter un intérêt pour ce dernier. Les utilisations induisant le

## SCIENTIFIC OPINION

### Guidance for submission for food additive evaluations<sup>1</sup>

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)<sup>2,3</sup>

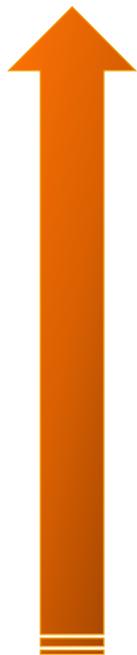
European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy



Approche échelonnée:

le nombre et type d'études dépend du comportement biologique et toxicologique de la substance chimique

usage élevé – exposition forte



usage faible – exposition faible

Exigences  
en matière  
de données

toxicité  
chronique  
cancérogénicité  
toxicité sur la  
reproduction/le  
développement

toxicité  
subchronique  
ADME complète

ADME  
Génotoxicité

- Plus la «migration» dans les aliments est élevée, plus la quantité de données requise est grande

<b>Migration (mg/kg aliment)</b>	<b>&lt; 0.05</b>	<b>0.05 - 5</b>	<b>5-60</b>
Génotoxicité	+	+	+
Étude sur 90 jours		+	+
Données sur l'accumulation		+	+
ADME			+
Études sur la reproduction			+
Études sur le développement			+
Études à long terme			+



Transparence et ouverture

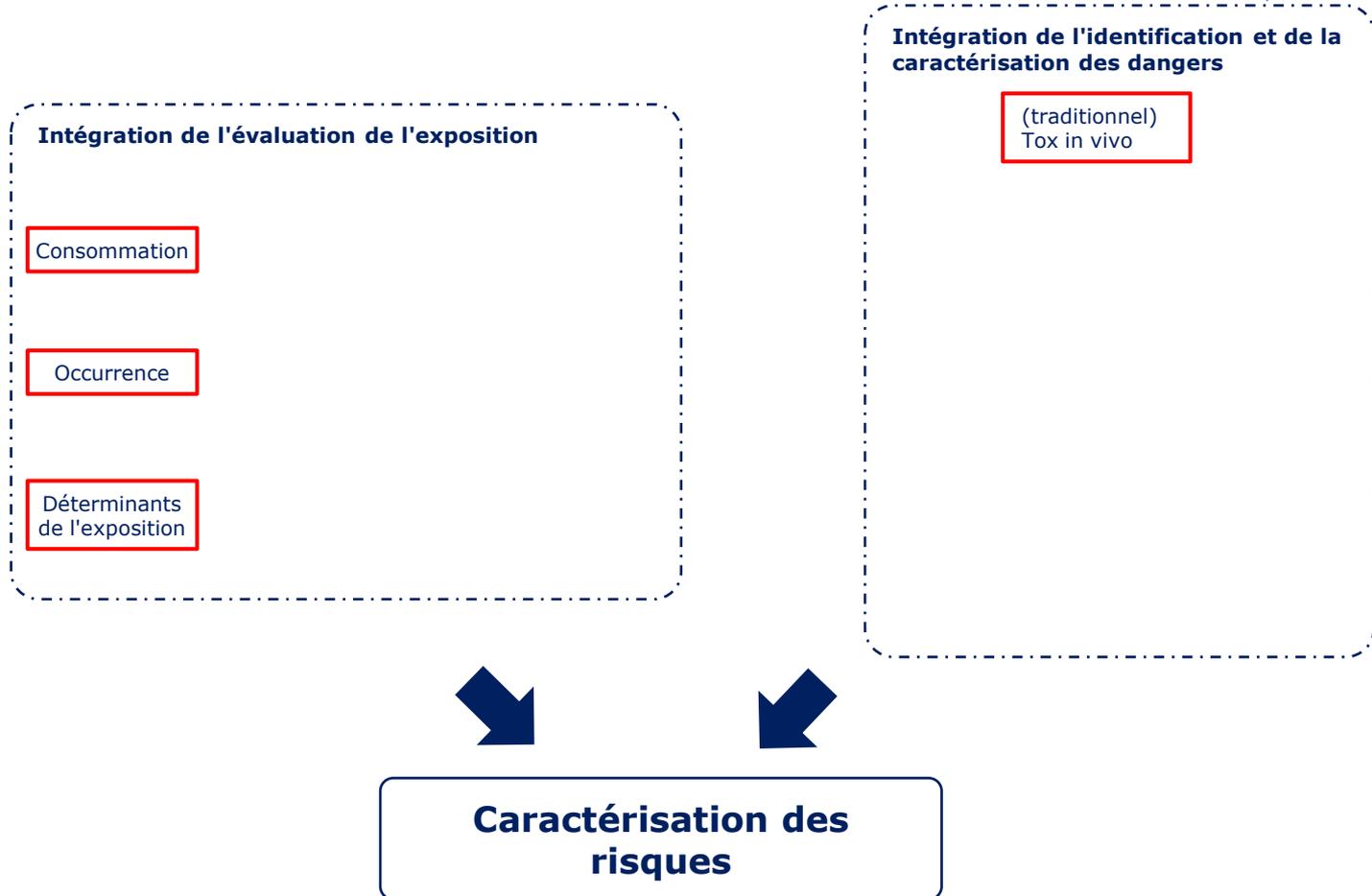
Exposition : évolution de la chaîne et des habitudes alimentaires

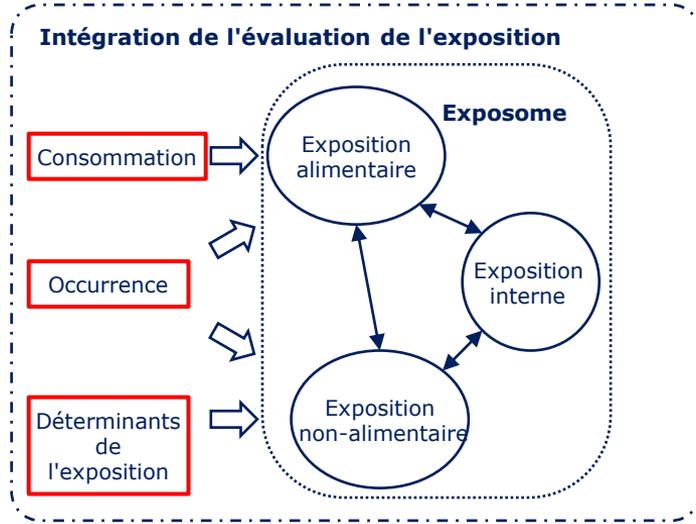
Besoin d'accélérer la vitesse de l'évaluation des risques

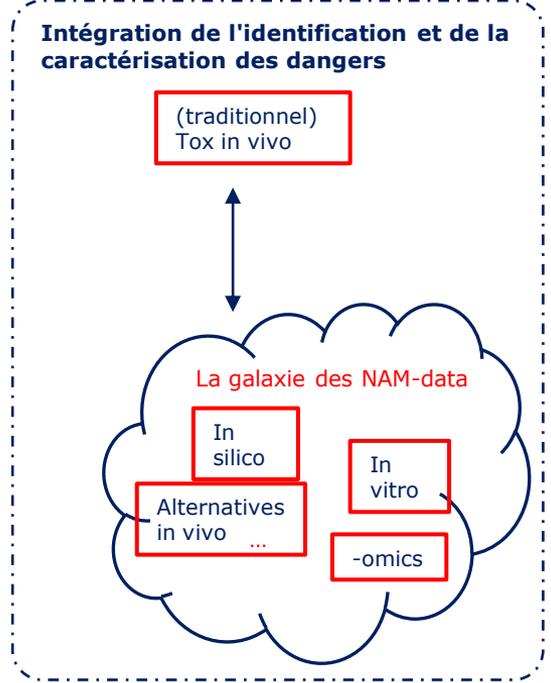
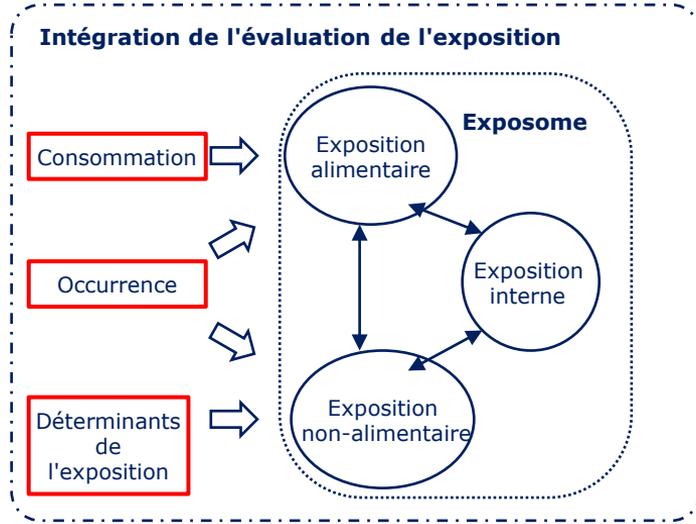
Nouvelles méthodologies et outils d'évaluation des risques

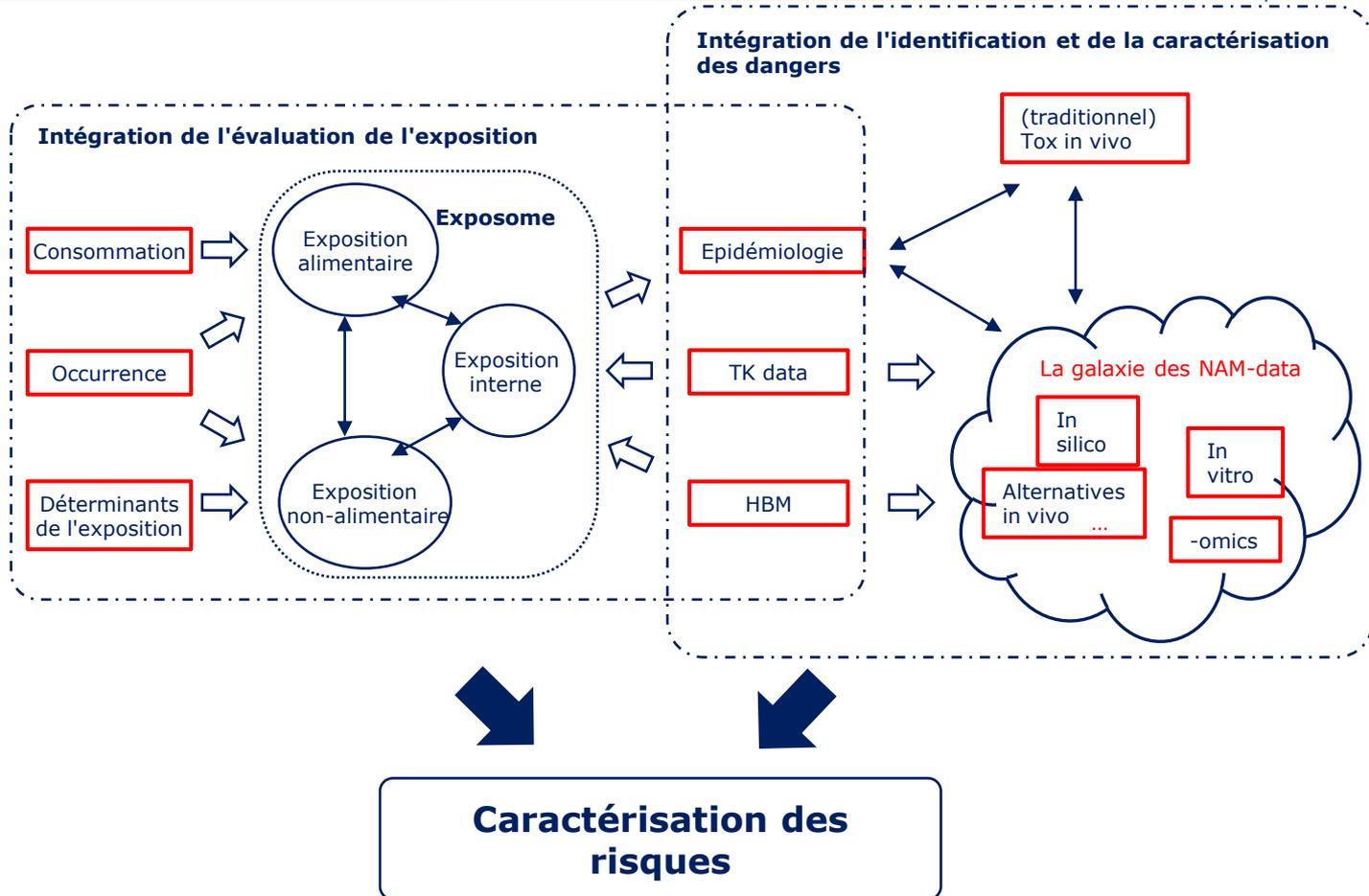
Une approche 'One-Health' de la sécurité des denrées alimentaires

# **Paradigme de l'évaluation des risques : comment intégrer les méthodes traditionnelles et nouvelles**









- Méthodologie de la validation : ECVAM  
(Laboratoire européen de référence pour des alternatives à l'expérimentation animale)
- Nombreuses initiatives et partenariats pour développer des méthodes alternatives
- Documents d'orientation OCDE pour (Q)SAR
- Approches « Adverse Outcome Pathways » (AOP) et « Integrated Approaches in Testing and Assessment » (IATA): rôle de l'OCDE
- Succès: Sensibilisation cutanée, irritation cutanée, irritation oculaire, etc...



- La compréhension mécanistique des effets ('endpoints')
- Pertinence dans le contexte d'une combinaison de méthodes, pas d'une seule méthode
- La validation des méthodes reste importante, mais le processus doit être adapté au contexte particulier
- Qualité médiocre/inconnue ou manque de données de référence
- Trop grande focalisation sur le «gold standard» et la capacité prédictive
- Nécessité de « benchmarking » et de démontrer les limites et les incertitudes des données animales et des données *in vitro/in silico*

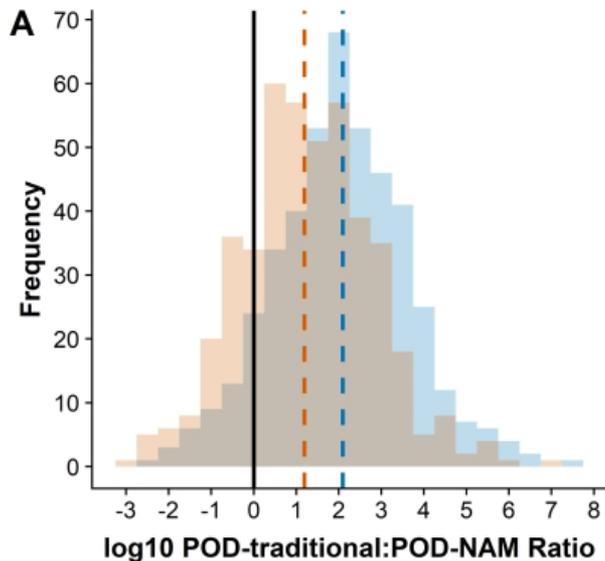


- Il est essentiel de démontrer
  - la reproductibilité de la méthode dans différents laboratoires
  - la fiabilité de la méthode
  - la transférabilité de la méthode



- Le contexte des exigences réglementaires est essentiel
- Exigences réglementaires actuelles basées sur des données animales
- La collaboration entre les parties prenantes est essentielle
- Transparence de tous les éléments
- Accès aux données et confiance dans leur utilisation pour l'analyse du risque.





POD-NAM type

- POD-NAM, 95
- POD-NAM, 50

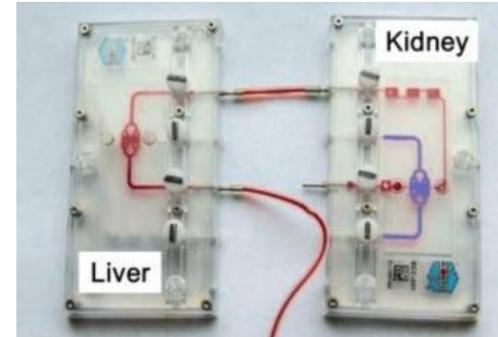
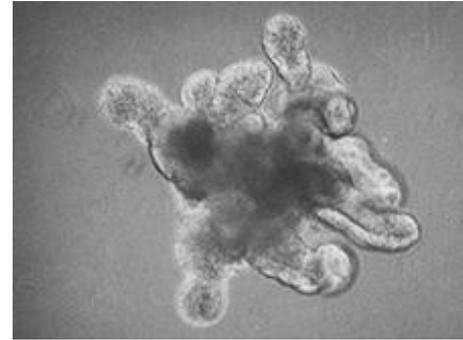
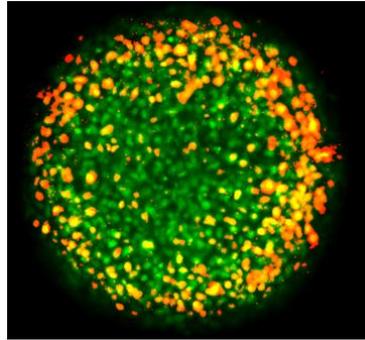
**B**

Condition	Max AED < 5th-%ile POD	Max AED > 5th-%ile POD
$\log_{10}$ POD ratio, 95 > 0	240	160
$\log_{10}$ POD ratio, 95 < 0	0	48

Friedman *et al.* Utility of In Vitro Bioactivity as a Lower Bound Estimate of In Vivo Adverse Effect Levels and in Risk-Based Prioritization. Tox Sci. 18 sept. 2019.

- Enormes progrès scientifiques réalisés au niveau moléculaire, cellulaire, des organes et jusqu'aux populations pour comprendre les maladies.
- Grands progrès et développements de nouveaux modèles et outils *in silico* et *in vitro* précis.
- Problèmes de validation, « benchmarking », applicabilité et confiance dans l'évaluation du risque
- Contexte réglementaire vis-à-vis des changements continuels des règles du jeu?

# Le long chemin vers des méthodes alternatives





감사합니다 Natick  
Grazie Danke Ευχαριστίες Dalu Obrigado  
Thank You Köszönöm  
Tack  
Спасибо Dank Gracias  
谢谢 Merci Seé  
ありがとう