

AVIS 05-2021

Objet:

**Caractérisation des dangers des résidus de  
pesticides sans valeur toxicologique  
indicative pour la santé**

(SciCom 2020/22)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 26 mars 2021

**Mots-clés :**

Pesticides, toxicité, caractérisation des dangers, anthraquinone, chlorpyrifos, chlorpyrifos-méthyl, diméthoate, ométhoate, matrine, tricyclazole

**Key terms:**

Pesticides, toxicity, hazard characterization, anthraquinone, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, dimethoate, omethoate, matrine, tricyclazole

## Contenu

Résumé .....	3
Summary .....	6
1. Termes de référence .....	9
1.1. Question .....	9
1.2. Dispositions législatives pertinentes .....	9
1.3. Méthode.....	9
2. Définitions et Abréviations.....	9
3. Introduction.....	11
4. Discussion .....	12
4.1. Approche MOE, <i>in silico</i> et TTC .....	12
4.1.1. Approche MOE .....	12
4.1.2. Approche <i>in silico</i> .....	14
4.1.3. Approche TTC.....	14
4.2. Anthraquinone.....	15
4.2.1. Toxicité.....	15
4.2.2. Évaluation des risques.....	17
4.3. Diméthoate et ométhoate .....	18
4.3.1. Toxicité du diméthoate .....	18
4.3.2. Toxicité de l'ométhoate (et d'autres métabolites).....	19
4.3.3. Évaluation des risques.....	20
4.4. Matrine .....	21
4.4.1. Toxicité.....	22
4.4.2. Évaluation des risques.....	22
4.5. Chlorpyrifos et chlorpyrifos-méthyl.....	23
4.5.1. Toxicité.....	23
4.5.2. Évaluation des risques.....	25
4.6. Tricyclazole .....	26
4.6.1. Toxicité.....	26
4.6.2. Évaluation des risques.....	27
5. Incertitudes .....	28
6. Conclusions.....	28
Références .....	30
Membres du Comité scientifique.....	32
Conflit d'intérêts .....	32
Remerciements .....	33
Composition du groupe de travail .....	33
Cadre juridique.....	33
Disclaimer.....	33
Annexe 1. Point de référence de la relation dose-réponse pour l'antraquinone .....	34
Annexe 2. Modèles QSAR pour la matrine.....	40
Annexe 3. Revue de la littérature scientifique sur la génotoxicité du chlorpyrifos .....	53

## Résumé

### Caractérisation des dangers des résidus de pesticides sans valeur toxicologique indicative pour la santé

#### Contexte et termes de référence

Lorsque la limite maximale de résidus (LMR) d'un pesticide est dépassée dans un lot de denrées alimentaires, ces denrées ne peuvent pas être mises sur le marché belge ou européenne. Dans ce cas, l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) effectue toujours une évaluation des risques afin de déterminer les mesures à prendre pour protéger les consommateurs (par ex. rappel des produits auprès des consommateurs, notification dans le 'Rapid Alert System for Food and Feed' - RASFF). Le risque pour les consommateurs est évalué en comparant l'ingestion aux valeurs toxicologiques indicatives pour la santé disponibles.

Plusieurs substances actives de pesticides ont été réévaluées au niveau européen et leur autorisation n'a pas été renouvelée. Étant donné qu'un effet génotoxique ou cancérigène ne peut être exclu pour certaines de ces substances, l'autorité européenne de sécurité des aliments EFSA n'a pas déterminé de valeur indicative pour la santé. C'est le cas, entre autres, de l'antraquinone, du chlorpyrifos, du chlorpyrifos-méthyl, du diméthoate, de l'ométhoate et du tricyclazole. D'autres substances, telles que la matrine, n'ont jamais été autorisées en Europe et leur sécurité n'a pas non plus été évaluée par l'EFSA. Afin de pouvoir réaliser une évaluation des risques et de prendre des mesures proportionnées pour protéger le consommateur en cas de non-conformité, le Comité scientifique est sollicité pour formuler un avis sur la caractérisation de ces dangers.

#### Méthode

Cet avis se fonde sur des avis d'experts tenant compte des informations disponibles dans la littérature scientifique, en particulier les rapports d'évaluation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), y compris la modélisation de la 'benchmark dose' (BMD) (par PROAST version 69.0) et l'évaluation toxicologique *in silico* (par Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. et Vega 1.2.8 D).

#### Conclusions et recommandations

Lorsqu'une valeur toxicologique indicative pour la santé n'est pas disponible ou lorsqu'il existe des indications de génotoxicité, le risque est généralement évalué sur la base de l'approche de la marge d'exposition ('margin of exposure' ou MOE). Pour les substances dont la structure chimique est connue, mais pour lesquelles il existe peu ou pas de données de toxicité pertinentes, la toxicité peut être évaluée *in silico* (par de modèles mathématiques dans des simulations informatiques) et l'approche du 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) peut être suivie. Dans cette optique, le Comité recommande l'approche suivante:

anthraquinone	LOAEL = 20 mg/kg pc par jour (cancérogénicité)	MOE = 30.000
diméthoate	NOAEL = 0,1 mg/kg pc par jour (neurotoxicité développementale)	MOE = 10.000
ométhoate	identique au diméthoate	
matrine	TTC = 0,0025 µg/kg pc par jour (génétoxicité)	
chlorpyrifos	LOAEL = 0,3 mg/kg pc par jour (neurotoxicité développementale)	MOE = 30.000
chlorpyrifos-méthyl	identique au chlorpyrifos	
tricyclazole	LOAEL = 4,2 mg/kg pc par jour (tumeurs du foie)	MOE = 30.000

### **Anthraquinone**

Comme il subsiste de nombreuses incertitudes quant au potentiel cancérogène et génotoxique de l'anthraquinone et de ses métabolites, le Comité propose d'utiliser une approche du scénario du pire ('worst-case') fondée sur la dose la plus faible testée (LOAEL ou 'Lowest Observed Adverse Effect Level') de 20 mg/kg poids corporel (pc) par jour provenant d'une étude de cancérogénicité chez les rats exposés à l'anthraquinone, et une marge d'exposition ou MOE de 30.000. Cette MOE résulte de la marge de 10.000 qui est appliquée par défaut aux composés cancérogènes génotoxiques, et d'un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 parce qu'une LOAEL et non une NOAEL ('No Observed Adverse Effect Level' ou dose sans effet néfaste observable) est considérée comme point de référence pour le calcul de la marge d'exposition. Lorsque la marge ou le rapport entre cette LOAEL et le niveau d'exposition à l'anthraquinone est supérieur à 30.000, on peut supposer que l'exposition est peu préoccupante pour la santé publique.

Le Comité scientifique recommande, qu'à l'avenir, l'approche proposée pour la caractérisation des dangers de l'anthraquinone soit révisée lorsque, en plus de la substance active, les métabolites pertinents seront également analysés et inclus dans la définition des résidus d'anthraquinone.

### **Diméthoate et Ométhoate**

À moins qu'il puisse être démontré que les effets génotoxiques sont exclus, il est également recommandé de suivre l'approche MOE prévue pour les substances génotoxiques pour le diméthoate et l'ométhoate. L'effet néfaste critique pour le diméthoate et l'ométhoate est la neurotoxicité, liée à l'inhibition de l'activité de l'acétylcholine estérase (AChE). Le point de référence le plus sensible que l'on puisse y associer pour le diméthoate est la NOAEL de 0,1 mg/kg pc par jour dérivée d'une étude sur la neurotoxicité développementale. La NOAEL la plus faible signalée pour la neurotoxicité de l'ométhoate est de 0,2 mg/kg pc par jour. Étant donné que l'ométhoate est un inhibiteur de l'AChE plus puissant que le diméthoate, et compte tenu des incertitudes liées aux données toxicologiques, la NOAEL plus conservatrice de 0,1 mg/kg pc par jour est donc également prise comme point de référence pour l'ométhoate. Lorsque la marge entre cette NOAEL et l'exposition au diméthoate ou à l'ométhoate est inférieure à 10.000, l'exposition doit être considérée comme préoccupante pour la santé publique.

### **Matrine**

Pour la caractérisation des dangers de la matrine, aucune donnée toxicologique n'a été trouvée dans la littérature scientifique. Sur base de la relation structure-activité biologique et de relations mathématiques entre les activités biologiques et des paramètres physicochimiques mesurables (c.-à-d. (Q)SAR ou '(Quantitative) Structure-Activity Relationship'), on ne peut exclure un effet génotoxique potentiel. Le Comité propose donc d'appliquer à la matrine le 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) de 0,0025 µg/kg pc par jour pour les substances génotoxiques. Le TTC est un seuil au-dessus duquel l'exposition est préoccupante du point de vue toxicologique. Lorsque l'exposition est inférieure à ce TTC, la probabilité d'effets néfastes sur la santé est supposée être faible.

### ***Chlorpyrifos et Chlorpyrifos-méthyl***

En raison des incertitudes sur l'effet génotoxique potentiel du chlorpyrifos et du chlorpyrifos-méthyl, il n'est pas possible d'établir des valeurs indicatives pour la santé. Pour le chlorpyrifos, la LOAEL de 0,3 mg/kg pc par jour pour la neurotoxicité développementale est considérée comme point de référence. Les résultats disponibles sur la neurotoxicité développementale du chlorpyrifos-méthyl sont insuffisants pour établir un point de référence. C'est pourquoi la LOAEL de 0,3 mg/kg pc par jour de l'étude sur le chlorpyrifos est appliquée au chlorpyrifos-méthyl comme approche conservatrice. L'application d'un facteur d'incertitude supplémentaire de 3, liée au fait que le point de référence est une LOAEL et non une NOAEL, donne une MOE de 30.000. Lorsque la marge entre la LOAEL et l'exposition au chlorpyrifos ou au chlorpyrifos-méthyl est inférieure à 30.000, l'exposition doit être considérée comme préoccupante.

### ***Tricyclazole***

Bien que les avis des experts sur l'effet génotoxique du tricyclazole divergent, il est recommandé d'intégrer la sécurité nécessaire dans l'évaluation des risques. La LOAEL de 4,2 mg/kg pc par jour, qui est la plus faible dose testée dans une étude de la toxicité et de la cancérogénicité à long terme du tricyclazole, est proposée comme point de référence. Lorsque la marge entre cette LOAEL et l'exposition est inférieure à 30.000 (c-à-d. la MOE), l'exposition doit être considérée comme préoccupante. Si de nouvelles informations indiquent que le tricyclazole n'est pas génotoxique, une dose de référence aiguë ('Acute Reference Dose' ou ARfD) de 0,05 mg/kg pc et une dose journalière admissible (DJA) de 0,0042 mg/kg pc par jour peuvent être considérées comme des valeurs indicatives pour la santé.

Les points limites toxicologiques proposés dans l'avis sont associés à des incertitudes dues à diverses lacunes dans les données et les études toxicologiques disponibles. Ces incertitudes sont compensées en adoptant une approche conservatrice. Il est évident que ces points limites toxicologiques devront être révisés si de nouvelles informations sur les effets néfastes de ces substances deviennent disponibles.

Enfin, il convient de noter que l'évaluation des risques des pesticides dont la teneur dans un produit alimentaire dépasse la LMR est, par défaut, basée sur une estimation de l'exposition aiguë ('Predicted Short-Term Intake' ou PSTI). Les approches proposées pour les substances examinées dans le présent avis sont basées sur un éventuel potentiel cancérogène et/ou génotoxique de ces substances ou sur l'approche TTC. Les effets cancérogènes et génotoxiques sont généralement associés à une exposition à long terme (chronique) et l'approche TTC suppose également une exposition à long terme. En considérant une exposition aiguë plutôt que chronique, une sécurité supplémentaire est par conséquent intégrée dans l'évaluation des risques.

## Summary

### Hazard characterization of pesticide residues without toxicological health-based guidance value

#### Background & Terms of reference

When the maximum residue limit (MRL) of a pesticide is exceeded in a batch of food products, these products may not be placed on the Belgian or European market. In these cases, the Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC) always assesses the risk to determine the measures to be taken for protecting the consumer (e.g. recall of the products from consumers, notification in the 'Rapid Alert System for Food and Feed' - RASFF). The risk for the consumer is assessed by comparing the intake with the available toxicological health-based guidance values.

Several active substances of pesticides were re-evaluated at European level and their authorisation has not been renewed. Because a genotoxic or carcinogenic effect cannot be excluded for some of these substances, the European Food Safety Authority EFSA has not determined a health-based guidance value. This is the case, among others, for anthraquinone, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, dimethoate, omethoate and tricyclazole. Other substances, such as matrine, have never been authorised in Europe and their safety has not been assessed by EFSA either. To be able to assess the risk in case of non-compliance and to take proportionate measures to protect the consumer, the Scientific Committee has been asked for its opinion on the hazard characterization of these substances.

#### Method

This opinion is based on expert opinion and a review of the information available in scientific literature, in particular the assessment reports of the European Food Safety Authority EFSA, including 'benchmark dose' (BMD) modelling (using PROAST version 69.0) and *in silico* toxicological assessment (using Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. and Vega 1.2.8 D).

#### Conclusions & Recommendations

When a toxicological health-based guidance value is not available or when there are indications of genotoxicity, the risk is often assessed based on the margin of exposure (MOE) approach. For substances of which the chemical structure is known but for which there is little or no relevant toxicity data, the toxicity can be assessed *in silico* (through mathematical models in computer simulations) and the 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) approach can be followed. In this regard, the Committee recommends the following approach:

anthraquinone	LOAEL = 20 mg/kg bw per day (carcinogenicity)	MOE = 30,000
dimethoate	NOAEL = 0.1 mg/kg bw per day (developmental neurotoxicity)	MOE = 10,000
omethoate	idem as dimethoate	
matrine	TTC = 0.0025 µg/kg bw per day (genotoxicity)	
chlorpyrifos	LOAEL = 0.3 mg/kg bw per day (developmental neurotoxicity)	MOE = 30,000
chlorpyrifos-methyl	idem as chlorpyrifos	
tricyclazole	LOAEL = 4.2 mg/kg bw per day (liver tumours)	MOE = 30,000

### **Anthraquinone**

Because there are still many uncertainties about the carcinogenic and genotoxic potential of anthraquinone and its metabolites, the Committee proposes to use a worst-case approach based on the lowest observed adverse effect level (LOAEL) of 20 mg/kg bodyweight (bw) per day from a carcinogenicity study of rats exposed to anthraquinone, and a MOE of 30,000. This MOE results from the margin of 10,000 that is applied as standard for genotoxic carcinogens and an additional uncertainty factor of 3 because a LOAEL and not a NOAEL (No Observed Adverse Effect Level' or dose at which no detectable adverse effects are observed) is considered as the reference point for calculating the margin of exposure. When the margin or ratio between this LOAEL and the exposure to anthraquinone is higher than 30,000, it can be assumed that the exposure is of low public health concern.

The Scientific Committee recommends revising the proposed approach for the hazard characterization of anthraquinone in future when, in addition to the active substance, the relevant metabolites are analysed and included in the residue definition for anthraquinone as well.

### **Dimethoate & Omethoate**

Unless it would be demonstrated that genotoxic effects are excluded, it is recommended to follow the MOE approach for genotoxic substances for dimethoate and omethoate as well. The critical adverse effect for both dimethoate and omethoate is neurotoxicity, linked to the inhibition of acetylcholinesterase (AChE) activity. The most sensitive reference point that can be linked to this effect for dimethoate, is the NOAEL of 0.1 mg/kg bw per day from a developmental neurotoxicity study. The lowest reported NOAEL for neurotoxicity of omethoate is 0.2 mg/kg bw per day. Given that omethoate is a more potent AChE inhibitor than dimethoate, and considering the uncertainties regarding the toxicological data, the more conservative NOAEL of 0.1 mg/kg bw per day is therefore taken as reference point for omethoate as well. When the margin between this NOAEL and the exposure to dimethoate or omethoate is below 10,000, the exposure should be regarded as a health concern.

### **Matrine**

No toxicological data were found in the scientific literature on which to base the hazard characterization of matrine. Based on the structure-biological activity relationship and mathematical relationships between biological activities and measurable physicochemical parameters (i.e. (Q)SAR or '(Quantitative) Structure-Activity Relationship'), a genotoxic potential cannot be excluded. The Committee therefore proposes applying the Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 0.0025 µg/kg bw per day for genotoxic substances. The TTC is a threshold value above which exposure is of toxicological concern. If exposure is inferior to this TTC, the likelihood of adverse health effects is assumed to be low.

### **Chlorpyrifos & Chlorpyrifos-methyl**

Due to unclarity on the genotoxic potential of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, no health-based guidance values can be established. For chlorpyrifos, the LOAEL of 0.3 mg/kg bw per day for developmental neurotoxicity is considered as reference point. The available results on developmental neurotoxicity of chlorpyrifos-methyl appear to be insufficient to derive a reference point. Therefore and as a conservative approach, the LOAEL of 0.3 mg/kg bw per day from the chlorpyrifos study is applied to chlorpyrifos-methyl. Applying an additional uncertainty factor of 3 because the reference point is a LOAEL and not a NOAEL, results in an MOE of 30,000. When the margin between the LOAEL and the exposure to chlorpyrifos or chlorpyrifos-methyl is lower than 30,000, the exposure should be considered of concern.

### *Tricyclazole*

Although the opinion of experts on the genotoxic potential of tricyclazole is divided, it is recommended to incorporate the necessary safety into the risk assessment. As a reference point, the LOAEL of 4.2 mg/kg bw per day, which is the lowest dose tested in a long-term toxicity and carcinogenicity study of tricyclazole, is proposed. If the margin between this LOAEL and the exposure is below 30,000 (i.e. the MOE), the exposure should be considered of concern. When new information should indicate that tricyclazole is not genotoxic, an 'Acute Reference Dose' (ARfD) of 0.05 mg/kg bw and an 'Acceptable Daily Intake' (ADI) of 0.0042 mg/kg bw per day may be considered as health-based guidance values.

The toxicological endpoints proposed in the opinion are subject to uncertainties due to various gaps in the available toxicological data and studies. These uncertainties are addressed by adopting a conservative approach. Clearly, these toxicological endpoints will have to be revised if new information on the adverse effects of these substances would become available.

Finally, it should be noted that the risk assessment of pesticides for which the level in a food product exceeds the MRL, by default, is based on an acute exposure estimation ('Provisional Short-Term Intake' or PSTI). The approaches proposed for the substances discussed in this opinion are based on a possible carcinogenic and/or genotoxic potential of these substances or on the TTC approach. Carcinogenic and genotoxic effects are usually associated with long-term (chronic) exposure and the TTC approach also assumes long-term exposure. Consequently by considering the acute rather than the chronic exposure, an additional safety is built into the risk assessment.



## 1. Termes de référence

### 1.1. Question

Lorsque la limite maximale de résidus (LMR) d'un pesticide est dépassée dans un lot de denrées alimentaires, l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) évalue le risque afin de déterminer les mesures à prendre pour protéger le consommateur. Toutefois, pour plusieurs substances actives de pesticides qui ne sont pas (ou plus) autorisés dans l'Union européenne, aucune valeur indicative pour la santé permettant d'évaluer le risque lié à l'exposition n'est disponible. Afin de pouvoir évaluer le risque et de prendre des mesures proportionnées en cas de dépassement de la LMR, un avis est demandé au Comité scientifique (SciCom) en ce qui concerne la caractérisation des dangers de l'antraquinone, du chlorpyrifos, du chlorpyrifos-méthyl, du diméthoate, de l'ométhoate, de la matrine et du tricyclazole

### 1.2. Dispositions législatives pertinentes

**Règlement (CE) n° 396/2005** du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil

**Règlement (CE) n° 1107/2009** du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil

Voir aussi :

- Base de données de l'UE des pesticides : [https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db\\_en](https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db_en)
- site web AFSCA - Produits phytopharmaceutiques et adjuvants (<http://www.favv-afsca.be/productionvegetale/produitsphytopharmaceutiques/#n>)

### 1.3. Méthode

Cet avis se fonde sur des avis d'experts tenant compte des informations disponibles dans la littérature scientifique, en particulier les rapports d'évaluation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), y compris la modélisation de la 'benchmark dose' (BMD) (par PROAST version 69.0) et l'évaluation toxicologique *in silico* (par Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. et Vega 1.2.8 D).

## 2. Définitions et Abréviations

AChE	AcétylCholine Estérase
AFSCA	Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire
AQ	AnthraQuinone
ARfD	'Acute Reference Dose'; dose de référence aiguë

BMD	'BenchMark Dose'; estimation de la dose minimale d'une substance à laquelle il existe un risque clair, mais faible, pour la santé, généralement entre 1 et 10 % de modification d'un effet toxique spécifique tel que l'induction d'un cancer
BMDL	'Benchmark Dose 95% Lower confidence limit'; imite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD
CLP	'Classification, Labelling and Packaging' - Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006
DJA	Dose Journalière Admissible
ECHA	'European Chemicals Agency'; Agence Européenne des Produits Chimiques
EFSA	'European Food Safety Authority'; Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
FISH	'Fluorescence In Situ Hybridization'; hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
GLP	'Good Laboratory Practices'; Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)
généotoxique	lorsqu'une substance est capable d'endommager l'ADN des cellules
1-OH-AQ	1-HydroxyAnthraQuinone
2-OH-AQ	2-HydroxyAnthraQuinone
IARC	'International Agency for Research on Cancer'; Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)
LD50	'median Lethal Dose' ou dose létale médiane ; dose létale pour 50 % de la population exposée
LMR	Limite maximale de résidus (voir Règlement (CE) n° 396/2005)
LOAEL	'Lowest Observed Adverse Effect Level' ; la dose la plus faible à laquelle des effets indésirables sont observés
MoS	'Margin of Safety'; marge de sécurité
mutagène	la capacité de provoquer des changements permanents, généralement négatifs, dans un organisme et dans sa descendance en modifiant la structure de l'ADN
9-NA	9-NitroAnthracène
NOAEL	'No Observed Adverse Effect Level' ; la dose la plus faible à laquelle des effets indésirables ne sont pas observés
pc	poids corporel
pesticides	Produits utilisés pour prévenir, détruire ou contrôler un organisme nuisible (« pest ») ou une maladie, ou pour protéger les plantes ou les produits végétaux pendant la production, le stockage et le transport, comme e.a. les herbicides, les fongicides, les insecticides, les acaricides, les nématicides, les molluscicides, les rodenticides, les régulateurs de croissance, les répulsifs, les rodenticides et les biocides. Le terme « pesticide » inclut les produits phytopharmaceutiques et les adjuvants ainsi que les produits biocides.
PRiMo	'Pesticide Residue intake Model'
PSTI	'Provisional Short-Term Intake' ; ingestion au cours d'un seul repas ou d'une seule journée
QSAR	'Quantitative Structure-Activity Relationship'
RASFF	'Rapid Alert System for Food and Feed' ; système d'alerte rapide de l'Union européenne pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux
read-across	une technique permettant d'obtenir des informations relatives au point limite pour une substance (substance cible), en utilisant les données du même point limite pour une ou plusieurs autres substances
résidus	Substances présentes dans les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux, résultant de l'utilisation d'un pesticide, y compris leurs métabolites, produits de dégradation ou de réaction
ROS	'Reactive Oxygen Species'; espèces réactives de l'oxygène

RP	'Reference Point' ; un seuil toxicologique qui renvoie à un point ou une dose de référence obtenue par extrapolation à partir d'une courbe dose-réponse toxicologique établie sur la base de données expérimentales ou de données d'observation
SciCom	Comité scientifique institué au sein de l'AFSCA
substance active	Produit chimique, extrait de plante, phéromone ou micro-organisme (y compris les virus) ayant une action confirmée contre les maladies ou les parasites des plantes, des parties de plantes ou de produits végétaux
TD50	'50% Tumor Dose'; dose quotidienn, exprimée par kilogramme de poids corporel, qui lorsqu'elle est administrée pendant la durée de vie normale de l'espèce, réduit de moitié la probabilité de ne pas développer de tumeur
TTC	'Threshold of Toxicological Concern'; valeur seuil au-delà de laquelle l'exposition est préoccupante sur le plan toxicologique
UF	'Uncertainty factor'; facteur d'incertitude utilisé pour tenir compte des différences entre les données expérimentales et la situation chez l'homme, en tenant compte des incertitudes de l'extrapolation

Considérant les discussions de la réunion du groupe de travail du 25 janvier 2021 et du 19 février 2021, et les sessions plénières du Comité scientifique des 18 décembre 2020, 26 février et 26 mars 2021,

### le Comité scientifique émet l'avis suivant:

## 3. Introduction

L'utilisation de pesticides dans la production des fruits, légumes et céréales peut entraîner la présence de résidus dans les denrées alimentaires et aliments pour animaux, ce qui constitue un risque potentiel pour la santé publique. L'utilisation de pesticides est donc soumise à un contrôle permanent visant à garantir l'utilisation correcte des pesticides (conformément à leur autorisation) et le respect des limites maximales de résidus ou LMR établies par le Règlement (CE) n° 396/2005.

Lorsque la LMR d'un pesticide est dépassée dans un lot de denrées alimentaires, ces denrées ne peuvent être mises sur le marché belge. Dans ce cas, l'AFSCA effectue toujours une évaluation des risques afin de déterminer les mesures à prendre pour protéger les consommateurs (par ex. rappel des produits auprès des consommateurs, notification dans le 'Rapid Alert System for Food and Feed' - RASFF).

Le risque pour les consommateurs (adultes et enfants) est estimé en calculant l'ingestion au cours d'un repas ou d'une journée ('provisional short-term intake' ou PSTI) et en comparant cette PSTI aux valeurs toxicologiques indicatives pour la santé disponibles. Ces valeurs indicatives sont la dose de référence aiguë (ARfD), ou, à défaut, la dose journalière admissible (DJA). La PSTI est estimée sur la base du 'Pesticide Residue Intake Model' PRiMo développé par l'Autorité européenne de sécurité des aliments

EFSA<sup>1</sup>. Les données de consommation provenant du PRiMo et les valeurs toxicologiques indicatives pour la santé établies par l'EFSA sont reprises dans un outil développé par l'AFSCA.<sup>2</sup> Cet outil est actuellement utilisé par l'AFSCA pour effectuer des évaluations de risques opérationnels lors de contrôles officiels. Les opérateurs utilisent également l'outil dans le cadre de la notification obligatoire.

Plusieurs substances actives de pesticides ont été réévaluées au niveau européen et leur autorisation n'a pas été renouvelée. Pour certaines de ces substances, l'EFSA n'a pas déterminé de valeur indicative pour la santé car un effet génotoxique ou cancérigène ne peut être exclu. C'est le cas, entre autres, de l'antraquinone, du chlorpyrifos, du chlorpyrifos-méthyl, du diméthoate, de l'ométhoate et du tricyclazole. D'autres substances, telles que la matrine, n'ont jamais été autorisées en Europe et leur sécurité n'a pas non plus été évaluée par l'EFSA. Afin de pouvoir réaliser une évaluation des risques et de prendre des mesures proportionnées pour protéger le consommateur en cas de dépassement de la LMR, le Comité scientifique est sollicité pour formuler un avis sur la caractérisation de ces dangers.

## 4. Discussion

Lorsqu'une valeur toxicologique indicative pour la santé n'est pas disponible ou lorsqu'il existe des indications de génotoxicité, le risque est généralement évalué sur la base de l'approche de la marge d'exposition ('margin of exposure' ou MOE). Pour les substances dont la structure chimique est connue, mais pour lesquelles il existe peu ou pas de données de toxicité pertinentes, la toxicité peut être évaluée *in silico* et l'approche du 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) peut être suivie.

Ces approches sont d'abord brièvement passées en revue pour ensuite discuter de la caractérisation des dangers de l'antraquinone, du chlorpyrifos, du chlorpyrifos-méthyl, du diméthoate, de l'ométhoate, de la matrine et du tricyclazole.

### 4.1. Approche MOE, *in silico* et TTC

#### 4.1.1. Approche MOE

Lorsqu'une valeur indicative pour la santé ne peut être déduite en raison de la nature de l'effet néfaste, comme la génotoxicité et la cancérogénéité, l'approche de la marge d'exposition ('margin of exposure' ou MOE) est utilisée pour évaluer le risque d'exposition à cette substance. En outre, l'approche MOE est également utilisée lorsque les données toxicologiques ou épidémiologiques sont limitées et que les données d'identification et de caractérisation des dangers sont insuffisantes pour déterminer une valeur indicative pour la santé (EFSA, 2012 & 2005).

La MOE est le rapport entre le point de référence de la relation dose-réponse toxicologique (RP) pour l'effet critique de la substance concernée et l'exposition théorique, prévue ou estimée (éq. 1). La MOE fournit une indication de l'ampleur potentielle du risque, mais ne le quantifie pas ; plus la MOE est élevée, plus le risque lié à l'exposition à la substance en question est faible.

---

<sup>1</sup> <https://www.efsa.europa.eu/fr/applications/pesticides/tools>

<sup>2</sup> <http://www.afsca.be/productionvegetale/produitsphytopharmaceutiques/>

Les aspects suivants doivent être pris en compte lors de l'interprétation de la MOE (EFSA, 2005) :

- les différences inter-espèces et les différences intra-espèces (variabilité chez l'homme),
- la nature du processus cancérogène, et
- le type du point de référence sélectionné.

L'incertitude relative à ces facteurs est prise en compte par le biais de facteurs d'incertitude (UF).

Lorsque la MOE calculée ou le rapport entre le point de référence de la relation dose-réponse et le niveau d'exposition est supérieur au produit des facteurs d'incertitude ( $UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n$ ), l'exposition peut être considérée comme peu préoccupante pour la santé publique. En revanche, une MOE inférieure au produit des facteurs d'incertitude indique une exposition potentiellement préoccupante pour la santé publique. Pour les substances génotoxiques, on considère généralement que l'exposition est peu préoccupante lorsque la MOE est supérieure à 10.000 (c.-à-d. un facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité inter-espèces, x10 pour la variabilité inter-individus, x100 pour les incertitudes supplémentaires spécifiques aux substances qui sont à la fois génotoxiques et cancérogènes) (EFSA, 2005).

$$MOE = \frac{\text{point de référence dose - réponse}}{\text{exposition estimée}} > UF_1 \times UF_2 \times \dots \times UF_n$$

↓

« peu préoccupant pour la santé publique »

(Approche MOE; éq. 1)

Les points de référence de la relation dose-réponse (RP) considérés pour calculer la MOE sont la NOAEL ('No Observed Adverse Effect level') et la BMDL ('BenchMark Dose (Lower confidence level)'), mais le BMDL est considéré comme le plus approprié (EFSA, 2005).

La BMDL est la limite de confiance inférieure de la 'BenchMark Dose' (BMD), un point de référence standardisé dérivé de données animales (ou épidémiologiques) par modélisation mathématique. Elle estime la dose minimale d'une substance qui entraîne un risque sanitaire clair mais de faible intensité, correspondant généralement à une modification de l'ordre de 1 à 10 % d'un effet toxique spécifique, tel que l'induction d'un cancer.

La NOAEL correspond au niveau le plus élevé d'une substance auquel aucun effet néfaste détectable ne se produit dans une population exposée. C'est un niveau de dose auquel aucune différence significative de réponse n'est généralement observée, en comparaison avec la réponse de fond. Cela implique que la NOAEL pourrait refléter un niveau de dose auquel les effets sont trop faibles pour être détectés dans une étude particulière, l'ampleur de l'effet potentiel à la NOAEL demeurant, par conséquent, inconnu.

Les avantages et les limitations de la BMD et de la NOAEL sont expliqués plus en détail dans l'avis SciCom 15-2019 (SciCom, 2019).

Lorsque la BMDL ne peut être déterminée et que la NOAEL n'est pas disponible, la dose testée la plus faible ou la 'Lowest Observed Adverse Effect Level' (LOAEL) à laquelle un effet néfaste était encore détectable, est prise comme point de référence. Dans ce cas, un facteur d'incertitude (UF) supplémentaire doit être pris en compte.

Un rapport technique de l'EFSA sur l'évaluation des risques des contaminants chimiques dans le contexte des notifications RASFF recommande l'approche MOE pour les substances pour lesquelles une valeur toxicologique indicative pour la santé ne peut être établie (c.-à-d. les substances génotoxiques). Implicitement, ce rapport de l'EFSA propose également l'approche MOE pour l'évaluation des risques des substances pour lesquelles une valeur seuil toxicologique ('Reference Point' ou RP) peut être supposée (c.-à-d. les substances non génotoxiques), mais pour lesquelles aucune valeur indicative pour la santé n'est disponible (EFSA, 2019a).

De plus amples informations et références concernant l'approche MOE sont disponibles dans l'avis SciCom 15-2019 (SciCom, 2019).

#### 4.1.2. Approche *in silico*

L'approche *in silico* utilise des modèles informatiques pour identifier des alertes pour des effets toxicologiques ou d'autres effets de substances en fonction de leurs propriétés structurales et physicochimiques intrinsèques. L'analyse mathématique permet de trouver une relation (quantitative) entre la structure moléculaire et l'activité (un effet néfaste ou une autre propriété) d'une substance. Cette approche est également appelée (Q)SAR ou '(Quantitative) Structure-Activity Relationship'. Parmi les méthodes de modélisation couramment utilisées figurent les modèles dose-réponse et temps-réponse, les alertes structurales, les modèles basés sur des règles, l'analyse des catégories chimiques, l'analyse 'read-across', l'analyse des tendances, les modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

#### 4.1.3. Approche TTC

L'approche du 'Threshold of Toxicological Concern' (TTC) repose sur les propriétés de la structure chimique d'une substance pour établir, en l'absence de données toxicologiques spécifiques à la substance, des seuils d'exposition conservatifs (valeurs TTC). Dans cette approche, les substances sont évaluées en comparant la valeur TTC appropriée avec des données d'exposition à la substance.

Les valeurs TTC sont des seuils d'exposition génériques pour les substances chimiques en-dessous desquels il n'y a (probablement) pas de risque significativement accru pour la santé en cas d'exposition pendant toute la vie. Elles ont été établies en regroupant les données toxicologiques disponibles de substances qui présentent une structure chimique et une probabilité de toxicité similaires. Pour les substances dont la structure chimique fait l'objet d'une alerte de génotoxicité, la valeur TTC de 0,0025 µg/kg pc/jour est considérée comme suffisamment conservatrice, à condition que les substances dont la structure indique des effets cancérigènes très puissants soient exclues de l'approche TTC. Les substances dont la structure chimique ne fait pas l'objet d'une alerte de génotoxicité peuvent être évaluées plus en détail selon l'arbre de décision TTC. En descendant dans l'arbre de décision, une valeur TTC de 0,3 µg/kg pc/jour est attribuée aux organophosphates et carbamates, suivie de valeurs TTC de 1,5 µg/kg pc/jour, 9 µg/kg pc/jour et 30 µg/kg pc/jour pour les substances de Cramer Class III, II et I<sup>3</sup>, respectivement (EFSA, 2019b). Si l'exposition humaine à une substance est supérieure à la valeur TTC, elle est considérée comme préoccupante pour la santé publique et des études toxicologiques sont requises.

En d'autres termes, l'approche TTC est un outil de dépistage pratique permettant, soit de fixer des priorités, soit de décider que l'exposition à une substance et donc la probabilité d'effets néfastes sur la santé sont suffisamment faibles, et qu'aucune autre donnée n'est nécessaire (EFSA, 2019b).

---

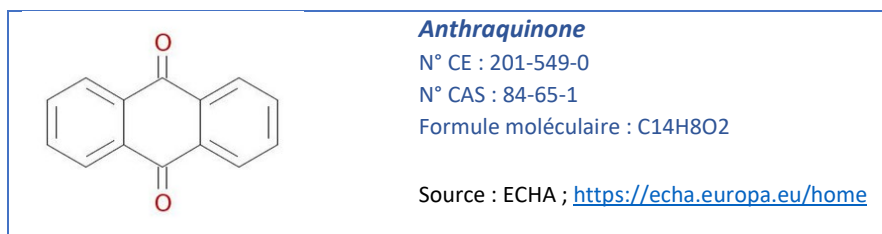
<sup>3</sup> Cramer Class I: substances à structure chimique simple dont les voies métaboliques sont connues et dont les produits finaux indiquent une faible toxicité orale ; Cramer Class II: substances intermédiaires, c'est-à-dire dont la structure est moins inoffensive que celle de la classe 1, mais qui ne présentent pas de caractéristiques structurales indiquant une toxicité, comme celles de la classe 3 ; Cramer Class III: substances dont la structure chimique ne permet pas une forte présomption d'innocuité et peut même indiquer une toxicité importante.

## 4.2. Anthraquinone

L'anthraquinone (AQ), un dérivé de l'anthracène, est un hydrocarbure aromatique polycyclique oxygéné comportant deux cycles benzéniques reliés par un hexane substitué par 2 cétones.

L'AQ est utilisée pour le traitement des semences comme répulsif pour oiseaux. Combiné aux insecticides et fongicides l'anthraquinone rend les graines traitées peu attrayantes pour les oiseaux en provoquant des nausées. L'utilisation d'AQ comme répulsif pour oiseaux n'est plus autorisée en Europe depuis 2008.

Toutefois, outre son utilisation comme produit phytosanitaire, l'AQ peut également pénétrer dans les aliments et l'environnement par d'autres voies (SciCom, 2016 ; BfR, 2013 ; IARC, 2013 ; Anses, 2011 ; NTP, 2005). Par exemple, l'AQ est utilisée dans l'industrie textile comme intermédiaire de synthèse dans la production de colorants et de pigments et comme catalyseur dans la fabrication de la pâte à papier. L'AQ serait également présent naturellement dans certaines plantes (par ex. l'aronia à fruits noirs, le séné, l'aloès, la rhubarbe) et, comme d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques oxygénés, peut être formée lors de phénomènes de combustion.



L'AQ peut être synthétisé industriellement de différentes manières, par exemple, par oxydation de l'anthracène (AQ-OX), par la technologie Friedel-Crafts (AQ-FC) ou par la réaction de Diels-Alder (AQ-DA) (IARC, 2013 ; Anses, 2011). L'AQ-OX est produit à partir de goudron de houille et différents lots pouvant contenir différentes impuretés, en particulier des isomères mutagènes du 9-nitroanthracène (9-NA). Il peut y avoir plusieurs isomères de l'AQ, mais l'isomère 9,10-anthraquinone, dont les groupes cétoniques sont situés sur le cycle benzénique central, est généralement considéré comme le principal composant de l'AQ (Dodd *et al.*, 2013).

Les résultats rapportés dans la littérature concernant la génotoxicité et la cancérogénicité de l'AQ doivent être considérés avec la prudence requise. Plusieurs auteurs pensent que les différences observées dans les résultats sont dues à des contaminants associés aux méthodes de production de l'AQ.

### 4.2.1. Toxicité

#### Toxicocinétique

Il n'existe pas de données sur la toxicocinétique de l'AQ chez l'homme. Des données chez les rongeurs indiquent que l'AQ est presque entièrement absorbé après administration orale et distribué par voie systémique. Les concentrations les plus élevées se retrouvent dans le tissu adipeux, le foie et les reins. Il n'y a aucune preuve de bioaccumulation ; moins de 5 % de la dose reste dans les tissus 96 h après l'administration. Les métabolites concernés sont la 1- et la 2-hydroxyanthraquinone (1-OH-AQ et 2-

OH-AQ), ainsi que probablement leurs conjugués sulfate et glucuronide (ECHA, 2015 ; IARC, 2013). La plus grande partie de l'AQ est excrétée dans les 48 heures par les fèces (environ 50%) et l'urine (NTP, 2005).

#### *Toxicité aiguë et (sub)chronique*

La toxicité orale aiguë de l'AQ est très faible (ANSES, 2011) avec des doses létales médianes (LD50) supérieures à 5.000 mg/kg pc chez le rat et la souris (Anses, 2011).

Des études de toxicité orale subchronique (14 semaines) et chronique (2 ans) ont été menées chez le rat F344 et la souris B6C3F1 dans le cadre du National Toxicology Program (NTP, 2005). D'autres études ont été menées par Bayer en 1979 (ECHA, 2015) et Dodd *et al.* (2013). Les organes cibles sont le foie (changements enzymatiques, hypertrophie centrilobulaire), la thyroïde (hypertrophie des cellules folliculaires), les reins (fonction rénale altérée, gouttelettes hyalines éosinophiles ( $\alpha_2\mu$ -globuline), néphropathie), la vessie (inflammation et hyperplasie des cellules transitionnelles), la rate (congestion, prolifération cellulaire hématopoïétique, dépôts d'hémosidérine) le système hématopoïétique (légère anémie hémolytique régénérative), et la moelle osseuse (hyperplasie).

Dodd *et al.* (2013) ont établi une 'no observed adverse effect level' (NOAEL) de 31,3 mg/kg pc/jour sur la base de l'absence d'anomalie histopathologique du foie chez des rats exposés pendant une durée comprise entre 2 et 13 semaines via l'alimentation à des concentrations jusqu'à 3.750 mg/kg d'antraquinone.

#### *Cancérogénicité et génotoxicité*

Dans l'étude du NTP (NTP, 2005), le rein (adénomes et carcinomes des cellules tubulaires), le foie (adénomes et carcinomes hépatocellulaires) et la vessie (papillomes des cellules épithéliales transitionnelles) ont été identifiés comme les organes cibles d'effets cancérogènes chez des rats F344 exposés par voie orale à des concentrations d'antraquinone de 469 à 3.750 mg/kg (♂ : 20-180 mg/kg pc par jour, ♀ : 25-200 mg/kg pc par jour) pendant 2 ans. Chez la souris B6C3F1, une augmentation de l'incidence des néoplasmes hépatiques (adénomes, carcinomes et hépatoblastomes) a été observée, ainsi qu'une augmentation des adénomes et carcinomes des cellules folliculaires de la thyroïde (résultats équivoques) après administration orale de 833 à 7.500 mg/kg d'AQ (♂ : 90-825 mg/kg pc/j, ♀ : 80-745 mg/kg pc/j) pendant 2 ans (NTP, 2005).

Il est toutefois impossible de déterminer dans quelle mesure l'impureté 9-NA présente dans l'AQ administrée a pu influencer les résultats de l'étude de cancérogénicité du NTP (ECHA, 2015 ; Dodd *et al.*, 2013 ; IARC, 2013 ; Butterworth *et al.*, 2001). L'AQ donne également des résultats conflictuels dans les tests de mutagénicité et de génotoxicité (ECHA, 2015 ; IARC, 2013). Les essais de mutation réverse *in vitro* sur les bactéries, de mutation génique et d'aberrations chromosomiques sur des cellules de mammifères, ainsi que le test de micronoyau *in vivo*, réalisés avec de l'antraquinone pur à 99 % sont négatifs. La 2-OH-AQ, métabolite majeur de l'antraquinone, est mutagène. De plus, la 1-OH-AQ (résultats équivoques du point de vue de la génotoxicité) est cancérogène chez le rat (ECHA, 2015).

Le faible niveau d'exposition, la biodisponibilité orale élevée et la faible mutagénicité (effets positifs dans les essais de mutation génique bactérienne, mais un effet équivoque (cellules L5178Y) ou un effet positif marginal (cellules h1A1v2) dans les essais de mutation génique) rendent peu probable et peu plausible que le 9-NA soit seul et entièrement responsable des effets cancérogènes observés. Les processus de biotransformation entraînent la formation de métabolites mutagènes de l'AQ, qui sont au moins cinq fois plus puissants et présents en concentrations systémiques plus élevées que le 9-NA. Par conséquent, il est plausible d'attribuer les résultats plutôt à l'AQ et ses métabolites actifs, et l'AQ peut donc être considéré comme cancérogène. Un effet mutagène de l'AQ n'a pas été clairement



démontré dans les tests disponibles, mais une contribution d'un mécanisme génotoxique (par le biais de métabolites mutagènes) ne peut être exclue (ECHA, 2015).

Dans son avis sur l'utilisation de l'AQ comme substance active dans les pesticides, l'EFSA (2012b) conclut que les effets cancérigènes de l'AQ ne peuvent être exclus et que le danger potentiel pour les mammifères ne peut être clairement déterminé. L'IARC (2013) a classé l'AQ dans le groupe 2B, à savoir comme peut-être cancérigène pour l'homme. Au niveau européen, il a été proposé de classer l'AQ comme un cancérigène de Catégorie 1B avec la mention de danger « H350 : peut provoquer le cancer » (ECHA, 2015). Bien qu'il existe certaines indications d'un éventuel potentiel génotoxique, l'Agence européenne des produits chimiques ECHA considère que - compte tenu de toutes les informations disponibles - il n'y a pas suffisamment de preuves pour classer l'AQ comme génotoxique. Une classification pour la mutagénicité de l'AQ n'a donc pas été proposée pour l'AQ (ECHA, 2015).

#### 4.2.2. Évaluation des risques

En raison des incertitudes et du manque de données, aucune valeur indicative pour la santé ne peut être déterminée pour l'évaluation des risques pour la santé de l'AQ.

L'organisme de recherche néerlandais TNO (2011) a considéré l'AQ comme un cancérigène génotoxique et a basé son évaluation des risques sur la valeur TD50 la plus critique ('50% Tumor Dose') de 310 mg/kg pc par jour pour les rats femelles. Cette TD50 a été estimée par Butterworth *et al.* (2001) sur la base des données dose-réponse relatives aux tumeurs de l'étude du NTP (NTP, 1999 - voir NTP, 2005). Sur la base de cette TD50, le TNO a déduit par extrapolation un risque de cancer de 1 sur 10<sup>6</sup> pour une exposition durant toute la vie à 0,64 µg AQ/kg pc par jour.

Plusieurs arguments expliquent pourquoi le Comité scientifique n'est pas en faveur de l'utilisation de cette méthode (voir également **annexe 1**). Par exemple, la publication de Butterworth *et al.* (2001) fournit peu de détails sur l'estimation de la TD50 et ce paramètre ne prend en compte que la latence de la tumeur et non son incidence, bien que l'AQ ait un effet évident sur le foie et les reins. Enfin, il est à noter que la TD50 la plus basse sélectionnée est liée à une incidence accrue des tumeurs de la vessie. Pour cet effet cancérigène, le NTP a conclu qu'il existe certaines preuves, mais non concluantes, alors que c'est le cas pour les tumeurs du rein et du foie (NTP, 2005).

Parallèlement à l'extrapolation à une telle dose virtuellement sûre, le risque associé à l'exposition à l'AQ peut être évalué à l'aide de l'approche MOE. Pour calculer la MOE, la NOAEL et la BMDL ('benchmark dose 95% lower confidence limit') sont toutes deux considérées comme des points de référence, mais la BMDL est considérée comme le point de référence le plus approprié (SciCom, 2019 ; EFSA, 2005). Par conséquent, plusieurs calculs ont été effectués à l'aide du logiciel PROAST (version 69.0), pour tous les points limites toxicologique rapportés dans l'étude NTP (2005). Ces calculs sont présentés à l'**annexe 1**.

L'analyse des données à l'aide des nouvelles lignes directrices de l'EFSA pour la modélisation de BMD (EFSA, 2017) a conduit à de larges intervalles de confiance autour de la BMD. Ces lignes directrices ne recommandent pas de contraindre le paramètre de pente/forme dans les modèles. Par conséquent, si la forme de la courbe dose-réponse n'est pas suffisamment contrainte par les données elles-mêmes dans la région de la 'benchmark response' (BMR) (par ex. en raison du faible nombre de groupes de doses et/ou de l'espacement des doses et/ou de la taille limitée de l'échantillon), un large intervalle de confiance autour de la BMD peut être obtenu. De ce fait, il n'a pas été possible d'obtenir une BMDL acceptable sur la base des données disponibles (**annexe 1**). C'est pourquoi, la dose la plus faible testée (LOAEL) de 20 mg/kg pc par jour de l'étude de cancérigénicité du NTP chez le rat est proposée comme le point de référence toxicologique (RP) (NTP, 2005).

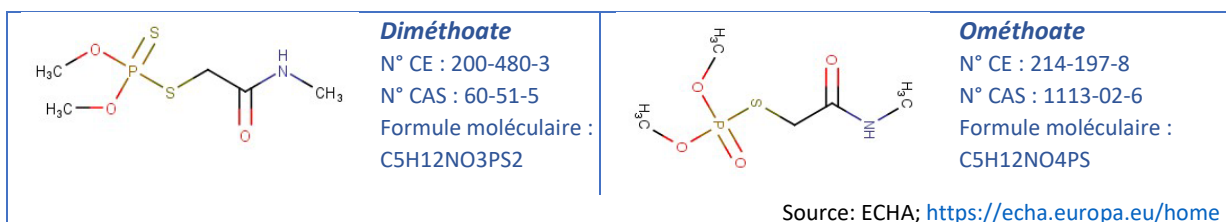
Pour les cancérogènes génotoxiques, il est généralement admis que l'exposition est peu préoccupante lorsque la MOE est supérieure à 10.000. Lorsque, dans l'approche MOE, une LOAEL plutôt qu'une NOAEL est considérée comme point de référence de la relation dose-réponse, un facteur d'incertitude supplémentaire de 1 à 10 est pris en compte. Le Comité propose un facteur d'incertitude supplémentaire de 3, ce qui donne une MOE 'de référence' de 30.000.

Bien qu'il y ait encore de nombreuses incertitudes et lacunes concernant les informations toxicologiques disponibles, il existe des indications d'un effet cancérogène potentiel et peut-être génotoxique de l'AQ et de plusieurs de ses métabolites (ECHA, 2015 ; EFSA, 2012b ; Anses, 2011). Le Comité recommande par conséquent d'utiliser l'approche MOE basée sur la LOAEL de 20 mg/kg pc par jour pour l'évaluation des risques. Cette LOAEL provient d'une étude probablement réalisée avec un échantillon contaminé par du 9-nitroanthracène (9-NA), un puissant cancérogène, et d'autres composés aromatiques polycycliques, de sorte que cette valeur peut être considérée comme assez conservatrice. Lorsque le rapport entre cette LOAEL et le niveau d'exposition est supérieur à 30.000, on peut supposer que l'exposition est peu préoccupante pour la santé publique.

Enfin, il est noté que les métabolites de l'AQ peuvent être responsables des effets cancérogènes et génotoxiques observés dans les études. Ces métabolites ne sont pas mentionnés dans la définition légale des résidus pour l'AQ (Règlement (CE) n° 396/2005) et ne sont donc pas analysés de manière standard par les laboratoires. Toutefois, il est recommandé de revoir l'approche proposée pour la caractérisation des dangers de l'AQ lorsque, en plus de la substance active, les métabolites pertinents seront également analysés.

### 4.3. Diméthoate et ométhoate

Le diméthoate et l'ométhoate sont des organophosphates utilisés comme insecticides et acaricides dans l'agriculture et l'horticulture. L'utilisation de l'ométhoate comme pesticide n'est plus autorisée en Europe depuis un certain temps, mais il est le principal métabolite du diméthoate qui est surveillé lors des contrôles. L'utilisation du diméthoate comme pesticide n'est plus autorisée depuis 2020.



#### 4.3.1. Toxicité du diméthoate

##### Toxicocinétique

Des études sur le rat indiquent une absorption rapide et extensive, ainsi qu'une importante distribution et métabolisation du diméthoate après administration orale. Le diméthoate est principalement excrété par l'urine. La définition des résidus pour les fluides et les tissus corporels a été établie comme suit : diméthoate, ométhoate, diméthylthiophosphate (métabolite XV) et acide

diméthoate carboxylique (métabolite III). Ces deux derniers ont été identifiés comme des métabolites majeurs dans l'urine de rat. Une étude comparative *in vitro* inter-espèces du métabolisme, étayée par des données *in vivo* humaines, n'a pas indiqué la présence d'un métabolite humain unique (EFSA, 2018).

La toxicité des métabolites pertinents pour l'exposition des consommateurs est examinée au point 4.3.2.

#### *Toxicité aiguë et (sub)chronique*

Une toxicité aiguë orale élevée est observée pour le diméthoate. L'inhibition de l'acétylcholine estérase (AChE) dans les globules rouges et le cerveau est l'effet toxicologique le plus sensible, à la fois après une exposition à court et à long terme chez toutes les espèces testées (rat, chien et souris). Les NOAEL pertinentes à court et à long terme pour cet effet sont de 0,06 et 0,04 mg/kg pc par jour, respectivement, observées dans une étude de 90 jours et de 2 ans chez le rat (EFSA, 2018).

Des effets nocifs liés à la reproduction (réduction du pourcentage de grossesses, effets sur les organes reproducteurs mâles) et au développement de la progéniture (augmentation de la mortalité) chez les rats et les souris ont été observés, bien que ces effets aient été observés à des doses toxiques pour les parents (inhibition de l'activité de l'AChE dans les globules rouges et le cerveau). Une étude de neurotoxicité développementale chez le rat a montré une plus grande sensibilité des petits en l'absence de toxicité pour la mère. La NOAEL pour une survie réduite des petits était de 0,1 mg/kg pc par jour et a été choisie comme le point de référence le plus sensible de la relation dose-réponse (EFSA, 2018). La NOAEL pour la mère était de 0,5 mg/kg pc par jour, sur la base de l'inhibition de l'AChE.

La plupart des études épidémiologiques disponibles indiquent un lien entre les organophosphates et la neurotoxicité développementale. Ces études portent sur les pesticides organophosphorés en général, et ne sont pas spécifiques au diméthoate. Bien que ces études épidémiologiques indiquent qu'un lien biologiquement plausible soit possible, la causalité ne peut être établie. En outre, une évaluation quantitative des risques basée sur ces études épidémiologiques n'est pas possible. Le groupe de travail de l'EFSA qui a évalué l'utilisation du diméthoate en tant que pesticide estime dès lors que les valeurs de référence pour l'évaluation des risques présentés par le diméthoate devraient être établies sur base d'études sur les animaux, mais qu'un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 devrait être appliqué pour tenir compte de cette préoccupation supplémentaire (EFSA, 2018).

Il ne peut être exclu que le diméthoate ait des propriétés de perturbation endocrinienne, bien que les informations disponibles soient insuffisantes pour être concluantes (EFSA, 2018).

#### *Cancérogénicité et génotoxicité*

Sur la base d'une légère augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales par rapport au groupe contrôle chez les rats, un effet cancérigène potentiel du diméthoate ne peut être exclu. Cependant, aucun effet cancérigène n'a été observé chez les souris (EFSA, 2018).

*In vitro*, on observe des effets de mutation génique positifs pour le diméthoate dans les bactéries et les cellules de mammifères. Bien qu'un suivi *in vivo* approprié de ces effets fasse défaut, un potentiel mutagène ne peut être exclu (EFSA, 2018).

#### 4.3.2. Toxicité de l'ométhoate (et d'autres métabolites)

Un certain nombre d'études toxicologiques (toxicité aiguë, génotoxicité, toxicité à court terme, potentiel inhibiteur comparatif de l'AChE et essais de dépistage de la toxicité pour la reproduction/le

développement) sont disponibles pour les métabolites du diméthoate pertinents pour l'exposition des consommateurs. Les valeurs indicatives pour la santé pour les métabolites III, X, XI, XII, XX et XXIII métabolites sont indiquées dans le Tableau 1. Ces métabolites sont tous considérés comme moins toxiques que le diméthoate (EFSA, 2018).

En revanche, le métabolite ométhoate est un inhibiteur de l'AChE plus puissant que le diméthoate et présente une toxicité aiguë plus élevée par ingestion orale, percutanée et par inhalation. Les NOAEL pertinentes à court et à long terme pour l'ométhoate sont de 0,08 et 0,03 mg/kg pc par jour, respectivement, observées dans une étude de 90 jours et de 2 ans chez le rat (EFSA, 2018).

Les effets de l'ométhoate sur la reproduction (réduction de l'accouplement et de la fertilité chez le rat, ainsi que réduction du poids des petits et augmentation des pertes postnatales) et le développement (réduction du poids des fœtus et malformations chez le rat, ainsi que réduction du poids de l'utérus gravide chez les lapines) ont été observés à des doses toxiques pour les parents (inhibition de l'activité de l'AChE dans les globules rouges et le cerveau). La NOAEL la plus faible signalée dans les études de toxicité pour le développement était de 0,2 mg/kg pc par jour et a été obtenue dans une étude sur des lapins. Pour la neurotoxicité aiguë (inhibition de l'AChE), la même NOAEL de 0,2 mg/kg pc est rapportée dans une étude sur des rats (EFSA, 2018).

Aucun potentiel cancérogène n'a été observé pour l'ométhoate chez les rats ou les souris. Des tests positifs de mutation génique *in vitro* dans des bactéries et des cellules de mammifères ont été confirmés *in vivo* dans un 'spot test' chez la souris ('mouse spot test'). Des essais d'aberration chromosomique positifs *in vitro* ont été rapportés, alors que les essais d'aberration chromosomique étaient négatifs *in vivo*. Sur cette base, l'ométhoate est considéré comme mutagène *in vivo* et une valeur indicative pour la santé ne peut pas être établie (EFSA, 2018).

**Tableau 1. Valeurs toxicologiques indicatives pour la santé pour les métabolites du diméthoate pertinentes pour les consommateurs (source : EFSA, 2018)**

métabolite		DJA (mg/kg pc par jour)	ARfD (mg/kg pc par jour)	Génotoxicité
III	Acide carboxylique du diméthoate	0,09	pas nécessaire <sup>(1)</sup>	improbable <i>in vivo</i>
X	Diméthoate O-desméthyl	voir XI ( <i>read-across</i> )		aucun potentiel
XI	Ométhoate O-desméthyl	0,1	pas nécessaire <sup>(1)</sup>	aucun potentiel
XII	O-desméthyl isodiméthoate	0,015	pas nécessaire <sup>(1)</sup>	aucun potentiel
XX	O-desméthyl ométhoate acide carbonique	0,1	pas nécessaire <sup>(1)</sup>	aucun potentiel
XXIII	O-desméthyl N-desméthyl ométhoate	0,075	pas nécessaire <sup>(1)</sup>	aucun potentiel
	Diméthoate	-	-	ne peut pas être exclu

<sup>(1)</sup> une valeur ARfD n'est pas jugée nécessaire en raison de la faible toxicité aiguë

#### 4.3.3. Évaluation des risques

Étant donné qu'un potentiel mutagène ne peut être exclu ni pour le diméthoate ni pour l'ométhoate, et qu'il est supposé qu'il n'existe pas de seuil pour un tel effet, aucune valeur indicative pour la santé ne peut en principe être établie.

Toutefois, au sein du groupe de travail « peer review » de l'EFSA, une valeur indicative hypothétique pour le diméthoate a été proposée (EFSA, 2018). Cette valeur indicative hypothétique ne peut être appliquée que si des données appropriées permettent d'établir que tout effet génotoxique est exclu. En attendant, le diméthoate est considéré comme génotoxique et ne peut être présent dans les aliments.

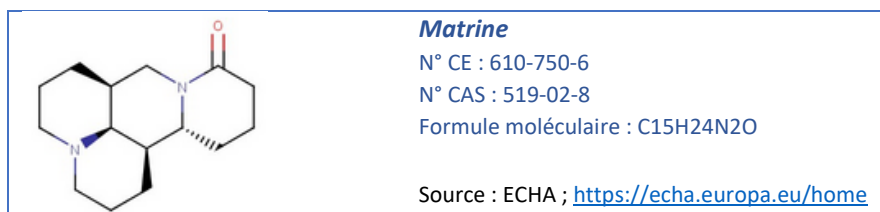
En excluant les effets génotoxiques, le point de référence le plus sensible de la relation dose-réponse pour le diméthoate est considéré pour cette valeur hypothétique, à savoir la NOAEL pour la neurotoxicité développementale de 0,1 mg/kg pc par jour, observée dans une étude sur le rat et basée sur la survie réduite des petits. L'application d'un facteur d'incertitude de 1.000 pour tenir compte des incertitudes supplémentaires révélées par les études épidémiologiques aboutit à une valeur de 0,0001 mg/kg pc (par jour) qui serait pertinente pour toutes les valeurs toxicologiques indicatives (chronique, subchronique, aiguë) (EFSA, 2018). Cependant, cette valeur indicative hypothétique pour le diméthoate ne peut être appliquée que si des données appropriées permettent d'établir que tout effet génotoxique est exclu. Jusque-là, le diméthoate est considéré comme génotoxique et l'évaluation des risques doit être basée sur l'approche MOE

L'effet néfaste critique pour le diméthoate et l'ométhoate est la neurotoxicité, liée à l'inhibition de l'activité de l'acétylcholine estérase (AChE) dans les globules rouges et le cerveau. Pour le diméthoate, la NOAEL de 0,1 mg/kg pc par jour pour la neurotoxicité développementale est établie comme le point de référence le plus sensible de la relation dose-réponse. La NOAEL la plus faible signalée pour la neurotoxicité de l'ométhoate est de 0,2 mg/kg pc par jour. Étant donné que l'ométhoate est un inhibiteur de l'AChE plus puissant que le diméthoate, et compte tenu des incertitudes en ce qui concerne les données toxicologiques, le point de référence plus conservateur du diméthoate est adopté, à savoir la NOAEL de 0,1 mg/kg pc par jour. Du fait qu'un potentiel génotoxique ne peut pas être exclu, une MOE 'de référence' de 10.000 est considérée. Cette MOE de 10.000 est considérée comme suffisante pour prendre en compte à la fois de la génotoxicité potentielle et des incertitudes révélées par les études épidémiologiques.

#### 4.4. Matrine

La matrine est un alcaloïde de quinolizidine et le principal composant bioactif de *Sophora flavescens* (ku shen) et *Sophora subprostrata* (shandougen). Ces plantes sont connues pour leurs effets phytothérapeutiques et sont utilisées comme médicaments traditionnels chinois dans le traitement du cancer, du psoriasis et d'autres maladies (Lu *et al.*, 2014). La matrine présenterait divers effets biologiques, tels que des effets antiviraux, antiarythmiques, anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et antitumoraux. En Chine, la matrine est non seulement utilisée comme médicament, mais aussi appliquée dans l'agriculture et la sylviculture comme insecticide, acaricide, fongicide et régulateur de croissance des plantes (Lu *et al.*, 2014).

La matrine n'est pas reprise comme substance active dans la base de données de l'UE sur les pesticides et son utilisation comme pesticide n'est pas autorisée en Europe.



#### 4.4.1. Toxicité

Les données sur la toxicité de la matrine sont limitées, mais les classes de danger suivantes ont déjà été attribuées conformément au Règlement (CE) n° 1272/2008 ('Classification, Labelling and Packaging' - ou règlement CLP): « Toxicité aiguë de la catégorie 4 / H302 » (nocif en cas d'ingestion) et « Irritation oculaire de catégorie 2 / H319 » (provoque une grave irritation des yeux).<sup>4</sup>

Diverses études sur les rongeurs suggèrent que le système nerveux est le principal organe cible des effets toxiques possibles. Outre la neurotoxicité, des études sur les animaux indiquent des effets néfastes sur le foie - probablement par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS – 'Reactive Oxygen Species') - et sur la reproduction (Lu *et al.*, 2014 ; Luo *et al.*, 2016 ; Liu *et al.*, 2020). Des cas cliniques de toxicité hépatique, des effets cardiaques indésirables et des anomalies neurologiques chez les patients ont également été signalés à la suite d'une administration orale ou d'une injection d'une forte dose de matrine (Li *et al.*, 2015).

La base de données « Pubchem »<sup>5</sup> du National Institutes of Health américain ne rapporte pour la matrine que des valeurs LD50 (la dose d'une substance qui est létale pour 50 % d'une population) après injection intrapéritonéale (LD50 de 150 mg/kg chez la souris et 125 mg/kg chez le rat), injection intraveineuse (LD50 de 65,9 mg/kg chez la souris) et injection intramusculaire (LD50 de 74,15 mg/kg chez la souris), mais pas de donnée après administration orale.

La « Bio-Pesticides DataBase » (BPDB) de l'Université du Hertfordshire<sup>6</sup> indique toutefois une LD50 orale de >10.000 mg/kg et une LD50 cutanée de >2.000 mg/kg pc chez les rats. Cependant, ces doses sont basées sur des données non vérifiées provenant d'une source Internet. Aucune autre valeur toxicologique en santé humaine n'est reprise dans la base de données.

#### 4.4.2. Évaluation des risques

Dans un rapport du Foreign agricultural service américain intitulé « Global Agricultural Information Network » (GAIN)<sup>7</sup>, une DJA de 0,1 mg/kg pc est indiquée pour la matrine. Le rapport est une traduction d'un document chinois sur les valeurs LMR établies par la 'National Health and Family Planning Commission, Ministry of Agriculture and China Food and Drug Administration' (publié le 18-12-2016, mis en œuvre le 18-06-2017). À des fins d'application, des LMR temporaires de 5 mg/kg sont fixées en Chine pour les choux pommés, les concombres et les poires.

L'origine de ces données toxicologiques ne peut cependant pas être retracées. Comme cette DJA ne peut être vérifiée, cette valeur n'est pas retenue pour évaluer le risque lié à la matrine.

Aucune donnée toxicologique dose-réponse à partir de laquelle la caractérisation du risque aurait pu être basée, n'a été trouvée dans la littérature scientifique. La toxicité potentielle a donc été évaluée *in silico* sur la base de la structure chimique de la matrine. Sur la base des modèles QSAR des programmes

---

<sup>4</sup> ECHA ; <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/notification-details/55703/792085> ; consulté en février 2021

<sup>5</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=matrine> ; consulté en février 2021

<sup>6</sup> <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/Reports/3135.htm#none>

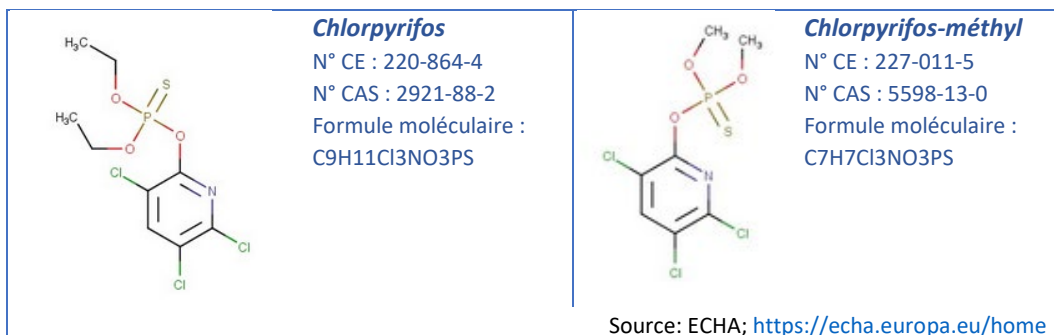
<sup>7</sup> Rapport GAIN CH17016 du 31 mars 2017 ; consulté en février 2021

<https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=China%20Releases%20New%20Maximum%20Residue%20Limits%20for%20Pesticides%20in%20Food%20Beijing%20China%20-%20Peoples%20Republic%20of%204-28-2017.pdf>

Derek KB 2018 1.1, Sarah Nexus 3.0.0. et Vega 1.2.8 (réalisés en janvier 2021) un potentiel génotoxique ne peut être exclu (**annexe 2**). En conséquence, le Comité recommande d'appliquer à la matrine le TTC ('Threshold of Toxicological Concern') de 0,0025 µg/kg pc par jour pour les substances génotoxiques. En cas d'exposition supérieure à ce TTC, un risque ne peut être exclu et des études toxicologiques sont recommandées.

#### 4.5. Chlorpyrifos et chlorpyrifos-méthyl

Le chlorpyrifos (également appelé chlorpyrifos-éthyl) et le chlorpyrifos-méthyl sont des insecticides organophosphorés utilisés pour lutter contre les insectes nuisibles sur diverses cultures. Le chlorpyrifos-méthyl est également utilisé pour traiter les céréales stockées et les magasins ou entrepôts de céréales vides. Les autorisations européennes pour l'utilisation du chlorpyrifos et du chlorpyrifos-méthyl n'ont pas été renouvelées en 2020.



##### 4.5.1. Toxicité

###### Toxicocinétique

Chez le rat, le chlorpyrifos est largement absorbé après administration orale, largement distribué dans l'organisme, modérément à largement métabolisé par oxydation et hydrolyse, et largement excrété par l'urine. Une étude *in vitro* du métabolisme montre que les microsomes hépatiques de l'homme, de la souris et du rat produisent plus facilement le produit de détoxification 3,5,6-trichloro-2-pyridinol que le produit d'activation chlorpyrifos-oxon. On estime que la formation de 3,5,6-trichloro-2-pyridinol est supérieure d'un facteur de 3 à la formation de chlorpyrifos-oxon (EFSA, 2019c).

Le chlorpyrifos-méthyl est également largement absorbé et distribué dans l'organisme chez le rat après administration orale. Le chlorpyrifos-méthyl est largement métabolisé par dé-méthylation, hydrolyse et conjugaison, et est en grande partie éliminé par les urines dans les 72 heures. Une étude *in vitro* du métabolisme indique que les profils métaboliques chez le rat et chez l'homme sont qualitativement similaires mais quantitativement différents, avec la vitesse de métabolisation plus faible chez l'homme que chez le rat (EFSA, 2019d).

###### Toxicité aiguë et (sub)chronique

Le chlorpyrifos présente une toxicité aiguë élevée par ingestion et est classé comme « Toxicité aiguë de catégorie 3 / H301 » (toxique par ingestion) selon les critères CLP (EFSA, 2019c). Le chlorpyrifos-méthyl présente une faible toxicité aiguë par ingestion (EFSA, 2019d).

Le principal effet après administration orale répétée de chlorpyrifos et de chlorpyrifos-méthyl à court ou à long terme est l'inhibition de l'activité de l'acétylcholine estérase (AChE), ce qui, à fortes doses, entraîne une surstimulation cholinergique endogène se traduisant par des symptômes cholinergiques typiques<sup>8</sup>. L'inhibition de l'AChE des globules rouges a été identifiée comme l'effet critique (EFSA, 2019 c & d). La NOAEL pertinente pour le chlorpyrifos est de 0,1 mg/kg pc par jour pour une exposition à court et à long terme, sur la base d'une diminution significative de l'activité AChE des globules rouges à 1 mg/kg pc par jour dans une étude de 90 jours et de 2 ans chez le rat, et étayée par une étude de 2 ans chez le chien (EFSA, 2019c).

La NOAEL pertinente pour la toxicité à court terme du chlorpyrifos-méthyl est de 0,65 mg/kg pc par jour d'après une étude de toxicité de 28 jours chez la souris et de 0,1 mg/kg pc par jour pour l'exposition à long terme d'après une étude de 2 ans chez le rat, et ceci sur la base d'une diminution significative de l'activité AChE des globules rouges dans les deux études et d'une toxicité au niveau des surrénales dans le cas de l'exposition à long terme chez le rat (EFSA, 2019d).

Le chlorpyrifos et le chlorpyrifos-méthyl ne seraient pas des perturbateurs endocriniens (EFSA, 2019 c & d).

Dans une étude de neurotoxicité développementale, des rates gravides ont été exposées à diverses concentrations de chlorpyrifos (0,3 ; 1 et 5 mg/kg pc par jour) du 6<sup>e</sup> jour de la gestation au 11<sup>e</sup> jour postnatal. Des effets ont encore été observés à la plus faible dose testée (diminution de l'AChE des globules rouges, diminution de la hauteur du cervelet corrigée en fonction du poids du cerveau) (ECHA, 2020 ; EFSA, 2019c). Des incertitudes sont associées à cette étude, mais les experts du groupe de travail de l'EFSA qui a évalué l'utilisation du chlorpyrifos comme pesticide estiment que les effets observés sont pertinents pour l'évaluation des risques. Bien que tous les experts ne soient pas d'accord, la LOAEL de 0,3 mg/kg pour la neurotoxicité développementale du chlorpyrifos est proposée comme point de référence (EFSA, 2019c).

Quant au chlorpyrifos-méthyl, une étude sur la neurotoxicité développementale est également disponible. Elle ne montre aucun effet pertinent, mais présente des limites importantes en raison du peu de contrôles disponibles, qui ne permettent pas une analyse statistique fiable. Cette étude n'étant pas concluante, il est impossible d'établir un point de référence et la majorité des experts du groupe de travail de l'EFSA qui a évalué la sécurité du chlorpyrifos-méthyl a estimé que la LOAEL de 0,3 mg/kg pc par jour tirée de l'étude sur le chlorpyrifos peut être appliquée au chlorpyrifos-méthyl à titre d'approche conservatrice (EFSA, 2019c).

Les préoccupations relatives à la neurotoxicité développementale sont étayées par les indications épidémiologiques disponibles sur les effets neurologiques développementaux du chlorpyrifos et du chlorpyrifos-méthyl chez des enfants (ECHA, 2020 ; EFSA, 2019 c & d).

---

<sup>8</sup> Il existe plusieurs neurotransmetteurs qui ont un effet sur notre organisme et régulent notre psyché et notre comportement. L'un des plus importants est l'acétylcholine, qui est fondamentale dans l'activité du cortex cérébral et dans la fonctionnalité d'un grand nombre de processus mentaux et physiques, tels que l'attention, la conscience, la mémoire et l'activation des muscles. Le syndrome cholinergique fait référence aux changements ou symptômes générés par la stimulation des différents récepteurs de l'acétylcholine dans l'organisme en raison d'un excès de l'acétylcholine, est potentiellement mortel et nécessite obligatoirement une attention médicale. Les symptômes les plus courants sont une sécrétion excessive de fluides (salive, larmes, sueur, mucus et mucosités dans les voies respiratoires, ...), douleurs musculaires et paralysie ainsi que troubles cardio-respiratoires (y compris la paralysie des muscles respiratoires et cardiaques).



Aucune information n'est disponible sur le potentiel immunotoxique du chlorpyrifos ou du chlorpyrifos-méthyl, ce qui est pointé comme une lacune dans les données (EFSA, 2019 c & d).

#### *Cancérogénicité et génotoxicité*

Aucune preuve d'un possible effet cancérigène n'a été trouvée lorsque le chlorpyrifos ou le chlorpyrifos-méthyl a été administré à des rats ou des souris (EFSA, 2019 c & d).

Lors de la Peer Review de l'UE précédant la déclaration de l'EFSA (EFSA, 2019c), il a été déterminé que, sur la base de la majorité des études GLP ('Good Laboratory Practices') de génotoxicité réglementaires présentées par le demandeur, le chlorpyrifos ne devait pas être classé comme génotoxique. Cependant, la littérature scientifique présente un certain nombre d'études (qui ont été jugées acceptables en dépit de certaines restrictions) qui contredisaient les études GLP (**annexe 3**). Sur la base des informations disponibles, l'EFSA a conclu qu'un éventuel potentiel génotoxique du chlorpyrifos ne peut être exclu. L'EFSA remarque ici qu'il a été signalé que d'autres composés organophosphorés pouvaient induire des lésions à l'ADN (EFSA, 2019c).

Les données disponibles sur la génotoxicité potentielle du chlorpyrifos-méthyl n'ont montré aucun motif immédiat de préoccupation (EFSA, 2019c). Les données dans la littérature sont cependant très limitées.

Étant donné que les différences en terme de structure chimique entre le chlorpyrifos et le chlorpyrifos-méthyl (présence d'un groupe éthyle plutôt que d'un groupe méthyle) ne peuvent pas justifier une éventuelle différence de potentiel génotoxique entre les deux molécules, il est recommandé d'appliquer, à titre de précaution, les mêmes conclusions pour le chlorpyrifos-méthyl que pour le chlorpyrifos, à savoir qu'il existe une incertitude quant au potentiel génotoxique (EFSA, 2019d). La petite différence structurelle entre les deux molécules peut toutefois contribuer aux différences quantitatives dans l'effet inhibiteur de l'AChE (et probablement aussi d'autres hydrolases à sérine) (EFSA, 2019d).

#### 4.5.2. Évaluation des risques

En raison des incertitudes sur le potentiel génotoxique du chlorpyrifos et du chlorpyrifos-méthyl, il n'est pas possible d'établir des valeurs indicatives pour la santé et le risque doit être évalué à l'aide de l'approche MOE.

Le point limite le plus critique (et plus solidement démontré) pour le chlorpyrifos est la neurotoxicité développementale (**annexe 3**) pour laquelle une LOAEL de 0,3 mg/kg pc par jour a été rapportée. Compte tenu des similitudes structurelles entre le chlorpyrifos et le chlorpyrifos-méthyl, les données de toxicité relatives au chlorpyrifos peuvent être utilisées pour combler les lacunes des données sur le chlorpyrifos-méthyl (EFSA, 2019d ; EPA, 2004). Étant donné que le chlorpyrifos-méthyl est supposé moins toxique que le chlorpyrifos sur la base d'une comparaison des niveaux d'inhibition de l'AChE dans des études existantes (EFSA, 2019d ; EPA, 2004), il est suggéré de ne pas prendre en compte de facteur d'incertitude supplémentaire pour le 'read-across' et d'utiliser pour l'estimation du risque du chlorpyrifos-méthyl la même approche que pour le chlorpyrifos.

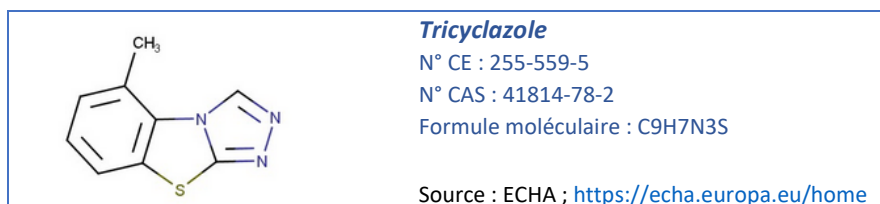
L'application d'un facteur d'incertitude de 3, parce qu'une LOAEL et non une NOAEL est considérée comme point de référence (voir également 4.2.2), donne le même résultat pour l'évaluation des risques que si l'on prenait comme point de référence la NOAEL la plus faible, à savoir 0,1 mg/kg pc par jour, pour l'inhibition de l'activité AChE des globules rouges (Tableau 2).

**Tableau 2. Aperçu des approches possibles pour la caractérisation des dangers et l'évaluation des risques du chlorpyrifos et du chlorpyrifos-méthyl**

<u>LOAEL = 0,3 mg/kg pc par jour</u> exposition	MOE = 30.000	
----->	----->	→ Peu préoccupant pour la santé publique
<u>NOAEL = 0,1 mg / kg pc par jour</u> exposition	MOE = 10.000	

#### 4.6. Tricyclazole

Le tricyclazole (5-méthyl-1,2,4-triazolo[3,4-b]benzo-1,3-thiazole) est un fongicide utilisé sur le riz. L'utilisation du tricyclazole n'est pas autorisée dans l'UE (EFSA, 2015).



##### 4.6.1. Toxicité

Dans ce qui suit, il est fait référence à deux documents de l'EFSA : un avis scientifique fondé sur une première évaluation des risques réalisée par un État membre sur la base des informations fournies par le secteur (EFSA, 2013) et des conclusions tirées par l'EFSA, notamment sur la base de cet avis (EFSA, 2015).

##### *Toxicocinétique*

Le tricyclazole est largement et rapidement absorbé. L'absorption orale est estimée à plus de 90 %. Le tricyclazole ne présente aucun potentiel d'accumulation. L'excrétion se fait principalement par la bile et l'urine. Le tricyclazole est largement et rapidement métabolisé. La métabolisation est caractérisée par une conjugaison au glutathion, avec scission consécutive par  $\beta$ -lyase du thiol correspondant et conjugaison supplémentaire au glucuronide ou méthylation (EFSA, 2015).

##### *Toxicité aiguë et (sub)chronique*

La toxicité à court terme a été évaluée chez la souris et le chien dans des études de qualité acceptable. Une étude de 90 jours réalisée chez le rat était de moins bonne qualité et n'a été considérée par l'EFSA que pour soutenir l'évaluation. Le tricyclazole a montré un profil toxicologique cohérent chez toutes les espèces testées après administration orale répétée, le chien apparaissant comme l'espèce la plus sensible. Le principal organe cible de la toxicité est le foie. Une augmentation du poids des reins (chez le chien) et des ovaires (chez la souris) et des effets secondaires non spécifiques, tels qu'une diminution du poids corporel (chez le rat et le chien), ont également été observés. La NOAEL orale pertinente déterminée par les experts est de 15 mg/kg pc par jour et est basée sur une augmentation du poids

absolu et relatif du foie et des reins et d'une réduction de la prise de poids dans une étude de 1 an chez des chiens (EFSA, 2015).

La toxicité à long terme (et la cancérogénicité, voir ci-dessous) du tricyclazole a été étudiée dans une étude sur le rat et une étude sur la souris. Le tricyclazole a montré le même profil toxicologique que dans les études à court terme, le foie étant l'organe cible. Des effets non spécifiques, tels qu'une diminution de la prise de poids, ont également été observés. En l'absence d'autres données, la plus faible dose testée de 4,2 mg/kg pc par jour chez le rat a été considérée comme la LOAEL (EFSA, 2015 & 2013). Chez la souris, la NOAEL est de 6,67 mg/kg pc par jour (EFSA, 2015).

La toxicité pour la reproduction comprend une étude de toxicité sur deux générations de rats et des études de toxicité développementale chez les rats et les lapins. Dans l'étude sur 2 générations, la NOAEL concernant la toxicité pour les parents et les descendants est de 7 mg/kg pc par jour et la NOAEL concernant les effets sur la reproduction est de 27,7 mg/kg pc par jour. Les valeurs NOAEL pertinentes pour la toxicité maternelle et développementale sont de 5 et 25 mg/kg pc par jour chez le rat et le lapin, respectivement (EFSA, 2015).

Aucun potentiel neurotoxique n'a été observé (EFSA, 2015).

#### *Cancérogénicité et génotoxicité*

Le potentiel cancérogène du tricyclazole a été étudié chez le rat et la souris. L'EFSA estime toutefois que les études disponibles ne permettent pas de tirer de conclusion claire sur le potentiel cancérogène chez le rat. Chez la souris, le tricyclazole n'a montré aucun potentiel cancérogène (EFSA, 2015 & 2013).

La série de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* nécessaires pour évaluer le potentiel génotoxique est incomplète. *In vitro*, le tricyclazole n'a pas induit de mutations génétiques dans le test d'Ames et dans les cellules CHO-K1-B4, tandis qu'une réponse positive claire a été observée dans les cellules de lymphomes de souris avec et sans activation métabolique. Un test de clastogénicité/aneugénicité *in vitro* n'était pas disponible, bien qu'il s'agisse d'une exigence en matière de données dans les dossiers pesticides. *In vivo*, le tricyclazole n'a pas induit de micronoyaux (MN) chez la souris et l'essai de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo* (UDS) a donné une réponse négative.

Selon l'État membre rapporteur (Italie), le tricyclazole n'est pas considéré comme un composé génotoxique. En revanche, l'EFSA considère qu'en raison de l'absence d'un essai de clastogénicité/aneugénicité *in vitro* et de l'absence de preuve d'exposition de la moelle osseuse dans l'essai du MN *in vivo*, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant le potentiel génotoxique du tricyclazole (EFSA, 2013). Aucun consensus n'a été obtenu concernant le potentiel génotoxique du tricyclazole (EFSA, 2015).

#### 4.6.2. Évaluation des risques

L'EFSA considère qu'il ne convient pas de fixer de valeur toxicologique indicative pour la santé sur la base des études actuellement disponibles car le potentiel génotoxique ne peut être complètement ignoré. En outre, l'EFSA a identifié des incertitudes concernant le potentiel cancérogène chez le rat où des tumeurs du foie ont été observées à partir de la plus faible dose testée (4,2 mg/kg pc par jour) (EFSA, 2015).

Néanmoins, l'évaluation initiale des risques indique que si le potentiel génotoxique du tricyclazole serait réfuté, l'EFSA proposerait une DJA de 0,0042 mg/kg pc par jour. Cette DJA a été établie sur la base de la LOAEL de 4,2 mg/kg pc par jour et d'un facteur d'incertitude de 1.000 (x 10 pour la variabilité

intra-espèces, x10 pour la variabilité inter-espèces et x10 parce que le point de référence est une LOAEL et non une NOAEL). Si le potentiel génotoxique du tricyclazole peut être réfuté, une ARfD de 0,05 mg/kg pc peut être envisagée. Cette ARfD est basée sur la NOAEL de 5 mg/kg pc par jour observée dans l'étude de toxicité développementale chez le rat et sur un facteur d'incertitude de 100 (EFSA, 2013). La dernière évaluation de l'EFSA (2015) n'incluait plus cette ARfD « conditionnelle ».

Tant qu'il y a incertitude sur le potentiel génotoxique du tricyclazole, il convient de suivre une approche conservatrice et d'évaluer le risque d'exposition à l'aide de l'approche MOE pour les substances génotoxiques. La LOAEL de 4,2 mg/kg pc par jour peut être considérée comme point de référence de la relation dose-réponse pour le calcul de la MOE. Comme il s'agit d'une LOAEL et non d'une BMDL ou d'une NOAEL, un facteur d'incertitude supplémentaire de 3 doit être pris en compte. Selon cette approche, si la MOE ou le rapport entre la LOAEL et l'exposition est supérieur à 30.000, on peut considérer que l'exposition est peu préoccupante.

## 5. Incertitudes

La caractérisation des dangers de l'antraquinone, du chlorpyrifos, du chlorpyrifos-méthyl, du diméthoate, de l'ométhoate et du tricyclazole s'accompagne d'un certain nombre d'incertitudes qui s'expliquent principalement par le fait qu'il s'agit de substances actives qui sont sur le marché depuis longtemps, de sorte que leurs dossiers d'évaluation en vue d'une nouvelle autorisation sur le marché européen n'étaient souvent pas complétés par les tests de toxicité qui sont exigés aujourd'hui.<sup>9</sup> Les études disponibles sont souvent des études plus anciennes qui ne sont pas conformes aux protocoles (les plus récents) pour déterminer un point de référence approprié.

En raison des insuffisances et des lacunes des (séries de) tests de toxicité disponibles, il n'est donc pas possible de donner une réponse définitive sur leur potentiel génotoxique (et cancérigène), les données de relation dose-réponse sont insuffisantes pour déterminer un point de référence et/ou la plus faible dose testée (LOAEL), c.-à-d. la dose la plus faible à laquelle un effet est encore observé, doit être prise comme point de référence. Ces incertitudes sont largement couvertes dans le présent avis par l'application de facteurs d'incertitude (cf. valeurs MOE).

En ce qui concerne la matrine, aucune information toxicologique (vérifiable) n'est disponible. La caractérisation des dangers a donc dû s'appuyer sur des outils toxicologiques *in silico* et sur l'approche TTC, avec les incertitudes inhérentes mais aussi le conservatisme nécessaire.

## 6. Conclusions

Sur la base des informations disponibles, le Comité est parvenu à la conclusion suivante sur la caractérisation des dangers de l'antraquinone, du chlorpyrifos, du chlorpyrifos-méthyl, du diméthoate, de l'ométhoate, de la matrine et du tricyclazole, qui peut être utilisée pour évaluer le risque d'exposition à ces résidus :

---

<sup>9</sup> <https://www.efsa.europa.eu/fr/applications/pesticides/regulationsandguidance>

anthraquinone	LOAEL = 20 mg/kg pc par jour (cancérogénicité)	MOE = 30.000
diméthoate	NOAEL = 0,1 mg/kg pc par jour (neurotoxicité développementale)	MOE = 10.000
ométhoate	identique au diméthoate	
matrine	TTC = 0,0025 µg/kg pc par jour (génotoxicité)	
chlorpyrifos	LOAEL = 0,3 mg/kg pc par jour (neurotoxicité développementale)	MOE = 30.000
chlorpyrifos-méthyl	identique au chlorpyrifos	
tricyclazole	LOAEL = 4,2 mg/kg pc par jour (tumeurs du foie)	MOE = 30.000

Lorsque la marge entre le point de référence (NOAEL ou LOAEL) et l'exposition est supérieure à la MOE, ou lorsque l'exposition est inférieure à la TTC, on peut considérer que l'exposition est peu préoccupante pour la santé publique.

Ces points limites toxicologiques sont associés à des incertitudes dues à diverses lacunes dans les données et les études toxicologiques disponibles. Ces incertitudes sont compensées en adoptant une approche suffisamment conservatrice. Il est évident que le choix des points limites devra être révisé si de nouvelles informations sur les effets nocifs de ces substances deviennent disponibles.

Enfin, il convient de noter que l'évaluation des risques des pesticides dont la teneur dans un produit dépasse la LMR est par défaut basée sur une estimation de l'exposition aiguë (PSTI). Les approches proposées pour les substances discutées dans le présent avis sont basées sur un éventuel potentiel cancérigène et/ou génotoxique de ces substances ou sur l'approche TTC. Les effets cancérigènes et génotoxiques sont généralement associés à une exposition à long terme (chronique) et l'approche TTC suppose également une exposition à long terme. Par conséquent, une prudence ou une sécurité supplémentaire est intégrée dans l'évaluation des risques en considérant une exposition aiguë plutôt que chronique.

Pour le Comité scientifique,

Dr. Lieve Herman (Sé.)  
Présidente  
Le 30/03/2021

## Références

Anses (2011). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux origines et risques sanitaires liés à la présence d'antraquinone dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2010-SA-0184 « Anthraquinone ».

<https://www.anses.fr/en/system/files/EAUX2010sa0184Ra.pdf>

BfR (2013). BfR removes anthraquinone from its list of recommendations for food packaging. BfR opinion No. 005/2013. <https://www.bfr.bund.de/cm/349/bfr-removes-anthraquinone-from-its-list-of-recommandations-for-food-packaging.pdf>

Butterworth, B.E., Mathre, O.B., & Ballinger, K. (2001). The preparation of anthraquinone used in the National Toxicology Program cancer bioassay was contaminated with the mutagen 9-nitroanthracene. *Mutagenesis*, 16(2), 169-77. <http://mutage.oxfordjournals.org/content/16/2/169.long>.

Dodd, D.E., Layko, D.K., Cantwell, K.E., Willson, G.A., & Thomas, R.S. (2013). Subchronic Toxicity Evaluation of Anthraquinone in Fischer 344 Rats. *Int. J. Toxicol.* 32(5), 358-367.

ECHA (2015). CLH Report. Proposal for Harmonized Classification and Labeling –Substances name: Anthraquinone; EC Number: 201-549-0;CAS Number: 84-65-1. Version number: 2.0; Date: January 2015. <https://echa.europa.eu/documents/10162/60be7d85-630f-438d-3926-45e66b019a00>

ECHA (2020). Draft proposal for listing chlorpyrifos in Annex A to the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. October, 2020. <https://echa.europa.eu/documents/10162/bb4342c2-64f1-d184-e8d8-334f02842f9b>

EFSA (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *The EFSA Journal* 282, 1-31.

EFSA (2012a). Scientific Opinion. Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. *EFSA Journal* 10(3):2578.

EFSA (2012b). Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for anthraquinone according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. *EFSA Journal* 10(6):2761. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2761>

EFSA (2013). Reasoned opinion on the modification of the existing MRL for tricyclazole in rice. *EFSA Journal* 11(4):3198. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3198>

EFSA (2015). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tricyclazole. *EFSA Journal* 13(2):4032. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4032>

EFSA (2017). Scientific Committee - Update: Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 15(1):4658. doi:10.2903/j.efsa.2017.4658

EFSA (2018). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethoate. *EFSA Journal* 16(10). <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2018.5454>

EFSA (2019a). Technical report: Risk evaluation of chemical contaminants in food in the context of RASFF notifications: Rapid Assessment of Contaminant Exposure tool (RACE). *EFSA Supporting publication* 2019:EN-1625. <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1625>

EFSA (2019b). Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal* 17(6):5708. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>

EFSA (2019c). Statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos. *EFSA Journal* 17(8):5809. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5809>

EFSA. (2019d). Updated statement on the available outcomes of the human health assessment in the context of the pesticides peer review of the active substance chlorpyrifos-methyl. *EFSA Journal* 17(11):5908. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5908>

EPA (2004). Federal Register, Vol. 69, No. 129, Wednesday, July 7, 2004. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2004-07-07/pdf/04-15209.pdf>

IARC (2013). Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans – Volume 101.

Li, Z., Zheng, L., Shi, J., Zhang, G., Lu, L., Zhu, L., Zhang, J., & Liu, Z. (2015). Toxic markers of matrine determined using <sup>1</sup>H-NMR-based metabolomics in cultured cells *in vitro* and rats *in vivo*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2015, Article ID 598412, <https://doi.org/10.1155/2015/598412>

Liu, J., Zhao, Y., Xia, J., & Qiu, M. (2020). Matrine induces toxicity in mouse liver cells through an ROS-dependent mechanism. ROS in matrine-induced mice liver toxicity. *Research in Veterinary Science*. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.07.006>

Lu, Z.-G., Li, M.-H., Wang, J.-S., Wie D.-D., Liu Q.-W., & Kong, L.-Y. (2014). Developmental toxicity and neurotoxicity of two marine-type alkaloids, matrine and sophocarpine, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae. *Reproductive Toxicology* 47, 33-41.

Luo, T., Zou, Q.-x., He, Y.-q., Wang, H.-f., Wang, T., Liu, M., Chen, Y., & Wang B. (2016). Matrine comprises mouse sperm functions by a [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-related mechanisms. *Reproductive Toxicology* 60, 69-75.

NTP - National Toxicology Program (2005). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of anthraquinone (CAS NO 84-65-1) in F344IN rats and B6C3F1 Mice (feed studies) NTP TR494. National Toxicology Program technical report series(494): 1-358. NIH Publication No. 05-3953. [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr494.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr494.pdf)

SciCom (2016). Avis 03-2016: Origine de l'antraquinone et du biphenyl dans les aliments séchés pour animaux. <https://www.favv-afscab.be/comitescientifique/avis/>

SciCom (2019). Avis 15-2019: Utilisation de l'approche de la 'margin of exposure' (MOE) pour dériver des limites d'action basées sur le risque pour des cancérogènes involontairement présents dans l'alimentation. <https://www.favv-afscab.be/comitescientifique/avis/>

TNO (2011). Statement - Evaluation of the possible health relevance as a consequence of the presence of anthraquinone in wheat fibre used in ingredients for consumer food products. 1 July 2011, ref. AR 11-0694/SYE-brm

## Présentation du Comité scientifique institué auprès de l'AFSCA

Le Comité scientifique (SciCom) est un organe consultatif institué auprès de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA) qui rend des **avis scientifiques indépendants** en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre compétent pour la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu administrativement et scientifiquement par la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques de l'Agence alimentaire.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans les domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ceux-ci doivent être en mesure de travailler indépendamment et impartialement. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique qui est pris en consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes sur le sujet.

Les avis du Comité scientifique peuvent contenir des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties concernées. Le suivi des recommandations pour la politique est la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions relatives à un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique : [Secretariat.SciCom@afsca.be](mailto:Secretariat.SciCom@afsca.be)

## Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants :

*Jusqu'au 24 janvier 2021 :*

S. Bertrand <sup>1</sup>, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau <sup>2</sup>

<sup>1</sup> membre jusqu'en mars 2018 ; <sup>2</sup> membre jusqu'en juin 2018

*A partir du 25 janvier 2021:*

A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, J. Dewulf, L. De Zutter, A. Geeraerd, N. Gillard, L. Herman, K. Houf, N. Korsak, L. Maes, M. Mori, A. Rajkovic, N. Roosens, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, K. Van Hoorde, Y. Vandenplas, F. Verheggen, S. Vlaeminck

## Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé.



## Remerciements

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis et les deux deep readers (L. Maes en N. Gillard).

## Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé de :

Membres du Comité scientifique :	P. Spanoghe (rapporteur), B. De Meulenaer, P. Delahaut, M.-L. Scippo
Expert externe :	P. Castelain (Sciensano), P. Hoet (KULeuven), C. Vleminckx (Sciensano)
Gestionnaire du dossier :	W. Claeys

Les activités du groupe de travail ont été suivies par le membre de l'administration suivant (comme observateur): J.-F. Schmit (DG Politique de Contrôle, AFSCA)

## Cadre juridique

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;  
Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire ;  
Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 8 juin 2017.

## Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données deviennent disponibles après la publication de cette version.