

Maisons-Alfort, le 23 juin 2005

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'évaluation du risque pour la santé humaine lié à la présence de deux substances chimiques (TBP et TBA) dans des pommes de différentes variétés en provenance du Chili

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 juin 2005 (dossier reçu 7 juin) par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation du risque pour la santé humaine lié à la présence de deux substances chimiques (TBP et TBA) dans des pommes de différentes variétés en provenance du Chili.

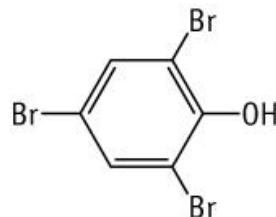
Contexte

Le tribromophénol (TBP) est un fongicide autorisé au Chili pour le traitement du bois. Cette substance n'est pas autorisée en Europe¹, ni au titre des produits phytopharmaceutiques (Directive 91/414/CEE), ni des biocides. Le tribromoanisole (TBA) est un métabolite du TBP. Les palettes de transport traitées au TBP seraient à l'origine de la contamination des pommes lors de leur transport.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé "Résidus et contaminants chimiques et physiques" réuni le 22 juin 2005, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

Données relatives aux propriétés physico-chimiques du TBP

2,4,6 Tribromophenol (CAS n° 118-79-6)



Considérant que le TBP est soluble dans l'eau à 70 mg/L mais que son coefficient de partage octanol/eau est de 4,3 indiquant son caractère lipophile, que sa pression de vapeur est de 0,007 Pa à 25 °C, qu'il se photolyse en 4,6 heures sans qu'on en connaisse les produits et qu'il est peu biodégradable ;

Données relatives aux propriétés toxicologiques du TBP

Considérant qu'une étude d'absorption, distribution et élimination réalisée chez le rat par voie orale avec des doses comprises entre 4 et 5 mg/kg p.c montre que la demi-vie dans le sang et dans les tissus (foie, rein et poumon) est d'environ 2 heures, et que l'élimination est essentiellement urinaire (50 à 90 %) ;

¹ Dans le cadre de la ré-évaluation des substances existantes (Règlement n° 733/93/CEE), l'ensemble des informations disponibles sur le TBP a été recensé dans la base européenne IUCLID.

Considérant qu'aucune donnée n'est disponible sur le métabolisme mais qu'étant donné les connaissances sur ce type de molécule, on peut supposer la formation de métabolites conjugués avec formation de dérivés intermédiaires quinoniques et/ou bromométhoxyphénoliques ;

Considérant que les études de toxicité aiguë, rapportant des DL50² par voie orale chez le rat, comprises entre 1905 et 5012 mg/kg, des CL50³ par inhalation chez le rat (4 heures), comprises entre 1,63 et 50 mg/L et des DL50 par voie cutanée chez le lapin, comprises entre 2000 et 8000 mg/kg, montrent que le TBP est peu toxique en administration aiguë ;

Considérant qu'aucune étude de toxicité à dose répétée par voie orale n'est disponible ;

Considérant que le potentiel génotoxique du TBP a été étudié *in vitro* au travers d'un test de Ames, d'un test sur lymphome de souris (locus tk) et d'un test d'aberrations chromosomiques (avec et sans activation métabolique pour chaque test) qui s'avèrent négatifs, et *in vivo* au travers du test du micronoyau sur souris (75 à 300 mg/kg en intrapéritonéal), également négatif ;

Considérant qu'aucune étude de cancérogénèse⁴ n'est disponible ;

Considérant que trois études visant à évaluer les effets sur la reproduction et le développement du TBP apportent les éléments suivants :

- une étude pilote, réalisée chez le rat femelle par gavage avec des doses comprises entre 0 et 3000 mg de TBP /kg p.c./j administrées entre le 6^{ème} et le 15^{ème} jour de la gestation, montre qu'à la dose de 3000 mg/kg p.c./j, tous les animaux meurent un jour après l'administration, qu'à la dose de 1000 mg/kg p.c./j, on observe une réduction de gain de poids corporel entre le 6^{ème} et le 12^{ème} jour, une augmentation des pertes post-implantation et une réduction modérée du nombre de fœtus viables et qu'à 300 mg/kg p.c./j, on n'observe pas d'effets sur les principaux paramètres de reproduction ;
- une 2^{ème} étude, dans laquelle des rats mâles recevaient des doses de TBP de 0, 100, 300 et 1000 mg/kg p.c./j et les femelles étaient traitées avec ces mêmes doses du 14^{ème} jour avant l'accouplement au 3^{ème} jour après la mise bas, permettrait d'identifier, pour cette étude, une dose sans effet observé (NOEL) de 100 mg/kg p.c./j ;
- une 3^{ème} étude, dans laquelle des rates étaient exposées entre le 1^{er} et le 20^{ème} jour de la gestation soit par inhalation à des doses comprises entre 0 et 1 mg/m³ ou par gavage à des doses de 0,2 ; 1,2 ; 2 et 11 mg/kg p.c./j, montre :
 - des modifications neurosensorielles dès 0,3 mg/m³,
 - la présence de méthémoglobine à 11 mg/kg p.c./j lors de l'administration par gavage et non par inhalation,
 - une élévation de l'urée sanguine à partir de 2 mg/kg p.c./j,
 - une perte post implantation à partir de 0,3 mg/m³ et 2 mg/kg p.c./j,
 - une réduction du poids des fœtus à partir de 0,1 mg/m³ et de 2 mg/kg p.c./j,
 - un retard d'ossification et des anomalies viscérales (sans précision) à partir de 0,1 mg/m³ ;
 - la présence d'hématomes sur le fœtus et un retard d'éruption d'incisives chez le nouveau-né à partir de 2 mg/kg p.c./j ;
 et qu'aucun effet n'étant rapporté à la dose de 1,2 mg/kg p.c./j, cette dose pourrait être considérée, pour cette étude, comme la dose sans effet néfaste observé (NOAEL) ;

Considérant cependant que :

- les résultats sont à prendre avec une grande prudence (études anciennes et non BPL, manque de détails, nombre d'animaux par groupe non précisé, pour la plupart sur une seule espèce) ;

² DL50 : dose létale 50

³ CL50 : concentration létale 50

⁴ Il convient de noter que le trichlorophénol (les bromes du TBP sont remplacés par des chlores) est mutagène dans le test de Ames et sur lymphome de souris et qu'il induit des lymphomes et des leucémies chez le rat F344 et des adénomes hépatiques chez la souris B6C3F1 (NCI, 1979).

- dans les études par inhalation, les conditions d'exposition de l'animal ne permettent pas de connaître avec certitude la quantité qui a réellement pénétré ;
- il n'existe pas d'études à dose répétée par voie orale à l'exception de l'étude combinée, qui porte sur des paramètres de reproduction et n'inclut pas d'examen histologiques de l'ensemble des organes, et de l'étude de 3 semaines par inhalation qui ne comporte pas de déterminations histologiques ;
- les études par inhalation indiquent des NOAEL inexploitable en l'absence de données d'exposition plasmatique des animaux et les NOAEL obtenues par gavage sont peu fiables ;

Considérant que le TBP peut, dans certains cas, être transformé par action enzymatique ou de microorganismes par méthylation en tribromoanisole (TBA), que la présence de TBA ainsi que celle de molécules voisines (trichlorophénol) confère une saveur désagréable à goût de moisi, de terre ou de bouchon (vin) et que le seuil de détection organoleptique est très bas de l'ordre de 4 ng/L ;

Considérant qu'aucune donnée toxicologique n'est disponible pour le TBA ;

Dose de référence toxicologique (estimée dans le cadre de cette saisine)

Considérant que la NOEL de 100 mg/kg p.c./j, jugée non fiable, ne paraît pas pouvoir être retenue ;

Considérant que l'étude mixte par inhalation/gavage semblerait montrer que, sur des critères limités à ceux observés dans le cadre d'une étude de reproduction, une NOAEL de **1,2 mg/kg p.c./j** pourrait être définie avec beaucoup de réserves et qu'en appliquant *a minima* un facteur de sécurité de **500** pour tenir compte des incertitudes relatives à cette étude, une dose de référence toxicologique de **2,4 µg/kg p.c./j pourrait être retenue** pour procéder à l'évaluation du risque **dans le cadre de cette saisine** ;

Approche de l'exposition

Considérant que cette dose de référence toxicologique estimée est issue d'une étude à court terme, l'approche de l'exposition choisie prend en compte uniquement les forts consommateurs ;

Considérant que les résultats des 4 analyses fournis montrent que le TBP est présent à la concentration de 0,25 à 2,2 mg/kg de pomme et que le TBA est présent à la concentration de 0,04 à 0,45 mg/kg de pomme⁵ ;

Considérant qu'en se fondant sur les données de consommation de pommes (enquête INCA 1999) pour la population générale ou pour les seuls consommateurs adultes (15 ans et plus) et enfants (3-14 ans) et sur les données de contamination maximale qui prend en compte le TBP et le TBA, soit 2,65 mg/kg, l'exposition des forts consommateurs (P95) de ce lot de pommes contaminées serait toujours très supérieure à la dose de référence toxicologique estimée (tableau),

Tableau : Estimation de l'exposition au TBP et TBA des forts consommateurs (P95) pour la population générale enfants (3-14 ans) et adultes (15 ans et plus) et pour les seuls consommateurs de pomme

	Exposition population générale (µg/kg p.c./j)	Seuls consommateurs	Exposition seuls consommateurs (µg/kg p.c./j)
Enfants (3-14 ans) n=1018	7,9	42%	11,5
Adultes (15 et plus) n=1985	6,6	47%	9,9

⁵ A titre de comparaison, des concentrations en TBP ont déjà été observées dans des poissons gras jusqu'à 130 ng/g et dans du saumon du Pacifique jusqu'à 32 ng/g. Le TBA peut être également présent dans le vin stocké dans des fûts en bois jusqu'à 38 ng/L, un goût désagréable apparaissant à partir de 4 ng/L.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments considère qu'au regard des données toxicologiques disponibles et des niveaux d'exposition estimés, la sécurité sanitaire liée à la consommation de ce lot de pommes, fraîches ou transformées, contaminées par du tribromophénol et tribromoanisole ne peut pas être garantie.

Martin Hirsch