



Principes d'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire

Pr D Parent-Massin

Laboratoire de Toxicologie Alimentaire et Cellulaire

EA 3880

Université de Bretagne Occidentale



RISQUE



Le risque est la probabilité pour qu'un effet indésirable sur la santé survienne à la suite de l'absorption d'une denrée alimentaire présentant un danger.

Wal and Pascal (2000)



TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE



- Difficulté corrélation entre augmentation incidence d'une pathologie et exposition alimentaire à une molécule
- La sécurité du consommateur doit être assurée pour une consommation tous les jours pendant toute la vie.



TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE



- Aucun effet indésirable n'est toléré
- Absence d'expérimentation humaine
- Pas de toxicovigilance
- Deux catégories de contaminants :
 - Contaminants naturels
 - Substances ou denrées soumises à autorisation



TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE



Substances et denrées soumises à autorisation

- Additifs alimentaires
- Pesticides
- Médicaments vétérinaires
- etc...

Demande d'autorisation de
mise sur le marché

Dossier toxicologique très
fourni

Contaminants naturels

- Mycotoxines
- Phycotoxines
- Métaux lourds
- etc...

Aucune demande
d'autorisation

Aucun dossier toxicologique



TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE



- Les substances dites à seuil, non génotoxiques
- Les substances dites sans seuil génotoxiques et cancérogènes



TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE



- Les substances dites à seuil, non génotoxiques
- Les substances dites sans seuil génotoxiques et cancérogènes



EVALUATION DU RISQUE Toxicologie alimentaire



- 1- Identification des dangers
- 2- Caractérisation des dangers
- 3- Évaluation de l'exposition
- 4- Caractérisation du risque



EVALUATION DU RISQUE Toxicologie alimentaire



- 1- Identification des dangers : Effets toxiques
- 2- Caractérisation des dangers
- 3- Évaluation de l'exposition
- 4- Caractérisation du risque



EVALUATION DU RISQUE Toxicologie alimentaire



- 1- Identification des dangers : Effets toxiques
- 2- Caractérisation des dangers
- 3- Évaluation de l'exposition
- 4- Caractérisation du risque



CARACTERISATION DU DANGER



Etudes toxicologiques requises :

- Toxicité subchronique : 1/10 durée de vie
- Toxicité chronique : vie entière
- Cancérogenèse
- Etudes sur la reproduction
- Etudes de tératogenèse : gestation
chez plusieurs espèces de mammifères



CARACTERISATION DU DANGER

Le paramètre utilisé est la
Dose Journalière Acceptable (DJA)
ou tolérable (DJT)

DJA est la quantité d'une substance qu'un individu peut
ingérer tous les jours de sa vie sans courir de risque
pour sa santé.



CARACTERISATION DU DANGER

Substance soumise à autorisation



- DJA
 - DSE chez l'animal le plus sensible NOAEL
 - Facteurs de sécurité :
 - FS1 = 10 variation interspécifique
 - FS2 = 10 variation intra-spécifique
 - $DJA = DSE / 10 \times 10$ (mg ou μg / kg pc / jour)



CARACTERISATION DU DANGER

Substance soumise à autorisation

Facteurs de sécurité :

- FS1 = 10 variation interspécifique subdivisé
 - 4 : Toxicocinétique
 - 2,5 : Toxicodynamique
- FS2 = 10 variation intra-spécifique subdivisé
 - 3,2 : Toxicocinétique
 - 3,2 : Toxicodynamique



CARACTERISATION DU DANGER



- DJA temporaire
- DJA sans limite ou non spécifiée
- DJA fixée
- DJA non fixée :
 - Absence d'informations suffisantes
 - Aucun renseignement disponible
 - DJA est « supprimée » par insuffisance de données toxicologiques / complémentaires demandés.



Néotame

- FDA 2002 : DJA 0,3 mg/kg pc/j
 - Effet pertinent : troubles du comportement
 - DSE : 30 mg/kg pc/j rat 2 générations
 - FS : 10 x 10
- Afssa 2003 : 0,6 mg/kg pc/j
 - Effet pertinent : Augmentation des phosphatases alcalines
 - DSE : 60 mg/kg pc/j Chien 3 mois
 - FS : 10 x 10
- JECFA 2003 : DJA 2 mg/kg pc/j
 - Effet pertinent : Augmentation des phosphatases alcalines
 - DSE : 200 mg/kg pc/j Chien 2 ans
 - FS : 10 x 10



CARACTERISATION DU DANGER



Contaminants naturels

- DJT : Dose Journalière Tolérable
(TDI : Tolerable daily Intake)
- DHT : Dose hebdomadaire tolérable
- PDJT/PDHT : Dose Journalière (ou hebdomadaire)
Tolérable Provisoire (résultats insuffisants).



CARACTERISATION DU DANGER

Contaminants naturels



- DJT
 - DSE chez l'animal le plus sensible NOAEL
 - LOAEL : plus petite dose avec effet
 - Facteurs de sécurité :
 - FS1 = 10 variation interspécifique
 - FS2 = 10 variation intra-spécifique
 - FS3 = 2 à 10
- DJT =
 - $DSE / 10 \times 10$ (mg ou μg / kg pc / jour)
 - $LOAEL / 10 \times 10 \times 2 \text{ à } 10$



Caracterisation du Danger Trichothécènes DON



Etudes	Effets toxiques	DSE (mg/kg pc/j)
Souris 2 ans	↓Développement	0,1
Souris Immunotox	↑sensibilité aux infections	0,25
Souris Térato	Anomalies squelette foetus	0,5
Souris Repro	Mortalité postnatale	0,375
<i>Porc</i>		
<i>85-100 J</i>	<i>↓Développement</i>	<i>0,04</i>
<i>94-96 j</i>	<i>↓Développement +</i>	<i>0,06</i>
<i>Cont. Nat.</i>	<i>Effet sur le foie</i>	



Caracterisation du Danger Trichothécènes T-2



Etudes	Effets toxiques	DSE (mg/kg pc/j)
Souris 16 mois	Oedèmes pulmonaires	0,23
	Adénomes hépatocellulaires	0,23
	Hypoplasie pré-estomac	0,23 (LOAEL)
Rat 28 jours	Hypoplasie pré-estomac	0,5
Souris 15 jours	Atrophie thymus ↓ Lympho T&B	0,75 (LOAEL)
Porc 21 jours	↓ GB, Lympho, AC ↓ Taille thymus et rate	0,03 (LOAEL)
Souris 2 générations	Toxicité embryonnaire	0,45
Rat dose unique	Neurotoxicité	0,4
Singe 15 jours	↓ GB	0,1 (LOAEL)



Caracterisation du Danger Trichothécènes

- DON :
 - DSE : $100 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$
 - FS = 10×10
 - DJT = $1 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$
- T-2/HT-2
 - O DSE ; LOAEL = $30 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$
 - FS = $10 \times 10 \times 5$
 - DJT = $0,06 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$



CARACTERISATION du DANGER



- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JECFA
- Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues
(JMPR)
- SCF (UE)
- Afssa (France)
- FDA (USA)



EVALUATION DU RISQUE Toxicologie alimentaire



- 1- Identification des dangers : Effets toxiques
- 2- Caractérisation des dangers
- 3- Évaluation de l'exposition
- 4- Caractérisation du risque



EXPOSITION

- Méthode du Budget Danois
- Modèle déterministe
- Modèle probabiliste



EXPOSITION

- *Méthode du Budget Danois*
- *Modèle déterministe*
- *Modèle probabiliste*



EXPOSITION

- Méthode du Budget Danois
- **Modèle déterministe**
- Modèle probabiliste



Evaluation de l'exposition Contaminants naturels Méthode déterministe



- Evaluation de la consommation des denrées alimentaires concernées ($C = \text{kg} / \text{jour}$)
- Détection et dosage de contaminants dans les denrées alimentaires ($X = \mu\text{g} / \text{kg denrée}$)
- Exposition : $C \times X$, μg ou $\text{mg}/\text{kg pc}/\text{jour}$



EVALUATION DE L'EXPOSITION Consommation

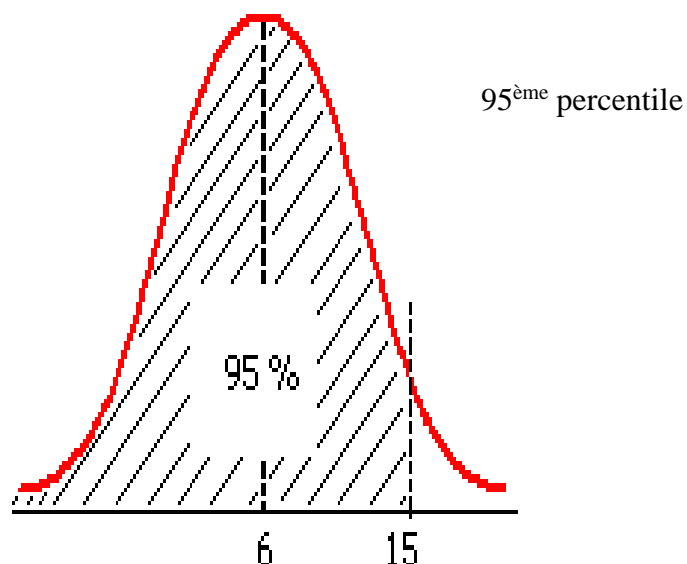


Figure 3 : Distribution de consommation

Moyenne des consommations

- 95^{ème} , 97,5^{ème} : forts consommateurs
 - Scénario du *pire cas*
 - Surconsommation
- 5 % ou 2,5 % des forts consommateurs ???

EVALUATION DE L'EXPOSITION

Méthode Déterministe



Apport Journalier Maximum Théorique

L'AJMT se calcule en faisant la somme des consommations individuelles journalières multipliées par les doses maximales retrouvées ou autorisées.

$$\Sigma (\text{Consommation journalière}_{\text{denrée}} \times \text{qtte}) / (\text{Poids Corporel})$$



EVALUATION DE L'EXPOSITION



Le calcul de l'AJMT selon la méthode déterministe est une évaluation très maximaliste, basée sur l'hypothèse que tous les aliments consommés présentent des teneurs maximales.



EXPOSITION

- Méthode du Budget Danois
- Modèle déterministe
- **Modèle probabiliste**



EVALUATION DE L'EXPOSITION



Approche Probabilistique

Prend en compte l'ensemble des possibilités quelque soit leur probabilité de survenue

Cette méthode évalue l'exposition

- Pour toute la population des faibles ou forts consommateurs
- Toutes les résultats analytiques disponibles
- 10 000 tirages @Risk



EVALUATION DU RISQUE Toxicologie alimentaire



- 1- Identification des dangers
- 2- Caractérisation des dangers
- 3- Évaluation de l'exposition
- 4- Caractérisation du risque



CARACTERISATION DU RISQUE

Toxicologie alimentaire



1- Exposition $>$ DJA/DJT pas de risque pour le consommateur

2- Exposition $>$ DJA/DJT

- Affine données d'exposition : Budget Danois
- Risque pour le consommateur

TRICHOOTHECENES

Exposition Humaine France 2004
Caractérisation du risque

DON

- Population Générale : ng/kg pc/j
 - Adulte : 281 - 571 (57 % DJT)
 - Enfants : 451 - 929 (93 % DJT)
- Population végétarienne adulte :
 - Ovolactovégétarien : 360 - 840 (84 % DJT)
 - Végétaliens : 410 - 960 (96 % DJT)



TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE



- Les substances dites à seuil, non génotoxiques
- Les substances dites sans seuil génotoxiques et cancérogènes



CARACTERISATION DU DANGER



Substance soumise à autorisation

Substance génotoxique

- DJA : jamais attribuée
- Substance jamais autorisée
- Pas bénéfique



CARACTERISATION DU DANGER

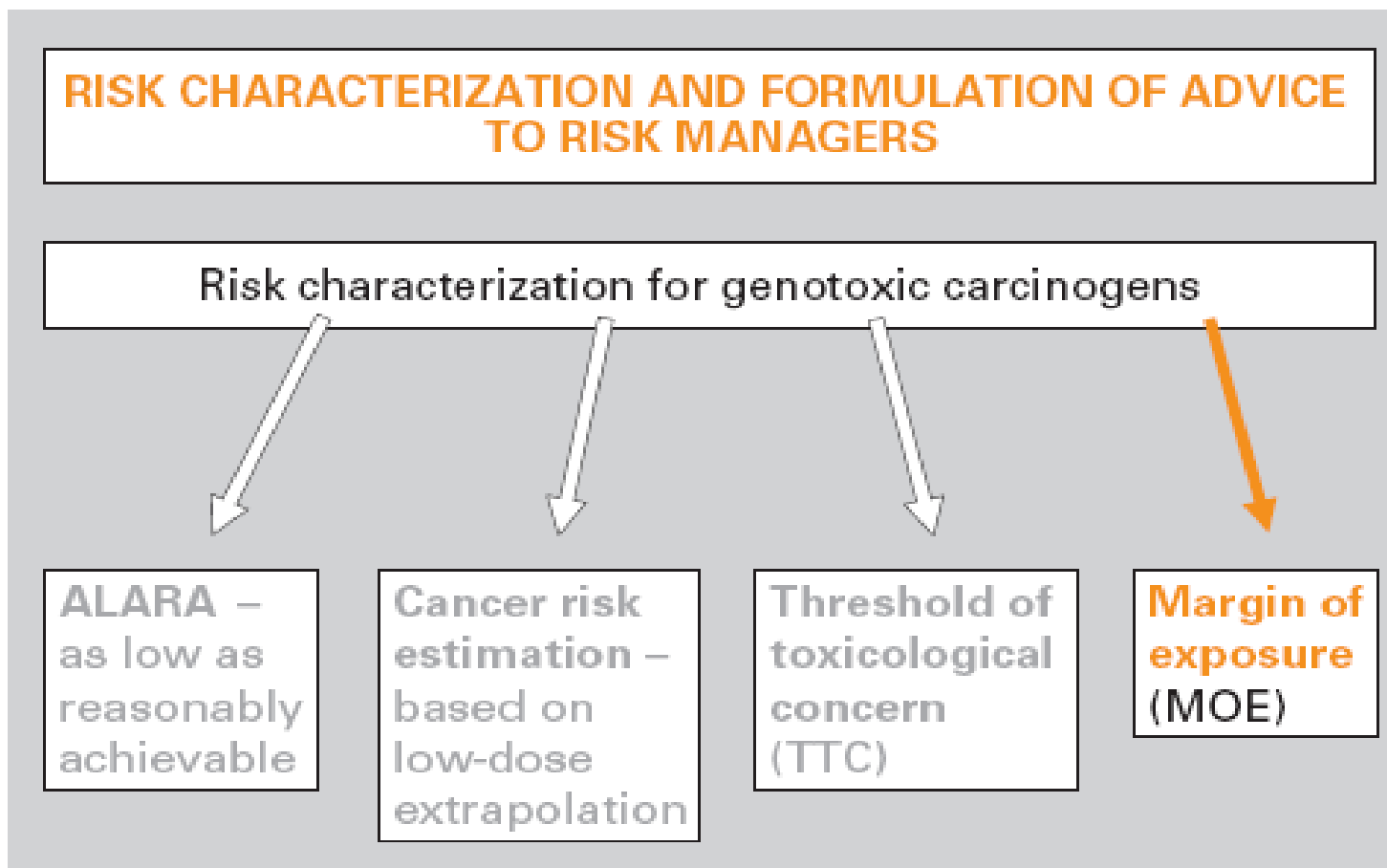
Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes

- DJT : Jamais attribuée
- Mais un contaminant naturel : présent dans les denrées alimentaires sans autorisation
- Comment caractériser le risque sans DJT ?



CARACTERISATION DU RISQUE

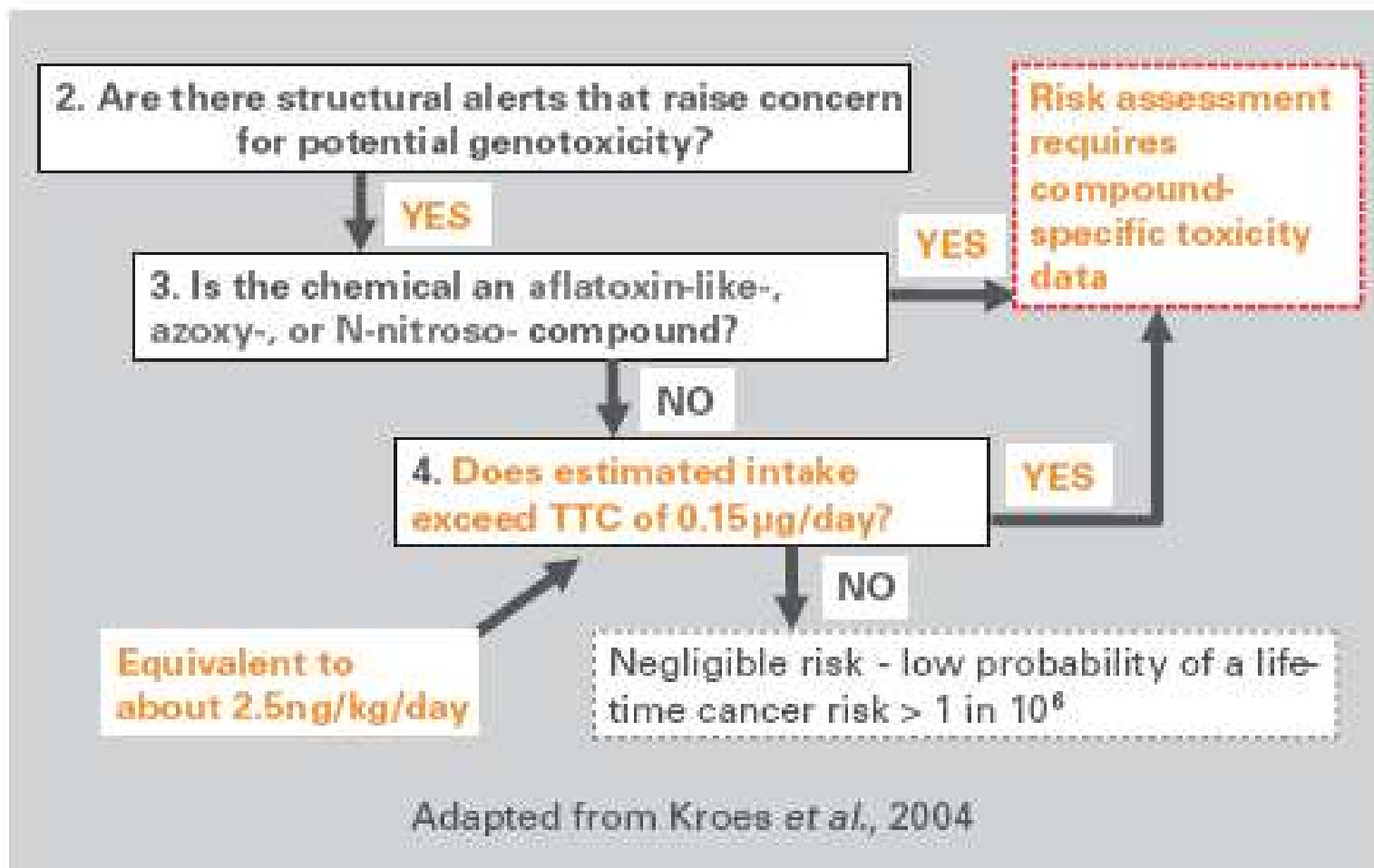
Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes





CARACTERISATION DU RISQUE

Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes





CARACTERISATION DU DANGER

Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes



Threshold/ seuil de toxicité

- Prérequis :
Données toxicologiques peu nombreuses
Structure chimique connue
Exposition connue, données de bonne qualité
- Si substance
génotoxique ou
structure d'alerte

Pas de risque pour le consommateur :

Exposition < à 0.15 µg/day (or 0.0025 µg/kg bw/day)



CARACTERISATION DU RISQUE

Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes



MARGIN OF EXPOSURE

MOE =
$$\frac{\text{intake giving a predetermined incidence of cancer}}{\text{human intake}}$$



CARACTERISATION DU RISQUE

Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes



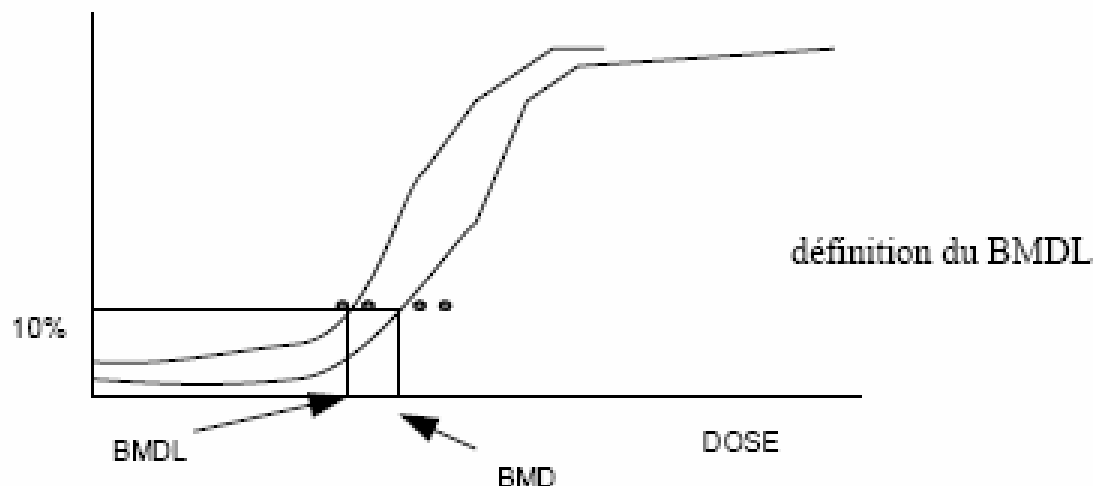
BENCH MARK DOSE

- Courbe effet dose pour chaque effet indésirable, apparition ou augmentation de tumeurs (6-8 doses)
- Effet indésirable choisi : Bench Mark Response, dose induisant effet choisi, Bench Mark Dose
- Problèmes :
 - Choix de la courbe d'ajustement
 - Choix du niveau d'augmentation de l'effet (5, 10, 20 %)



CARACTERISATION DU RISQUE

Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes



BMDL : BMD est déterminée en prenant en compte un intervalle de confiance de 95 % -
 $BMDL < BMD$



CARACTERISATION DU RISQUE

Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes



BMDL FOR ACRYLAMIDE (JECFA)

	<i>Range of BMD (mg/kg bw/d)</i>	<i>Range of BMDL (mg/kg bw/d)</i>	<i>Range of BMD (mg/kg bw/d)</i>	<i>Range of BMDL (mg/kg bw/d)</i>
Mammary tumours	0.48-0.57	0.30-0.46	1.4-1.5	0.89-1.1
Peri-testicular mesothelioma	0.97	0.63-0.97		
Thyroid follicular adenoma			0.88-1.2	0.63-0.93
CNS tumours of glial origin	1.9-2.0	1.3-1.6		

JECFA used the lowest end of range of BMDL in absence of evidence to the contrary



CARACTERISATION DU DANGER

Substance soumise à autorisation

MOE (EFSA)

- BMDL
- Exposition
- Facteurs : 10 000
 - F1 = 10 variation interspécifique
 - F2 = 10 variation intra-spécifique
 - F3 = 100 variabilité réparation ADN, contrôle du cycle cellulaire chez l'homme

Exposition < BMDL/10 000 pas de risque pour le consommateur



CARACTERISATION DU RISQUE

Cas des contaminants naturels
Génotoxiques et cancérigènes



MoE FOR CARCINOGENS IN FOOD - JECFA

<i>Carcinogen</i>	<i>MoE at average intake</i>	<i>MoE at high level intake</i>	<i>Conclusion</i>
Acrylamide	300	75	"may indicate a human health concern"
Ethylcarbamate exc. alcohol	20,000		"of low concern"
Ethylcarbamate inc. alcohol		3800	"of concern"
PAHs	25,000	10,000	"of low concern"

Supports interpretation of national food survey data and incidents



CARACTERISATION DU RISQUE

Cas des contaminants naturels Génotoxiques et cancérigènes



Carcinogène	T25 mg/kg bw/day	BMD10 mg/kg bw/day	Exposition ng/kg bw/day	MOE	
				T25	BMD10
Acrylamide	0.65	0.5 ^A	410 (males, NO) ^B	1600	1200
			420 (females, NO) ^B	1500	1200
			430 (US) ^B	1500	1200
Aflatoxin B ₁	0.91 x10 ⁻²	0.15 x10 ⁻²	2.81 (males, NL) ^B	330	53
			2.65 (females, NL) ^B	340	57
			0.25 (CH)	3600	600
			2.1 (CN)	430	71
Benzo(a)pyrene	2.4 ^C	2.1	10-15 (CH)	160000 - 240000	140000 - 210000
Diethylnitrosamine	0.17	0.03	14 (N-nitroso compounds: CH)	12000	2100
Ethyl carbamate	1.8	0.5	20 (food: CH)	90000	25000
			70 (+300 ml wine/day: CH)	26000	7100
			2000 (+60 ml brandy/day: CH)	900	250
PhIP	2	0.5	4.8-7.6 (US)	260000 - 420000	66000 - 100000

NO = Norway; US = United States, NL = The Netherlands, CH = Switzerland, CN = China

^Abased on model assuming a maximum response of 100% at high doses

^Bmean intakes, otherwise median

^Cnon-linear dose-response



CONCLUSION

Substances ou denrées
soumises à autorisation

Aspartame et leucémie 2005

Phtalates

OGM

Contaminants

Produits néoformés

Coumarine dans cannelle

Phycotoxines

