ACADÉMIE d'AGRICULTURE de FRANCE

Encyclopédie : *Question sur…*

Danger et risque en toxicologie alimentaire

Fiche *QUESTIONS SUR…* n° 08.07.Q02 | **mars 2023**

Mots clés : danger, exposition, risque, effet toxique, DJA, consommateur, substance, alimentation

Le danger n'est pas synonyme de risque : ces deux notions doivent être clairement distinguées. Prenons un exemple simple pour illustrer leur différence : le danger, c'est de tomber d'une falaise ; le risque est maximum si on est juste au bord de la falaise, il est nul si on en est à un kilomètre…

En toxicologie alimentaire, le danger est la propriété qu'a une substance, contenue dans un aliment, de présenter un effet toxique potentiel.

Le risque est la probabilité d'être exposé à une substance dangereuse, *via* la consommation d'un aliment qui la contient à une dose suffisamment élevée pour être toxique.

Pour évaluer le risque d'une substance, il faut donc pouvoir disposer des informations sur les dangers qu'elle présente, et sur le niveau d'exposition du consommateur à cette substance.

L'analyse du risque

L'analyse du risque se subdivise en l'évaluation du risque, la gestion du risque, et la communication sur le risque ; elles sont indépendantes les unes des autres.

L'évaluation du risque consiste à évaluer la probabilité qu'un effet indésirable survienne dans une population après exposition au danger, ainsi qu'à évaluer sa sévérité. Il est alors nécessaire :

- d'identifier le danger, c'est-à-dire l'effet toxique potentiel de la substance ;
- de le caractériser en identifiant les doses toxiques et surtout les doses non toxiques ;
- d'estimer le niveau d'exposition du consommateur à la substance, *via* l'alimentation (source principale), mais également par contact avec d'autres sources éventuelles, en prenant toujours en compte les expositions les plus élevées ;
- d'établir la relation entre la dose d'exposition humaine et celle considérée comme non toxique pour l'homme.

Réalisée par des comités d'experts indépendants au sein des agences de sécurité sanitaire des aliments, l'évaluation est communiquée aux gestionnaires du risque qui prennent alors les décisions.

La gestion du risque consiste à prendre les décisions d'autorisations ou non de mise sur le marché, de fixer les limites d'utilisation en cas d'autorisation, enfin de prévoir les mesures d'accompagnement et de contrôle nécessaires en arbitrant les choix possibles. Elle relève de la responsabilité des ministres concernés en France (agriculture et alimentation principalement), et de la Commission européenne dans l'UE.

La communication sur le risque consiste en des échanges d'informations et d'opinions sur les risques, entre les évaluateurs du risque, les gestionnaires du risque, les consommateurs, les industriels et toutes autres parties intéressées.

Principes et contraintes régissant l'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire

Pour évaluer le risque induit par la consommation d'une substance, on considère que le consommateur y sera exposé tous les jours de sa vie. Aucun effet indésirable n'est toléré, contrairement aux médicaments.

Pour des raisons éthiques, l'expérimentation humaine n'est pas autorisée. Les études toxicologiques doivent couvrir tous les effets toxiques potentiels et être réalisées sur des modèles expérimentaux, *in vitro* et *in vivo*, sur des animaux de laboratoire. L'extrapolation des données d'innocuité ou de toxicité à l'homme nécessite l'utilisation de facteurs de sécurité, en se plaçant toujours dans le pire cas.

Processus d'évaluation du risque toxicologique

Les substances introduites intentionnellement dans un aliment sont soumises à autorisation par les gestionnaires du risque. Celle-ci est l'objet d'une évaluation du risque toxicologique, menée en 4 étapes :

1 - L'identification du danger consiste à déterminer les effets toxiques potentiellement induits par la substance considérée. Dans le cas des substances soumises à autorisation, on recherche principalement des structures chimiques d'alerte, comme la présence de groupes chimiques à risque. Il est possible d'envisager une approche à l'aide de logiciels, appropriés et validés, de *relation quantitative structure-activité* (QSAR).

2 - La caractérisation du danger permet d'identifier les doses induisant les effets toxiques et, surtout, les doses sans effet toxique ; cette étape permet de définir une valeur toxicologique de référence, nommée *dose journalière acceptable* (DJA), à partir d'études toxicologiques réalisées *in vitro* et *in vivo* sur des animaux de laboratoire. Ces études doivent obligatoirement être réalisées dans des centres de toxicologie expérimentale accrédités et régulièrement inspectés (en France par le Cofrac), selon les règlements des bonnes pratiques de laboratoire, et selon des protocoles expérimentaux stricts, reconnus sur le plan international et publiés par l'OCDE ; elles doivent être transmises *in extenso* (protocoles et résultats) aux agences de sécurité sanitaire. Ces études toxicologiques sont de plusieurs types :

- Études de toxicité subchronique, dont la durée porte sur un dixième de durée de vie de l'animal, soit 90 jours chez les rongeurs.
- Études de toxicité chronique, portant sur la durée de vie entière de l'animal. Cependant, afin d'éviter des confusions et des erreurs dues à des différences de métabolisme et aux pathologies spontanées liées à l'âge, ces études sont limitées dans le temps : 2 ans chez le rat et 18 mois chez la souris.
- Études de génotoxicité pour détecter l'induction de lésions de l'ADN (effet génotoxique) pouvant conduire à l'apparition de mutations, puis de tumeurs cancéreuses. Ces études sont tout d'abord réalisées *in vitro*, puis *in vivo* si les tests *in vitro* sont positifs. En cas de démonstration d'un effet génotoxique *in vivo*, les agences d'évaluation considèrent que la substance fait courir des risques aux consommateurs ; elle ne bénéficie alors pas de l'attribution d'une DJA et n'est pas autorisées, sauf si l'on peut démontrer qu'il existe une dose seuil sans effet génotoxique.
- Études de cancérogenèse, qui consistent à suivre l'apparition de tumeurs chez des animaux exposés pendant 24 mois.
- Études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction, qui doivent être réalisées sur plusieurs générations en vue d'identifier un éventuel effet toxique, tel que l'induction d'une hypofertilité ou d'une stérilité, ou des effets toxiques sur la mère et/ou sur le fœtus pendant la gestation, sur la mise-bas ou la lactation, ou encore des effets sur la survie et le comportement post-natal. Les animaux sont exposés à la substance avant et après copulation.
- Études sur le développement embryonnaire, menées sur des femelles en gestation, afin de détecter toute malformation chez les petits (effet tératogène), ou autres effets délétères (fœtotoxicité) après exposition lors de la gestation.

Il n'existe pas, à ce jour, de méthode fiable et sûre permettant de mettre en évidence un risque d'allergie par voie orale (ou alimentaire) chez les animaux, dont les résultats seraient transposables à l'homme ; c'est donc par des méthodes indirectes qu'un éventuel effet allergène est recherché.

Toutes ces études doivent être menées par voie orale (*via* l'alimentation ou la boisson) sur un nombre suffisant d'animaux des deux sexes, dont le poids et l'origine sont connus et homogènes. Toute anomalie, significative observée chez les animaux traités et non observée chez les témoins – qu'il s'agisse du comportement des animaux, du bilan sanguin ou urinaire – ou constatée lors des examens histopathologiques lors de l'autopsie doit être signalée. En fonction des données, des études complémentaires sont réalisées afin d'affiner l'évaluation des effets toxiques : neurotoxicité, effets perturbateurs endocriniens, effets immunologiques. Une analyse de la transposabilité, chez l'humain, des effets observés chez l'animal peut également être réalisée. On détermine la *dose sans effet* (DSE ou, en anglais, *No Adverse Effect* = NOAEL), en identifiant dans chaque étude toxicologique requise, pour chaque sexe de chaque espèce, la plus forte dose qui n'a pas démontré d'effet toxique. Celle dont la valeur est la plus basse est retenue, considérant que l'effet, l'animal et le sexe concernés sont les plus protecteurs pour l'extrapolation à l'Homme.

La *dose journalière acceptable* (DJA) est la quantité qu'un individu peut consommer tous les jours de sa vie sans courir de risque ; elle est calculée à partir de la DSE, affectée de 2 facteurs de sécurité :

- Le premier, égal à 10, tient compte de la variabilité inter-espèces, et repose sur le postulat que l'Homme est 10 fois plus sensible que l'animal le plus sensible.
- Le second, également égal à 10, tient compte de la variabilité intra spécifique : la population humaine est hétérogène, alors que les lots des animaux utilisés sont très homogènes.

Reproduction autorisée sous réserve d'en citer la provenance

La DJA est donc égale à la DSE divisée par 100. Elle est exprimée en mg ou µg par kilogramme de poids corporel et par jour. Dans certains cas, un facteur de sécurité supérieur à 100 peut être utilisé si on connaît la plus grande susceptibilité de l'Homme à un effet toxique ou en cas d'un effet toxique particulier.

Les *valeurs toxicologiques de référence* (VTR), comme la DJA, ont été classiquement construites à partir de la DSE, selon une approche déterministe, correspondant à la dose maximale sans effet néfaste observé, choisie parmi les seules doses testées. Cependant, depuis quelques années, les agences d'évaluation du risque recommandent d'utiliser une nouvelle dose critique : la *benchmark dose* (BMD) ou *dose repère,* fondée sur une approche probabiliste ; la BMD est une dose produisant un effet non nul, correspondant à une modification du niveau de réponse par rapport à un groupe témoin. Une approche plus récente, dite du *"Mode d'action"* (*Mode of Action*, MoA) consiste à identifier le mode d'action toxique de la molécule considérée qui conduit à un effet indésirable, et de déterminer avec l'aide d'approches *in vitro* la dose ou concentration repère où ce mode d'action est actif. Avec l'aide d'approches d'extrapolations quantitatives *in vitro-in vivo*, la dose d'exposition par voie orale peut être déduite. La DJA est alors fixée comme indiqué ci-dessus sur la base d'une BMD considérée comme pertinente, en utilisant les mêmes facteurs de sécurité.

Dans certains cas, quand aucun effet toxique n'a été détecté dans l'ensemble de la batterie de tests, aucune DJA n'est fixée, les experts considérant que cette substance ne présente pas de risque au vu de l'absence totale d'effet toxique. Parfois la DJA s'applique à plusieurs substances de la même famille chimique : on parle alors de DJA de groupe.

Une DJA n'est jamais figée : elle est révisée régulièrement, à la demande des autorités de gestion du risque, ou en raison de la publication de nouvelles données. Ainsi les DJA de tous les additifs alimentaires autorisés en Europe en 2007 sont en cours de révisions, à la demande de la Commission européenne.

3 - L'évaluation de l'exposition du consommateur à des substances *via* l'alimentation, nécessite de disposer de deux types de données pour les denrées alimentaires concernées : la concentration de chaque substance présente, et les quantités consommées des substances alimentaires concernées.

Dans le cas des substances soumises à autorisation, la concentration est la dose autorisée (*limite maximale de résidus* pour les pesticides, *dose résiduelle* sur le produit fini pour les additifs). Pour la consommation, deux niveaux doivent être pris en compte : la moyenne des consommations de chaque denrée, et la consommation des forts consommateurs (95^{e} percentile) ; il faut aussi tenir compte de la consommation de groupes d'individus particuliers, comme les enfants. Les données les plus utilisées en France par l'*Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (Anses) sont celles issus des enquêtes de consommation. L'*Autorité européenne de sécurité des aliments* (Efsa) a réuni l'ensemble des données de consommation européenne disponibles pour constituer une base de données régulièrement actualisée, accessible *via* son site web.

L'exposition totale du consommateur est calculée en faisant la somme de l'exposition induite par la consommation de chaque denrée, calculée en multipliant la dose par la consommation de la denrée.

4 - La caractérisation du risque : l'exposition du consommateur, toutes autorisations confondues, est comparée à la DJA. Si l'exposition est inférieure à la DJA, la substance est considérée comme ne faisant pas courir de risque au consommateur et peut être autorisée aux doses demandées dans les denrées concernées. Dans le cas contraire, la substance évaluée sera considérée comme pouvant faire courir des risques aux consommateurs ; le gestionnaire du risque devra alors décider soit d'une diminution des doses autorisées, soit d'une diminution des autorisations d'usage de la substance, soit d'un refus ou un retrait d'autorisation.

Agences et organismes en charge de l'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire

L'évaluation des risques potentiels induits par des substances chimiques ajoutées aux aliments se fait au niveau national, européen et international, par des comités d'experts constitués de scientifiques possédant des compétences complémentaires ; nommés à titre personnel, ils ne doivent représenter ni les intérêts de groupes professionnels ni ceux de l'État. Pour des raisons de complémentarité des compétences, mais aussi d'impartialité, les expertises sont toujours collectives et non individuelles.

En France, c'est l'Anses qui est en charge de ces évaluations. Au sein de l'Union Européenne, et depuis 2003, c'est l'*European Food Safety Authority* (Efsa), aux États Unis, c'est la *Food and Drug Administration* (FDA), et, au niveau international, le *Joint Expert Committee on Food Additives* (JECFA), comité mixte

Reproduction autorisée sous réserve d'en citer la provenance

dépendant à la fois de la FAO et de l'OMS. Ces différents comités sont consultatifs et ne prennent donc pas de décisions, mais ils fournissent des avis aux gestionnaires du risque et aux décideurs politiques.

Dominique PARENT-MASSIN et Gérard PASCAL, membres de l'Académie d'Agriculture de France, et Daniel MARZIN, membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

Ce qu'il faut retenir :

Les substances ajoutées volontairement dans les aliments ne sont autorisées en France et dans la Communauté européenne qu'à la condition qu'elles ne fassent pas courir de risques aux consommateurs.

La cancérogénèse

La cancérogenèse est un phénomène multiphasique, multifactoriel et multi-factuel :

- Multiphasique, car identifié dans de nombreuses étapes habituellement regroupées en 4 phases intitulées :
  - Initiation,
  - Promotion,
  - Progression,
  - Invasion.
- Multifactoriel parce que les 4 phases sont induites par des facteurs différents :
  - facteurs de prédisposition individuelle, liés à la génétique de chaque sujet ;
  - agents physiques (rayonnement), chimiques ou biologiques pouvant induire la phase d'initiation ;
  - agents biologiques[1] et chimiques pouvant induire la phase de promotion ;
  - agents (moins bien connus)qui induisent les phases de progression et d'invasion ; parmi eux, on connait certains virus et vraisemblablement des agents chimiques.
- Muti-factuel parce que les événements cellulaires, lors de chacune des phases, sont différents.

Lors de la phase d'initiation, la cible cellulaire est l'ADN. Les dommages peuvent être des mutations, des cassures de l'ADN ou des anomalies de nombres de chromosomes ; on parle alors de génotoxicité qui conduit à des surexpressions de gènes (tels les proto-oncogènes) ou à l'altération de l'expression de gènes (tels les gènes suppresseurs de tumeurs). Contrairement au principe de Paracelse "*Sola dosis fecit venenum* (seule la dose fait le poison)", on considère que l'effet génotoxique est indépendant de la dose : une très petite dose d'un génotoxique souvent répétée, peut être aussi ou plus délétère qu'une dose unique. En conséquence, lors de l'évaluation du risque d'une substance introduite intentionnellement dans les aliments, si celle-ci est génotoxique *in vivo*, elle ne sera jamais autorisée. Les agents génotoxiques peuvent altérer l'ADN de cellules de tout l'organisme sans spécificité d'organe. Les cellules qui ont subi une modification de leur ADN ou de leurs chromosomes sont appelées cellules initiées.

La phase de promotion intervient obligatoirement après la phase d'initiation. Le laps de temps entre l'initiation et la promotion peut être long, jusqu'à plusieurs dizaines d'années. Cette phase peut être induite par des agents chimiques ou biologiques, elle n'aura de conséquence cancérogène que sur des cellules préalablement initiées. Contrairement aux agents génotoxiques, les promoteurs présentent généralement une spécificité d'organe et obéissent à la règle de Paracelse puisqu'il est possible d'identifier des doses sans effet cancérigène promoteur et des doses avec effet. Au cours de la phase de promotion, des fonctions cellulaires essentielles sont perturbées, induisant l'apparition de lésions pré-néoplasiques. On parle d'évènement épigénétique quand l'expression des gènes est modifiée sous l'action de l'environnement sans modification préalable de la structure de l'ADN.

La phase de progression concerne l'apparition de la tumeur cancéreuse. Caractérisée par une instabilité génomique, elle n'est pas induite par des agents chimiques, mais le rôle de virus dans certains types de cancer est évoqué.

La phase d'invasion consiste en l'apparition de métastases, dues à la migration de cellules cancéreuses de la tumeur primaire vers d'autres organes. Les deux dernières phases n'étant pas induite par des produits chimiques, elles ne relèvent pas de la toxicologie prédictive ou à *posteriori*.

Le rôle des toxicologues est de détecter et d'identifier des agents génotoxiques ou promoteurs.

Pour en savoir plus :

- *Efsa : https://www.efsa.europa.eu/fr*
- *Anses : https://www.anses.fr/fr*
- *FDA : https://www.fda.gov/*
- *JECFA : http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/*
- *OECD : https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecd-guidelines-testing-chemicals-related-documents.htm*

[1] On entend par agent biologique : des virus, des bactéries ou des parasites.

 Cette fiche est consultable sur le site internet www.academie-agriculture.fr onglet "***Publications***" puis "***Encyclopédie de l'Académie***" puis "***Questions sur***". Reproduction autorisée sous réserve d'en citer la provenance