ACADÉMIE d'AGRICULTURE de FRANCE

Encyclopédie : *Question sur*

Les erreurs passent, il n'y a que le vrai qui reste (Diderot)

Toxicologie alimentaire : de l'imputation rétrospective à la toxicologie prospective au XX^{e} siècle : naissance des agences & de la DJA

Fiche *QUESTIONS SUR…* n° 08.07.Q03 | janvier 2025

Mots clés : DJA, DJT, Anses, Efsa, Jecfa, évaluation du risque

À la fin du XIX^{e} siècle, la toxicologie alimentaire consistait à imputer de façon rétrospective la responsabilité d'une épidémie d'origine toxique à tel ou tel contaminant, en s'appuyant sur la description des symptômes, ainsi que sur les conditions climatiques et géopolitiques.

Au début du XX^{e} siècle, une prise de conscience – liée à de nombreuses intoxications dues à l'absence d'hygiène – a amené les autorités à légiférer en Europe et aux États Unis. À la même époque, afin de mettre fin aux famines, ont été conçues et commercialisées des molécules destinées à protéger les cultures de maladies des plantes et de parasites : les produits phytosanitaires – appelés à tort *pesticides* par le grand public –, toutefois associés à la présence potentielle de leurs résidus sur les matières premières agricoles. De même, avec l'apparition de l'industrie agroalimentaire, l'utilisation d'additifs alimentaires (destinés à colorer, augmenter la durée de conservation, améliorer les qualités organoleptiques, etc.) s'est développée. Leur développement a conduit les toxicologues à créer le concept d'évaluation du risque pour le consommateur, de façon prospective avant leur commercialisation. Ce concept a ensuite été étendu aux contaminants naturels, dont les mycotoxines et les métaux lourds. Cependant, pour protéger le consommateur, une réglementation s'imposait, ainsi que des structures en charge d'évaluer le risque pour le consommateur.

Des agences de sécurité sanitaire des aliments : la France pionnière

En France, le concept de sécurité sanitaire des aliments est né à la fin du XIX^{e} siècle, et a abouti à la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et les falsifications des denrées alimentaires et produits agricoles. Puis la loi du 29 janvier 1906 a amené la création du *Conseil supérieur d'hygiène publique de France* (CSHPF), première agence de sécurité sanitaire des aliments. Les textes d'application ont porté :

- sur les prélèvements d'échantillons (dans les boissons, denrées alimentaires et produits agricoles) ;
- sur l'application de la loi de 1905 aux fraudes sur les cidres, poires, liqueurs, sirops, bières, etc.

Un autre texte fondamental, et fondateur de nombreuses réglementations dans le monde entier, a été le décret du 14 avril 1912 instituant le principe de la liste positive : tout ce qui n'est pas autorisé est interdit. Il faut, en conséquence, passer par les fourches caudines d'une demande d'autorisation pour pouvoir commercialiser une substance, et l'autorisation ne sera donnée qu'à la condition qu'il soit prouvé que la substance ne fait pas courir de risques aux consommateurs. La commercialisation de toute denrée contenant une substance ajoutée intentionnellement et n'ayant pas fait l'objet d'une autorisation relève alors de la fraude. Jusqu'en 1999, le CSHPF avait une section alimentation, avec des groupes de travail dédiés ; en 1984, ceux-ci œuvraient sur les additifs et auxiliaires technologiques, sur les arômes, sur les enzymes et sur la valeur nutritionnelle. Le CSHPF réalisait les évaluations du risque – préalables à l'autorisation de mise sur le marché – à l'exception des produits phytosanitaires dont les dossiers étaient examinés par la *Commission d'étude de l'emploi des toxiques en agriculture*, rattachée au ministère de l'Agriculture. En 1999, la *Section alimentation du CSHPF* a été remplacée par l'*Agence française de sécurité sanitaire des aliments* (Afssa), ensuite devenue *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (Anses) en incluant les produits phytosanitaires dans son portefeuille.

En Europe, le *Comité scientifique de l'alimentation humaine* (*Scientific Committee for Food*, SCF) a été mis en place au sein de la Commission européenne en 1974, pour répondre aux questions concernant la sécurité

Reproduction autorisée sous réserve d'en citer la provenance

sanitaire des aliments ; un *Comité scientifique de l'alimentation animale* (Scan) a également été créé, ainsi qu'un *Comité scientifique vétérinaire* (SVC). Ces structures sont restées en place jusqu'à ce que la crise de la vache folle (1996) amène la Commission à réorganiser les comités scientifiques, en créant dans le règlement EC N° 178/2002 (35) l'*Autorité européenne de sécurité des aliments* (Efsa), autorité indépendante au centre du triangle Commission-Parlement-Conseil, instituant ainsi une séparation claire de l'évaluation des risques par une agence indépendante et leur gestion, soit les autorisations et les contrôles par la Commission européenne. Dans l'Efsa, qui est donc en charge de toutes les substances et produits régis par la réglementation européenne, dix comités d'experts, un conseil scientifique et de très nombreux groupes de travail, constitués d'experts européens – recrutés *in tutte nomine* pour leurs compétences scientifiques et leur indépendance – sont en charge de l'évaluation du risque.

Au niveau mondial

En 1955, les conseils de l'OMS et de la FAO, ainsi que le *Comité mixte FAO/OMS d'experts de la nutrition*, ont organisé une conférence sur les substances ajoutées aux denrées alimentaires, à laquelle ont participé des scientifiques toxicologues et hygiénistes, et des observateurs. Parmi les recommandations issues de cette conférence, a figuré la création de comités d'experts ayant mandat pour formuler des principes généraux afin de régir l'adjonction de substances étrangères aux denrées alimentaires. Le plan de charge donnait la priorité à l'examen des colorants, des agents conservateurs (antiseptiques et antioxygènes) et des agents émulsifiants. La création du Jecfa *(Joint Experts Committee for Food Additives*, ou *Comité mixte d'experts des additifs alimentaires)* en découla, en 1956. Pour sa première session (décembre 1956), le Jecfa était composé de huit membres (dont le français René Truhaut), et son rapport intitulé *Principes généraux régissant l'emploi des additifs alimentaires* évoquait les motifs techniques de l'utilisation des additifs, les cas dans lesquels ils ne devraient pas être employés, et leur innocuité. En 1993, fut créé le *Joint Meeting for Pesticides Residues* chargé de l'évaluation du risque des produits phytosanitaires.

L'éclosion du concept d'évaluation du risque (cf. fiche *08.02.Q03 : Danger et risque en toxicologie alimentaire*)

Rapidement s'est imposé aux experts, chargés de la sécurité du consommateur, le besoin :

- d'identifier les doses non toxiques pour l'homme,
- et de les comparer aux quantités de contaminants, naturels ou ajoutés, ingérés via les aliments.

Risque et évaluation du risque

Les comités ont élaboré puis précisé les notions de risque et d'évaluation. Pour comprendre les progrès réalisés à la fin du XX^{e} siècle grâce à ces travaux, il est important de définir certaines notions :

- 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.
- L'évaluation du risque consiste à évaluer la probabilité pour qu'un effet indésirable survienne dans une population après exposition au danger, ainsi qu'à exprimer sa sévérité.
- En toxicologie alimentaire, le danger est l'effet toxique.
- Au cours d'une évaluation du risque, on distingue quatre étapes :
  1. l'identification du danger, c'est-à-dire les effets toxiques induits par un contaminant ;
  2. la caractérisation du danger, en identifiant les doses toxiques et les doses non toxiques ;
  3. l'évaluation de l'exposition au contaminant via l'alimentation ;
  4. enfin, la caractérisation du risque, en comparant le niveau d'exposition, par l'aliment, à la dose considérée comme non toxique pour l'Homme.

Naissance de la notion de *Dose Journalière Acceptable* (DJA)

Le toxicologue français R. Truhaut[1] a initié le concept de la DJA : dans le rapport de la deuxième session du JECFA ("*Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires*"), il fut l'initiateur d'un paragraphe sur "*l'évaluation des concentrations probablement inoffensives pour l'homme*". Par pragmatisme, les pères de la toxicologie alimentaire se sont attaqués en priorité à la question la plus simple et la mieux circonscrite : celle

[1] Expert à partir du milieu du XX^{e} siècle, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, membre de l'Académie d'agriculture de France, de l'Académie nationale de pharmacie et de l'Académie de médecine.

 Fiche consultable sur le site internet www.academie-agriculture.fr onglet "***Publications***" puis "***Table des matières des documents de l'Encyclopédie***".
Reproduction autorisée sous réserve d'en citer la provenance

des additifs alimentaires, substances chimiquement définies dont l'addition aux aliments est volontaire et pour lesquelles l'exposition du consommateur peut être abordée relativement simplement.

Le Jecfa a ensuite défini la DJA : "*La dose journalière admissible pour l'homme, exprimée en fonction du poids corporel (mg/kg poids corporel) est la quantité d'un additif alimentaire qui peut être ingérée quotidiennement dans le régime, même pendant toute une vie, sans entraîner de risque.*" La DJA est obtenue en appliquant, à la dose sans effet chez l'animal, "*un coefficient de l'ordre de 100, qui est la marge de sécurité recommandée par le Comité (...) ; mais il serait déraisonnable d'appliquer ce coefficient de façon trop stricte*". Le Jecfa a poursuivi ses évaluations en ajoutant à ses préoccupations – à la demande du *Codex alimentarius* – les métaux lourds contaminants les aliments (mercure, plomb et cadmium) en 1972, puis les antibiotiques et les résidus de médicaments vétérinaires, ainsi que certains oligoéléments. La DJA s'applique pour les composés d'usage intentionnel (dont les résidus de produits phytosanitaires) ; dans le cas de contaminants naturels, on utilise la *dose journalière* ou *hebdomadaire tolérable* (DJT ou DHJT). En 1987, le Jecfa a publié *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food*, présentant l'état de l'art de la méthodologie toxicologique ; édité sous les auspices de l'IPCS (*International Programme on Chemical Safety*), ce document passe en revue les différents aspects de l'évaluation des risques liés à l'utilisation des additifs. En Europe, le SCF a entrepris un travail parallèle à celui du Jecfa et a publié des rapports dès 1975. En avance sur le Jecfa, le CSAH a préparé, en 1980, un rapport sur "*les lignes directrices concernant l'appréciation de la sécurité d'emploi des additifs alimentaires*" ; moins complet que le rapport IPCS/Jecfa, mais tout aussi intéressant, ce document abordait les études toxicologiques à réaliser, l'interprétation et évaluation des résultats de ces études, la DJA, la dose sans effet, la marge de sécurité, et l'extrapolation à l'Homme des résultats obtenus chez les animaux.

Un sujet important : l'évaluation de l'exposition des consommateurs

L'exposition des consommateurs est un domaine où l'évolution a été rapide, avec de nombreuses réflexions depuis 2000. Deux types de données sont nécessaires pour évaluer l'exposition à un contaminant.

La quantité de contaminant, naturel ou ajouté, présent dans chaque denrée. Pour celle-ci, on a utilisé les doses autorisées ou les données analytiques pour les substances réglementées, et les données analytiques pour les contaminants naturels.

La quantité consommée de chaque denrée contaminée. L'élaboration des chiffres de consommation a été complexe, car il n'existait pas, initialement, de base de données. Là encore, les Européens ont été moteurs pour développer la nouvelle science qu'est l'expologie, avec deux approches successivement utilisées :

La méthode du *Budget danois* (Hansen[2]), utilisée pour les additifs, à partir de mesures sur :

- les consommations journalières maximales de boisson (6 litres) et d'aliments solides (1,5 kg),
- les teneurs maximales autorisées dans les aliments,
- une estimation selon laquelle seuls 25 % des aliments et des boissons contiennent l'additif.

Cette méthode donne des valeurs par excès.

L'approche par étape dite *Tier approach* :

Recommandée dès 1998 par la Commission européenne, elle consiste à évaluer, en trois étapes :

- en première étape, l'utilisation de la *Méthode du budget* (ou *Budget danois*, maximaliste) ;
- en deuxième étape, l'utilisation les doses maximales autorisées par la réglementation dans chaque denrée, multipliée par la consommation de chacune de ses denrées ;
- en troisième étape, l'utilisation des doses réellement pratiquées par les industriels ou retrouvées dans les plans de surveillance, pour chaque denrée ; ces doses doivent être toujours inférieures aux doses autorisées, multipliées par la consommation de chacune de ses denrées, calculées selon la formule.

Apport journalier maximum théorique (mg/kg/p.c.) =
Σ (consommation journalière de chaque denrée) x (teneur en substance)/(poids corporel)[3].

Si, lors de la caractérisation du risque, l'exposition calculée avec la *Méthode du budget* est inférieure à la DJA, il n'est pas nécessaire d'affiner.

---

[2] Hansen SC : *Conditions for Use of food Additives Based on a Budget for an Acceptable Daily Intake*, Journal of Food Protection, 42, 429-434, 1975

[3] Σ est un caractère utilisé en mathématiques pour la fonction "somme".

 Fiche consultable sur le site internet www.academie-agriculture.fr onglet "***Publications***" puis "***Table des matières des documents de l'Encyclopédie***".
Reproduction autorisée sous réserve d'en citer la provenance

Les études de l'alimentation totale (EAT)

Ces études :

- relèvent, sur différents points de vente, les aliments régulièrement consommés par la population, représentatifs de leur panier d'achat et de consommation,
- les préparent tels qu'ils sont consommés, c'est-à-dire lavés, épluchés et cuits, le cas échéant,
- les regroupent en des échantillons dits composites, les homogénéisent et analysent les échantillons afin de rechercher les différentes substances d'intérêt,
- et finalement évaluent le risque.

La France a réalisé plusieurs EAT dont l'une infantile. Ces études permettent d'évaluer le risque très finement puisque les analyses sont pratiquées sur les aliments tels que consommés.

Vers de nouvelles notions au XXIe siècle

Depuis l'an 2000, les différentes instances en évaluation du risque ont affiné le concept de caractérisation du risque en requérant plus ou moins de données en fonction des cas, en proposant une nouvelle approche de la DJA/DJT basée sur une Bench Mark Dose[4] (point de référence standardisé dérivé des données animales dans la gamme des doses, par modélisation mathématique) au lieu d'utiliser la dose sans effet, en utilisant le concept de seuil de préoccupation toxicologique (*Threshold of Toxicological* Concern, TTC)[5] pour les contaminants pour lesquels peu de données sont disponibles, en appliquant la notion de marge d'exposition[6] pour les substance génotoxiques cancérogènes.

Dominique PARENT-MASSIN & Gérard PASCAL, membres de l'Académie d'Agriculture de France

Ce qu'il faut retenir :

Gustave Trannoy – premier rapporteur du projet loi de 1905 quant à la répression des fraudes – déclarait à la Chambre en 1904 : "*Quand un homme a pris le matin à son premier déjeuner du lait conservé par de l'aldéhyde formique, quand il a mangé à son déjeuner une tranche de jambon conservé par du borax, des épinards verdis par des sulfures, quand il a arrosé cela d'une demi-bouteille de vin plâtré à l'excès, et cela pendant vingt ans, comment voulez-vous que cet homme ait encore un estomac ?*" Aujourd'hui, l'aldéhyde formique n'est pas autorisé dans le lait, ni le borax dans le jambon, ni les sulfures dans les épinards. Quant au plâtre dans le vin, la substance de 1905 (on ne sait laquelle) n'a pu qu'être bannie de la liste positive.

Pour en savoir plus :

- Dominique PARENT-MASSIN, & Gérard PASCAL : *Histoire de la toxicologie alimentaire de l'Antiquité au XXe siècle*, EMC Pathologie professionnelle et de l'environnement,https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.03.002
- D. PARENT-MASSIN : *Principes d'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire,* EMC – Pathologie professionnelle et de l'environnement 2018;0(0):1-8 [Article 16-065-A-15].

---

[4] *Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment*. EFSA Journal 2022;20(10):7584, 67 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7584. Voir aussi fiche *08.02.Q03 : Danger et risque en toxicologie alimentaire*

[5] EFSA Scientific Committee : *Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment*., EFSA Journal, 2019;17(6):5708, 17 pp., https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2019.5708

[6] https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/margin-exposure

 Fiche consultable sur le site internet www.academie-agriculture.fr onglet "***Publications***" puis "***Table des matières des documents de l'Encyclopédie***".

Reproduction autorisée sous réserve d'en citer la provenance