



➤ Recherche et Evaluation des risques :  
l'exemple des contaminants alimentaires

Isabelle OSWALD

Directrice de Recherche INRAE

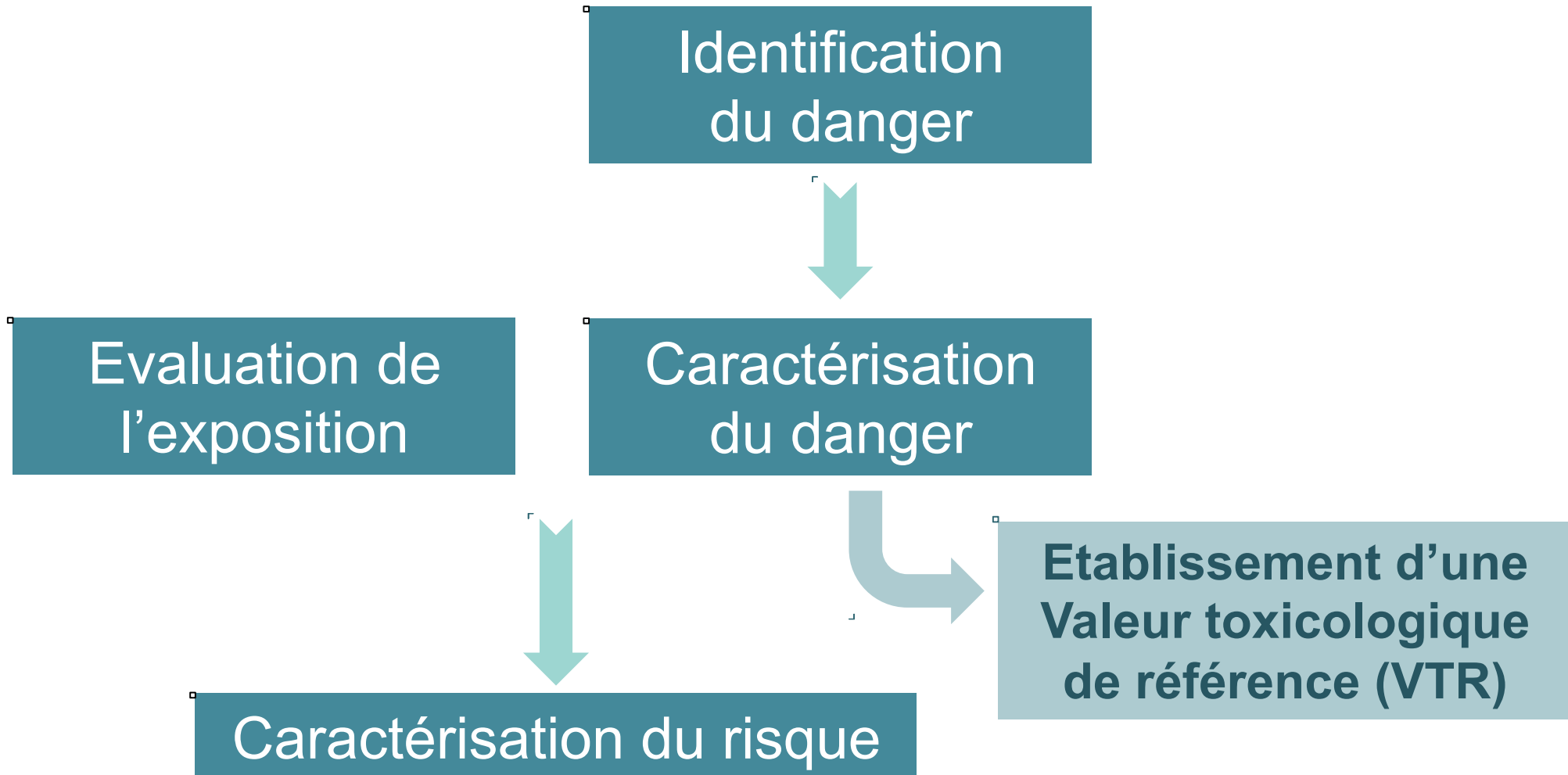
Toxalim, UMR de toxicologie alimentaire

Experte ANSES, ESFA, JEFCA

## ➤ Les données de la recherche au coeur de l'évaluation : le cas des contaminants naturels

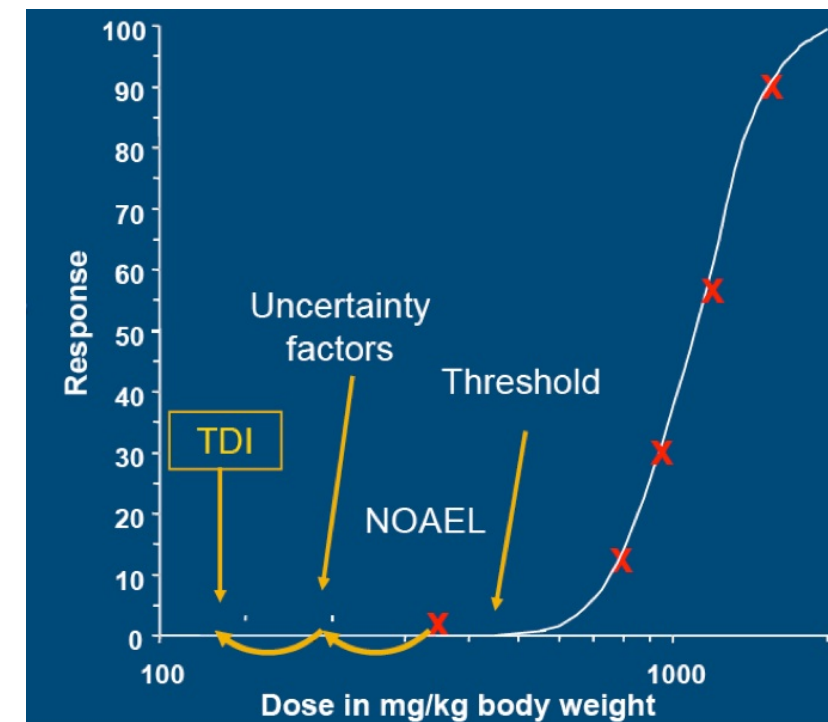
- Pour les contaminants naturels, pas de dossier fait par le pétitionnaire
- L'évaluation du risque pour l'alimentation humaine et animale se base uniquement sur les travaux de recherche

## ➤ L'évaluation du risque



## ➤ Caractérisation du danger et Etablissement d'une valeur toxicologique de référence (VTR)

- A partir des données expérimentales, identification des effets critiques et détermination pour chaque effet critique et pour chaque étude d'une **Dose Sans Effet**
- Détermination de l'étude pivot: étude avec la plus basse **Dose Sans Effet**
- Pour l'homme, un **facteur de sécurité** est appliqué à la **Dose Sans Effet** lors de l'établissement de la VTR (par défaut : 100)
- Pour les animaux, **aucun facteur de sécurité** n'est appliqué à la Dose sans Effet



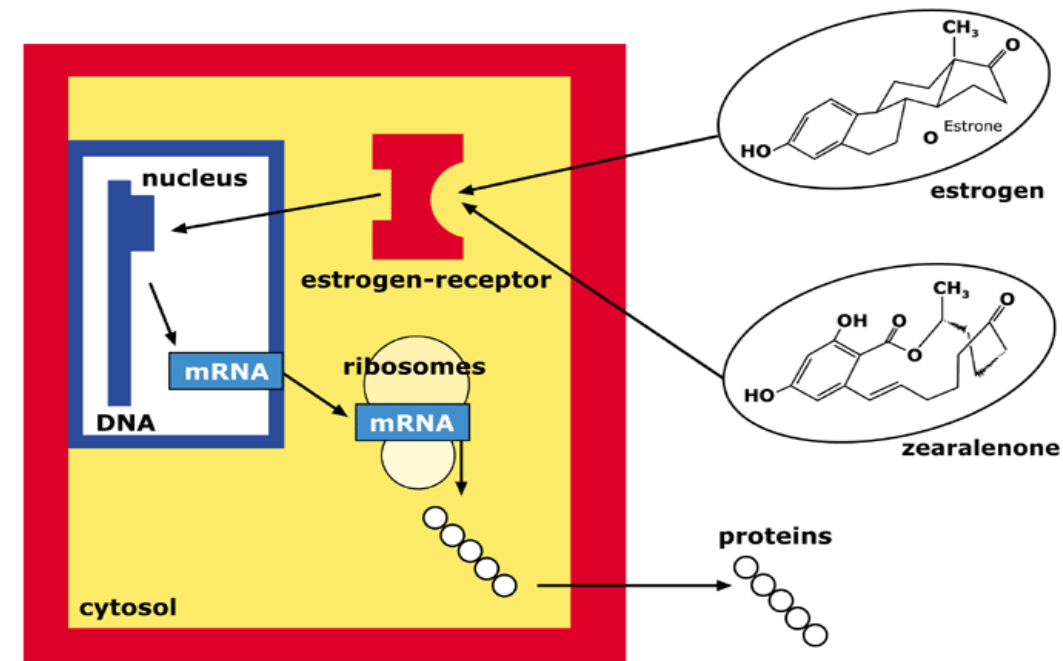
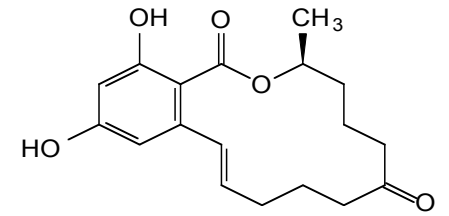
## ➤ Calcul du facteur de sécurité

C'est un facteur par lequel la Dose Sans Effet sera multipliée, à partir des données obtenues chez l'animal, pour obtenir une valeur toxicologique de référence pour l'homme.

- **Un facteur 10** pour tenir compte de la variabilité inter-espèces (l'homme est considéré comme 10 fois plus sensible que l'espèce animale la plus sensible)
- **Un facteur 10** pour prendre en considération la variabilité inter-individuelle
- **Un facteur de 1 à 50** pour tenir compte, lorsqu'ils sont démontrés, des effets irréversibles tels que l'effet cancérigène ou mutagène

# ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour la Zéaralénone (1)

- La zéaralénone est une mycotoxine produite par des moisissures du genre *Fusarium* qui contaminent les céréales (blé, maïs...)
- Elle a de multiples effets (immunotoxique, hématoxique, hépatotoxique.....)
- Son effet principal est un effet **oestrogénique**



## ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour la Zéaralénone (2)

- Le porc, et en particulier la femelle prépubère, est l'espèce la plus sensible.
- L'étude de Döll *et al.* en 2003, montre une dose sans effet observé de 10 µg/kg pc par jour.

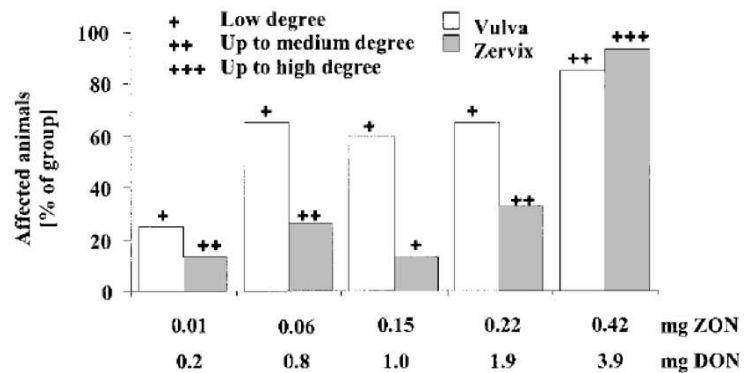
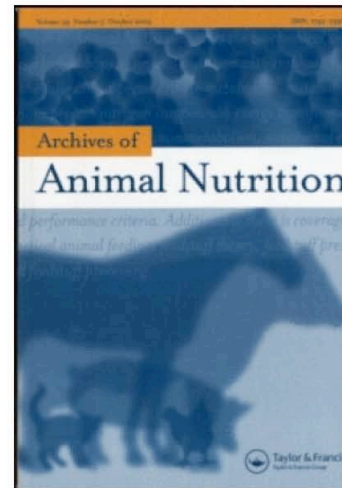


FIGURE 4 Vulva and cervix swellings of female piglets receiving increasing concentrations of ZON and DON in the diet.



### Archives of Animal Nutrition

Publication details, including instructions for authors and subscription information:  
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713453455>

### Effects of graded levels of *Fusarium* toxin contaminated maize in diets for female weaned piglets

S. Döll<sup>a</sup>; S. Dänicke<sup>a</sup>; K. -H. Ueberschär<sup>a</sup>; H. Valenta<sup>a</sup>; U. Schnurrbusch<sup>b</sup>; M. Ganter<sup>c</sup>; F. Klobasa<sup>d</sup>; G. Flachowsky<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Animal Nutrition, Federal Agricultural Research Centre (FAL), Braunschweig, Germany <sup>b</sup> Large Animal Clinic for Theriogenology and Ambulatory Services, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig, Germany <sup>c</sup> Clinic for Swine and Small Ruminants, Veterinary School, Hanover, Germany <sup>d</sup> Institute of Animal Science, Federal Agricultural Research Centre (FAL), Neustadt-Mariensee, Germany

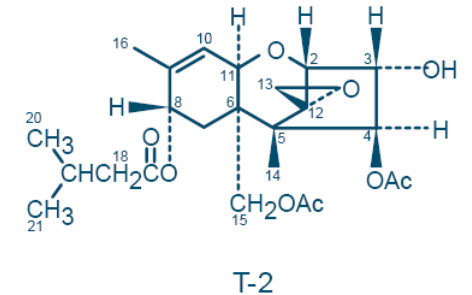
## ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour la Zéaralénone (3)

- Dose sans effet observé : 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  poids corporel/jour.
- Facteur d'incertitude
  - variabilité inter-espèce : 4 (Les informations toxicodynamiques indiquent qu'il est probable que la femme n'est pas plus sensible que le porc. Pour le calcul de la DJT, il n'est donc pas nécessaire d'inclure un facteur d'incertitude de 2,5 pour les différences toxico-dynamiques entre le porc et l'homme)
  - variabilité inter-individuelle : 10
- Dose Journalière Tolérable : 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  poids corporel/jour.



## ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour les toxines T2 et HT2 (1)

- Les Toxines T2 et HT2 sont des mycotoxines produites par des moisissures du genre *Fusarium* qui contaminent les céréales à paille en particulier l'orge
- Elles ont de multiples effets (hématologie, système immunitaire, ingestion...)
- Leur cible principale est le **système sanguin**

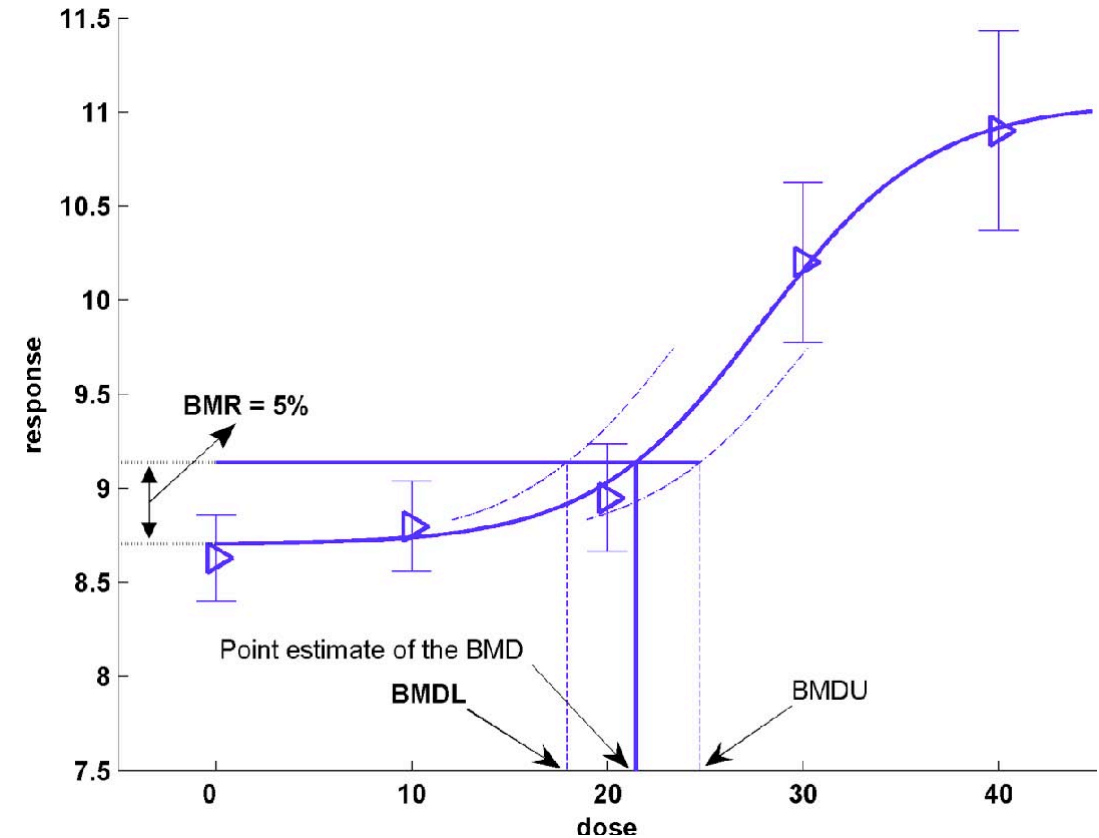


## ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour les toxines T2 et HT2

Etudes	Effets toxiques	DSE ( $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ )
Souris 16 mois	Poumon, foie	0,23 (LOAEL)
Rat 28 jours	Pré-estomac	0,5
Souris 15 jours	Thymus ↓ Lympho T&B	0,75 (LOAEL)
Porc 21 jours	↓ GB, Lympho, AC thymus et rate	0,30 (LOAEL)
Souris 2 générations	Toxicité embryonnaire	0,45
Rat dose unique	Neurotoxicité	0,4
Singe 15 jours	↓ GB	0,1 (LOAEL)

## ➤ L'analyse Benchmark dose (BMD) : un nouveau concept

- Utilisé à la fois pour les composés sans seuil et avec seuil
- Basé sur la **modélisation des données expérimentales**
- Détermination d'une réponse de référence (**Benchmark Response, BMR**) et d'une dose de référence (**Benchmark Dose, BMD**)
- BMDL10 : limite de confiance inférieure de 95% de la BMD pour un risque supplémentaire de 10% d'effet critique



# ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour les toxines T2 et HT2

Etudes	Effets toxiques	DSE ( $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ )
Porc 21 jours	↓ GB, Lympho, AC thymus et rate	0,30 (LOAEL)

BMD5 =  $10 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$

Facteur de sécurité =  $10 \times 10$

DJT =  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$

The Veterinary Record, May 20, 1995  
Effect of various levels of T-2 toxin in the immune system of growing pigs  
P. Rafai, S. Tuboly, Á. Bata, P. Tilly, A. Ványi, Z. Papp, L. Jakab, E. Túry

# ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour les toxines T2 et HT2

*Indian J. Vet. Pathol., 37(1) : 41-48, 2013*

## **Experimentally induced sub-chronic toxicity of T-2 toxin in male Wistar rats**

**S.S. Raut, A.K. Sharma\*, Gauri Chandratre and A.G. Telang<sup>1</sup>**

Division of Pathology, Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar - 243122, Bareilly (U.P)

<sup>1</sup>Toxicology Lab, CADRAD, IVRI, Izatnagar, Bareilly, (U.P), India

*Received: 25.04.13; Accepted: 17.06.13*

*Indian J. Vet. Pathol., 38(1) : 22-28, 2014*

## **Clinico-haematological changes in T-2 toxicosis in Wistar rats**

**Shafiqur Rahman\*, A.K. Sharma, N. D. Singh, A.G. Telang<sup>1</sup>, Shagufta Azmi<sup>2</sup>  
and Shahid Prawez<sup>3</sup>**

Division of Pathology, <sup>1</sup>Toxicology Lab, CADRAD,

Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar-243122, Bareilly, U.P.

<sup>2</sup>Division of Veterinary Pathology, <sup>3</sup>Division of Veterinary Pharmacology & Toxicology,  
Faculty of veterinary science and Animal Husbandry (SKUAST-J), R. S. Pura, Jammu – 180211 (J&K)

*Received: 17.11.13; Accepted:16.01.14*



**INRAE**

## ➤ Etablissement d'une valeur toxicologique de référence pour l'homme pour les toxines T2 et HT2

Etudes	Effets toxiques	DSE ( $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ )
Porc 21 jours	↓ GB, Lympho, AC thymus et rate	0,30 (LOAEL)
2 études rat 90 jours	↓ GB	0,45 (LOAEL) 0,23 (LOAEL)

BMDL10 3,3  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ ,  
Facteur de sécurité = 10 x 10 x 2

DJT = 0,02  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$

## ➤ Les nouveaux champs de recherche pris en compte dans l'évaluation du risque : le problème des mélanges

- L'homme et l'animal sont exposés à une **myriade de contaminants**.
- Nouveau concept et nouveau champ de recherche : **l'exposome**
- Aujourd'hui les **mélanges** commencent à être pris en compte dans l'évaluation du risque pour l'alimentation humaine et animale

# ➤ La zéaralenone et de ses formes modifiées (1)

Avancées dans le domaine analytique

- Détection de nouvelles formes des toxines «classiques» non détectables par les méthodes analytiques conventionnelles (Elisa, HPLC...)

➔ Mycotoxines masquées et modifiées





## ➤ La zéaralenone et de ses formes modifiées (2)

β-ZEL  
β-ZEL14Glc  
other β-ZELGlc  
β-ZELSulfs

ZEN14Glc  
ZEN16Glc  
ZEN14 Sulf  
cis-ZEN  
cis-ZENGLcs  
cis-ZENSulfs  
cis-β-ZEL  
cis-β-ZELGlc  
cis-β-ZELSulfs

cis-α-ZEL  
cis-α-ZELGlc  
cis-α-ZELSulfs

α-ZAL

α-ZEL  
α-ZEL14Glc  
other α-ZELGlc  
α-ZELSulfs

**ZEN**

ZAN  
ZANGlc  
ZANSulfs

β-ZAL  
β-ZALGlc  
β-ZALSulfs

La ZEN et ses formes modifiées ont des effets oestrogeniques différents

ESTROGENIC POTENCIES OF RESORCYLIC ACID LACTONES AND 17β-ESTRADIOL IN FEMALE RATS

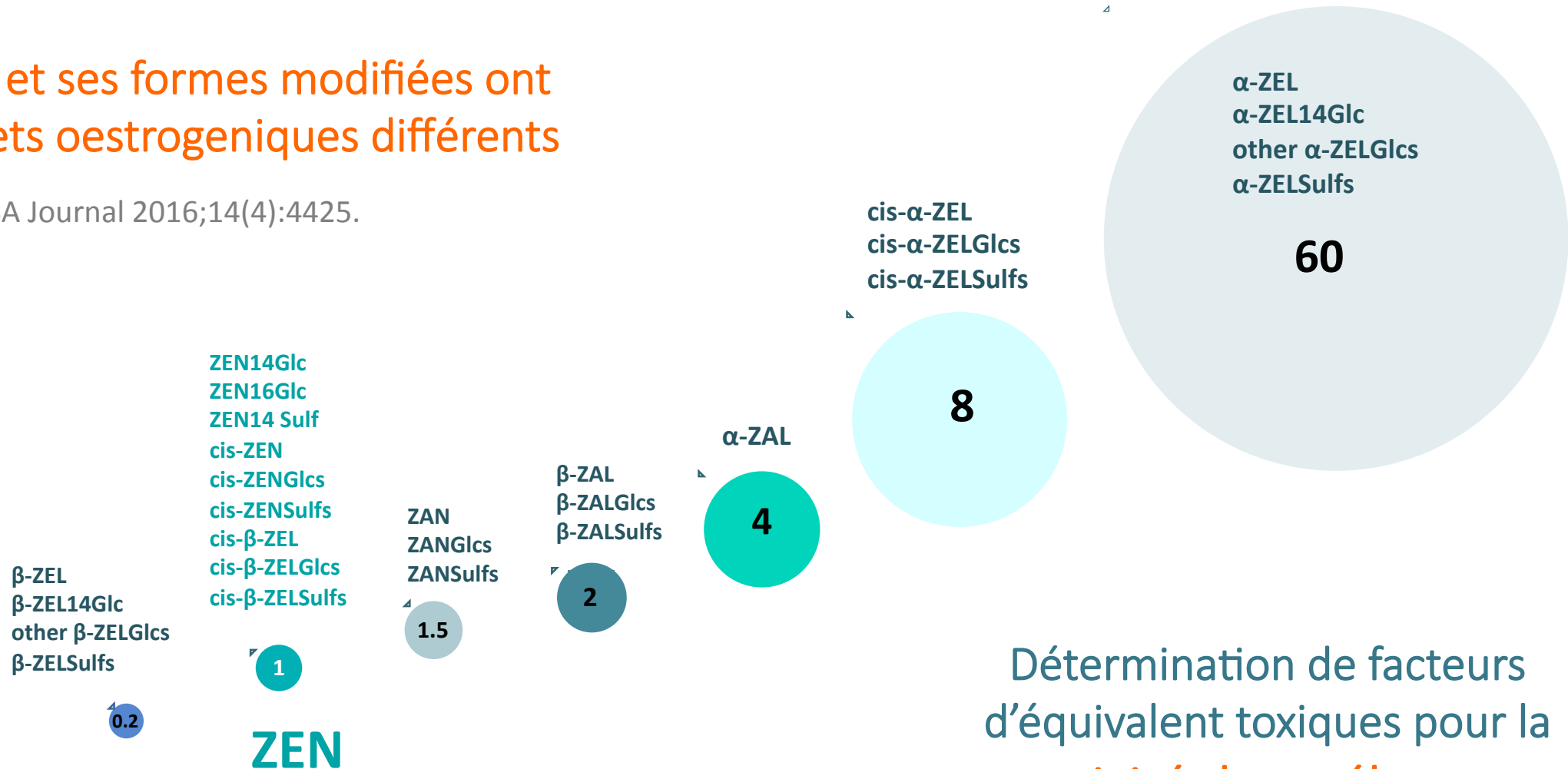
D. J. Everett, C. J. Perry, K. A. Scott  
Inveresk Research International Limited,  
Musselburgh, Scotland

B. W. Martin, M. K. Terry  
International Minerals and Chemical Limited,  
London, England

# ➤ Toxicité comparée de la ZEN et de ses formes modifiées

La ZEN et ses formes modifiées ont des effets oestrogeniques différents

EFSA Journal 2016;14(4):4425.



Détermination de facteurs d'équivalent toxiques pour la toxicité des mélanges



## ➤ Toxicité des mélanges : conclusion (1)

- Pour plusieurs familles de contaminants l'évaluation prend en compte les mélanges
  - Avec éventuellement un facteur d'équivalent toxique (TEF)
  - On détermine une DJT pour la famille de contaminants en prenant en compte le TEF
- Mais on suppose un effet additif

## ➤ Toxicité des mélanges : conclusion (2)

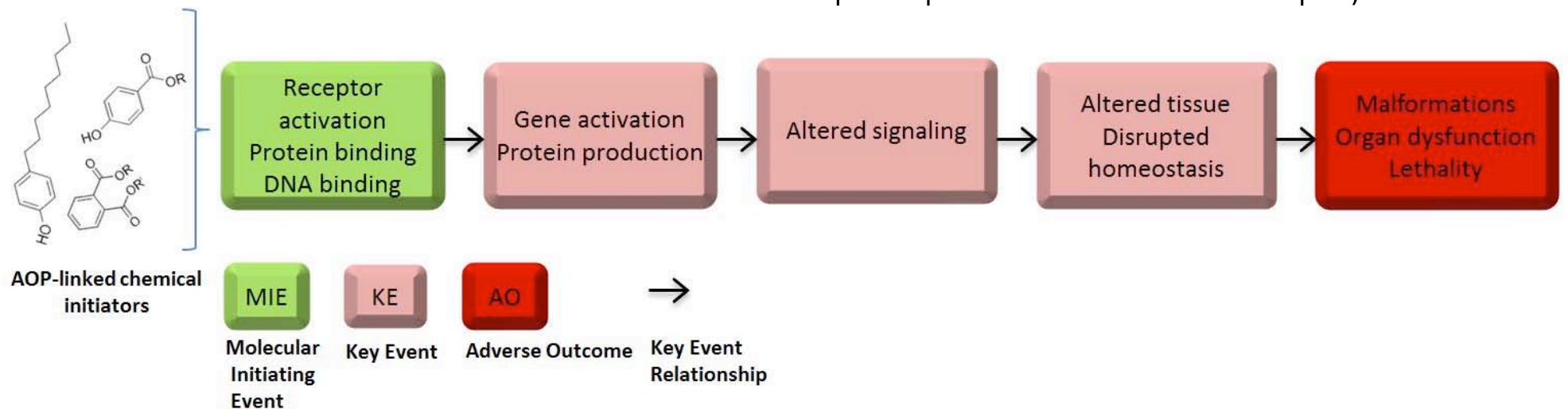
- Pour plusieurs familles de contaminants l'évaluation prend en compte les mélanges avec un effet additif
- Les effets synergiques et antagonistes

ne sont pas pris en compte

- Difficulté car une infinité de combinaisons (par ailleurs le type d'interaction n'est pas forcément constant en fonction de la dose et du ratio)
- Boite de pandore
- Utilisation de données *in vitro*

## ➤ La recherche c'est aussi

- De nombreux travaux *in vitro* en particulier pour analyser les mécanismes d'action
  - l'évaluation est à l'heure actuelle principalement basée sur les données *in vivo*
  - comment intégrer les données *in vitro* (correspondance des doses *in vitro* et *in vivo*)
  - comment prendre en compte le dialogue inter-organe
  - utilisation des AOP (Adverse Outcome Pathway - Séquences d'évènements moléculaires et cellulaires nécessaires pour produire un effet toxique)



## ➤ La recherche c'est aussi

- De nombreux travaux *in vitro* en particulier pour analyser les mécanismes d'action
- De plus en plus d'approches haut débits (omiques)
  - Comment intégrer les analyses transcriptomique (qu'est ce qu'un effet adverse)
  - Utilisation des AOP (Adverse Outcome Pathway)

## ➤ Conclusion

- Les travaux de recherche sont à la base de l'évaluation du risque en particulier pour l'évaluation des contaminants naturels
- La recherche et l'évaluation ont des objectifs différents
- De nombreux challenges restent à relever, pour rapprocher la recherche et l'évaluation,
  - les mélanges
  - les données *in vitro*
  - les données omiques
  - ....

INRAE

➤ Merci pour votre attention

Toxalim  
RESEARCH CENTRE IN FOOD TOXICOLOGY