

Journée scientifique
28 janvier 2014

**LE RISQUE EN TOXICOLOGIE
ALIMENTAIRE**

SOMMAIRE

LE RISQUE EN TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE

Le programme	page 5
Santé et alimentation	page 6
Jean de Kervasdoué	
La perception des risques alimentaires	page 7
Jocelyn Raude	
L'évaluation du risque	page 8
Dominique Parent Massin	
La réévaluation des colorants alimentaires	page 9
Pierre Galtier	
Les métabolites secondaires toxiques des plantes	page 10
Hervé This	
Les mycotoxines	page 12
Isabelle Oswald	
Les perturbateurs endocriniens	page 13
Jean-Pierre Cravedi	
Définition des recommandations alimentaires pour la population française : comment intégrer l'analyse bénéfices-risques ?	page 14
Esther Kalonji	
BRAFO, Evaluation des risques et bénéfices des aliments	page 15
Stéphane Vidry	
Gestion du risque par les autorités publiques	page 16
Jean-Luc Angot	
Gestion des risques dans les entreprises agroalimentaires	page 17
Hervé Lafforgue	
Les registres scientifiques, économiques et sociétaux de la caractérisations des risques	page 19
Bernard Chevassus-au-Louis	

PROGRAMME

LE RISQUE EN TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE

Le but de cette journée est d'apporter un éclairage scientifique et factuel à la question du risque en toxicologie alimentaire, souvent mal traitée, à partir de sources mal informées ou mal intentionnées.

La population française profite-t-elle des progrès de la science en toxicologie alimentaire ? Comment perçoit-elle ce risque ? Comment le risque est-il évalué par les scientifiques ? Le naturel est-il sain par essence ? Les colorants alimentaires sont-ils toxiques ? Les perturbateurs endocriniens sont-ils un simple mode d'action toxique ou une menace pour l'humanité ? Ce risque est-il pris en compte dans les évaluations ? Doit-on faire des analyses bénéfiques (nutritionnels) / risques (toxicologiques) lors des évaluations des risques chimiques en sécurité alimentaire ? Comment les autorités publiques et les industries alimentaires gèrent-elles les risques, avérés ou non ? Tous ces points seront traités pour permettre, en conclusion, d'aborder l'acceptabilité du risque tant sur le plan scientifique, économique, que sociétal.

9h00 **Mot d'accueil**

Daniel Nairaud - Directeur du Fonds français pour l'alimentation et la santé

Matinée présidée par Gérard Pascal (INRA)

9^h10 **Etat sanitaire de la population française et lien avec l'alimentation**

Jean de Kervasdoué - CNAM

9^h40 **La perception des risques**

Jocelyn Raude - École des Hautes Études de Santé Publique

10^h10 **L'évaluation du risque**

Dominique Parent Massin - Université de Brest/Paris 1

10^h40 **Pause**

Etudes de cas

11^h10 **La réévaluation des colorants alimentaires**

Pierre Galtier - INRA Toulouse

11^h40 **Les métabolites secondaires toxiques des plantes**

Hervé This - INRA/AgroParisTech/Fondation Science & Culture Alimentaire

12^h10 **Les mycotoxines**

Isabelle Oswald - INRA Toulouse

12^h40 **Les perturbateurs endocriniens**

Jean-Pierre Cravedi - INRA Toulouse

13^h10 **Déjeuner**

Après-midi présidée par Xavier Coumoul (Université Paris Descartes)

Approche nutrition versus toxicologie

14^h45 **Définition des recommandations alimentaires pour la population française : comment intégrer l'analyse bénéfices-risques ?**

Esther Kalonji - ANSES

15^h15 **Le projet BRAFO**

Stéphane Vidry - ILSI Europe

La gestion du risque

15^h45 **Gestion du risque par les autorités publiques**

Jean-Luc Angot - DGAL

16^h15 **Gestion du risque dans les entreprises agroalimentaires**

Hervé Lafforgue - Danone

16^h45 **Conclusion : Le risque sociologiquement acceptable sur les plans scientifique, économique, sociétal**

Bernard Chevassus-au-Louis - CGAER

SANTÉ ET ALIMENTATION

Jean de Kervasdoué

Jean de Kervasdoué est diplômé de l'Institut National Agronomique de Paris et de l'École du Génie Rural et des Eaux et Forêts. Il est également titulaire d'un MBA et d'un PhD en socio-économie de l'université Cornell. Chercheur au centre de gestion de l'école polytechnique (1974-1981), directeur adjoint, puis directeur du Centre d'Évaluation et de Prospective du Ministère de l'Agriculture, il devient Chargé de mission au Cabinet du Premier Ministre (Pierre Mauroy) en 1981 puis Directeur des Hôpitaux, Ministère de la Santé de 1981 à 1986. Il occupe le poste de Président Directeur Général de SANESCO, société spécialisée dans la gestion des Institutions de santé de 1986 à 1997, société qu'il crée. Il a été Professeur titulaire de la chaire d'économie et de gestion des services de santé au CNAM, et a dirigé l'école « Pasteur/CNAM » de santé publique jusqu'en août 2013. Depuis cette date, il est professeur émérite. Il est membre de l'académie des technologies.

« Il n'y a pas de vin naturel ; il n'y a pas de froment naturel. Le pain et le vin sont un produit du génie de l'homme »

Jean Jaurès 1901

Je me suis occupé d'alimentation à plusieurs reprises durant ma carrière professionnelle. Au centre de prospective du Ministère de l'agriculture (1978-1981) pour étudier d'éventuelles pénuries alimentaires en Europe et dans le monde puis, plus récemment (2009), à la demande du Ministère de la santé, pour essayer de chiffrer les conséquences médico-économiques des « mauvaises » habitudes alimentaires, étude que nous avons réalisée avec l'équipe d'Hercberg et de Mitrofanoff.

« **L'hypothèse d'un lien entre l'alimentation et la santé est aussi vieille que l'humanité, mais ce lien demeure mal connu et les recommandations universelles en la matière sont limitées et vagues.** »

En outre, la tendance est de vouloir passer de la présence ou de l'absence d'un nutriment (ou d'un toxique) à un effet pathogène ; si, bien entendu, certaines carences alimentaires peuvent avoir des effets pathogènes et si certains produits sont toxiques à certaines doses, en France tout au moins, aujourd'hui, ce n'est pas le problème de santé essentiel. Il n'y a pas de « bons » ou de « mauvais » aliments, y compris les barres chocolatées, il y a en revanche de mauvaises habitudes alimentaires, compte tenu d'un mode de vie et d'un héritage génétique, voire des habitudes alimentaires des parents.

« Nutriment – aliment – alimentation –

mode de vie - héritage génétique – facteurs de risque – santé », que sait-on ? A vrai dire, peu de chose sur l'ensemble de la chaîne de causalité. Les connaissances sont partielles.

Néanmoins, sous nos yeux, le paradigme se transforme avec le début de la compréhension du fonctionnement d'*Homo microbus*. Le microbiote est à la fois une barrière, une protection, un lieu de production de nutriment (vitamine K) et un lieu de transformation de ces aliments (acides gras par exemple). Il est aujourd'hui démontré que le microbiote de souris obèses rend obèses des souris normales. A suivre, passionnant !

La toxicologie alimentaire a toujours été en France le parent pauvre de la toxicologie. La toxicologie médicamenteuse est mieux connue parce qu'historiquement mieux financée par l'industrie pour des raisons réglementaires.

En matière de toxicologie alimentaire, les limites sont tout d'abord le champ : on étudie les substances fabriquées par l'industrie chimique et pas les produits « naturels ». Or, dans une ration d'Américain moyen, le rapport entre les toxines naturelles et les traces de produits de l'industrie chimique sont de 1 à ... 10 000 et la moitié des produits naturels testés sont cancérigènes chez le rat. Peu d'aliments pourtant ont été testés (de l'ordre de 70). Quant à ceux qui l'ont été et dont l'effet pathogène a été démontré chez le rat, ce n'est pas pour cela qu'ils

ont été interdits.

Le modèle linéaire sans seuil est aussi souvent utilisé qu'il est empiriquement mal, pas ou peu fondé : en biologie, mille fois un – le plus souvent – n'est pas une fois mille. En outre, qu'est-ce qu'est le zéro quand on peut mesurer le millionième de millionième de gramme ?

La toxicité biologique est heureusement beaucoup plus faible que la toxicité bureaucratique, en outre on ne sait pas toujours passer de l'animal à l'Homme.

La plupart des études analysent les risques, pas les avantages (le bisphénol A). La responsabilité civile et pénale des fonctionnaires français est une des raisons de cette dangereuse et coûteuse dérive.

Comme nous sommes des omnivores prudents, tout ce qui touche à l'alimentation nourrit très vite la machine à faire peur, aussi beaucoup de nos contemporains passent à table comme s'ils entraient dans une pharmacie. Pourtant, jamais les produits alimentaires n'ont été aussi sains, aussi variés et aussi bon marché. Le problème majeur en politique de santé n'est pas, en France, les aliments mais l'alimentation ; elle-même est liée au mode de vie et à son évolution tant du fait de l'urbanisation que de la transformation de la structure familiale. Il est déjà difficile de limiter la consommation d'alcool et de tabac alors l'alimentation !

LA PERCEPTION DES RISQUES ALIMENTAIRES

Jocelyn Raude

Jocelyn Raude est Maître de conférences à l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes, Sorbonne Paris Cité. Il est également Professeur invité à l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Montréal.

Les experts qui travaillent dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments sont confrontés depuis quelques décennies à un paradoxe de la modernité alimentaire qui tient en la coexistence de deux phénomènes remarquables mais contradictoires. Il s'agit, d'une part, de l'amélioration continue et incontestable de l'état de santé des populations, au moins dans les pays développés où les données épidémiologiques disponibles sont de bonne qualité, et d'autre part d'une inquiétude de plus en plus manifeste dans nos sociétés par rapport aux risques d'intoxication potentiels liés à l'alimentation « moderne ». **Les données des enquêtes récentes montrent en effet qu'une majorité de nos citoyens considèrent que « les risques pour la santé sont aujourd'hui beaucoup plus élevés qu'ils ne l'étaient par le passé ».** D'une manière générale, cette représentation dominante du monde a été attribuée à ce que Dan Kahan a appelé la « tragédie du sens commun » : les jugements populaires vis-à-vis des risques seraient affectés dans une large mesure par de graves déficits d'information scientifique, un innumérisme généralisé, un manque de culture critique, un recours systématique aux heuristiques cognitives¹, ainsi que la persistance de théories toxicologiques naïves dans nos sociétés. Ces phénomènes de rationalité individuelle limitée sont aujourd'hui bien documentés dans la littérature et peuvent sans aucun doute contribuer à l'explication de ce paradoxe. Néanmoins, ils

1- Mécanismes ou outils de simplification mentale innés ou acquis permettant à l'esprit humain de traiter un grand nombre d'informations dans les processus de formation du jugement ou de prise de décisions.

ne permettent pas de comprendre la distribution sociologique de la sensibilité au risque alimentaire. En effet, les adeptes de l'alimentation biologique ou les opposants à l'utilisation massive de la chimie en agriculture ou dans la cosmétique ne sont pas majoritairement issus des milieux populaires mais des « élites » sociales, c'est-à-dire parmi les acteurs et les groupes sociaux les plus éduqués, les plus informés et les plus cultivés. **Ainsi, on observe aujourd'hui une corrélation positive – et non pas négative comme on aurait pu s'y attendre a priori – entre le niveau d'étude et la peur de l'intoxication.**

Ce paradoxe peut néanmoins être dépassé si l'on prend en compte le fait que nous vivons – comme le soulignent de nombreux sociologues – dans un monde de moins en moins risqué mais de plus en plus incertain. L'analyse du risque toxicologique a en effet été radicalement transformée ces dernières années par le développement d'instruments et de méthodes de mesure toujours plus sophistiqués. **Ces évolutions technologiques ont rendu les « organes sensoriels » de la science infiniment plus sensibles et plus perméables aux signaux faibles qu'ils ne l'étaient auparavant.** Par ailleurs, la compétition exacerbée entre les équipes et les acteurs scientifiques pour l'accès à des ressources matérielles (budgets, contrats de recherche) ou immatérielles (notoriété, prestige, reconnaissance) limitées facilite l'émergence de discours et d'experts dissidents généralement alarmistes, comme l'a rappelé récemment « l'affaire » Séralini, ou au contraire excessivement sceptiques. Dans ces conditions, la fiabilité

de données scientifiques publiées et plus encore de leurs interprétations, est sujette à discussion, compte tenu du fait que les effets épidémiologiques ou toxicologiques observés sont de plus en plus complexes et incertains. **Ce contexte d'incertitude sanitaire croissant favorise la multiplication des alertes et des avertissements de la part des experts, lesquels sont largement relayés sinon amplifiés par les grands médias et les réseaux électroniques.** Il facilite la diffusion chez nos concitoyens de la représentation d'un environnement et d'une alimentation « toxique » et « cancérogène ».

« **Ainsi, comme l'avait relevé Paul Slovic aux Etats-Unis dès les années 1980, la méfiance et le doute sont structurellement consubstantiels de la démocratisation sanitaire des sociétés développées.** »

Il convient donc de considérer davantage les attitudes de la population dans la perspective d'une rationalité située que de celle d'une rationalité limitée. En d'autres termes, l'amplification des peurs des consommateurs contemporains reflèterait dans une large mesure l'environnement cognitif dans lequel nous vivons, et il apparaît aujourd'hui clairement que ce dernier présente une forte propension à mettre en évidence les signaux faibles de risque – qui restent souvent hypothétiques quand ils ne sont pas artéfactuels – et qui émanent d'un univers institutionnel de plus en plus instable.

L'ÉVALUATION DU RISQUE

Dominique Parent Massin

Dominique Parent-Massin est professeur de toxicologie alimentaire. Elle dirige le Master2 Pro de Toxicologie Alimentaire et Réglementaire à l'Université de Brest. Elle est experte auprès de l'EFSA (Panel *Additives Nutrient Sources*) et a été présidente de la Société Française de Toxicologie de 2011 à 2013.

L'évaluation du risque en toxicologie alimentaire présente des caractéristiques qui lui sont propres.

«**La sécurité du consommateur doit pouvoir être assurée à partir de données issues exclusivement d'études réalisées sur l'animal (sauf pour les édulcorants) pour une consommation journalière pendant une vie entière.**»

L'identification du danger se fait souvent de façon rétrospective, à la suite d'intoxication massive. Il est, de plus, très difficile de faire la corrélation entre l'augmentation de l'incidence d'une pathologie et l'exposition de la population à un toxique via la consommation alimentaire. **Il faut distinguer les substances et denrées soumises à autorisation et les contaminants alimentaires.** Dans le premier cas, il

s'agit d'une démarche de demande d'autorisation d'utilisation, réglementée soit au niveau européen, soit au niveau français qui s'appuie sur des études toxicologiques diligentes selon les lignes directrices OCDE. Suivant qu'il s'agit d'additifs alimentaires, d'auxiliaires technologiques, de matériaux de contact avec les denrées alimentaires, les produits phytosanitaires, les exigences sont différentes. L'étape de caractérisation du danger aboutit à la fixation d'une Dose Journalière Acceptable (DJA). Dans le cas des contaminants alimentaires comme les mycotoxines, la situation peut être très critique dans la mesure où on ne dispose pas toujours d'études toxicologiques de qualité et suffisantes pour identifier une dose sans effet. La Dose Journalière Tolérable (DJT) est alors proposée sur des

bases toxicologiques souvent peu solides. **L'évaluation de l'exposition du consommateur se doit d'être réalisée de la façon la plus précise possible, pour être comparée à la DJT ou à la DJA. La caractérisation du risque permet alors de déterminer si l'on fait courir des risques aux consommateurs en l'exposant volontairement ou non à ces substances.** Le risque d'exposition à des contaminants alimentaires génotoxiques doit être pris en compte alors que les substances génotoxiques soumises à autorisation seront systématiquement exclues. La pertinence des nouvelles approches en évaluation du risque comme le seuil de toxicité (TTC), la « Margin of Safety », la « Margin of exposure », le « Read Across » et le « Mode of Action » seront discutées.

LA RÉÉVALUATION DES COLORANTS ALIMENTAIRES

Pierre Galtier

Pierre Galtier, Docteur de l'Université de Montpellier et Docteur d'état en Sciences pharmaceutiques, a été directeur du laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie INRA de Toulouse (1995 à 2005). Actuellement directeur de recherche honoraire à l'INRA, il est expert scientifique auprès de l'ANSES et de l'EFSA.

La Directive 89/107/EEC puis les Règlements de la Commission Européenne (EC) No 1333/2008 et N° 257/2010 sur les additifs alimentaires prévoient la réévaluation de tous les additifs alimentaires autorisés avant sa divulgation. La Commission Européenne a souhaité que la première catégorie réévaluée soit celle des colorants alimentaires.

Cette réévaluation, confiée au Panel ANS (*Additives and Nutrient Sources*) de l'EFSA a débuté en 2007. Depuis cette date, **une trentaine de colorants alimentaires ont été réévalués, essentiellement des colorants d'origine synthétique.** La réévaluation est basée sur les évaluations antérieures (notamment par le JECFA

et le SCF), les documents disponibles dans la littérature scientifique depuis ces évaluations et les données fournies lors d'appels à données (*call for data*) lancés par l'EFSA pour compléter les données disponibles.

Plusieurs situations se sont présentées. Pour certains colorants, comme le Rouge 2 G, la DJA a été suspendue. D'autres colorants ont vu leur DJA diminuée ou augmentée en tenant compte de nouvelles données toxicologiques ou de l'interprétation différente de données toxicologiques existantes. Enfin, un certain nombre de colorants ont conservé leur DJA attribuée antérieurement.

«**Les données d'exposition sont beaucoup plus précises que lors des évaluations précédentes, elles prennent en compte à la fois la base de données de consommation européenne de l'Efsa, les doses autorisées par la réglementation mais également les doses utilisées par les industriels permettant ainsi la caractérisation du risque.**»

Enfin, il est important de noter la difficulté pour le Panel ANS d'évaluer les colorants d'origine naturelle pour lesquels les données analytiques et les études toxicologiques ne sont pas toujours aussi complètes que pour les colorants d'origine synthétique.

LES MÉTABOLITES SECONDAIRES TOXIQUES DES PLANTES

Hervé This

Hervé This est physico-chimiste INRA, responsable du Groupe INRA/AgroParisTech de gastronomie moléculaire, dans l'UFR Chimie Analytique d'AgroParisTech et dans l'Equipe IAQA de l'UMR 1145 (GENIAL) INRA/AgroParisTech. Il est également professeur consultant à AgroParisTech, directeur scientifique de la Fondation Science & Culture Alimentaire de l'Académie des sciences, et secrétaire de la Section VIII (Alimentation humaine) de l'Académie d'agriculture de France.

Comment choisir des aliments « sains » ? La question n'est pas neuve, et elle a souvent été mal traitée.

Par exemple, dans la seconde moitié du XVIII^e siècle, quand Antoine Augustin Parmentier voulut promouvoir la culture de la pomme de terre *Solanum tuberosum* L. et la consommation de ses tubercules, il effectua des travaux d'analyses (rudimentaires, vu les moyens de l'époque) et s'efforça de combattre les réticences contre ce végétal de la famille des Solanacées, à laquelle appartiennent, par exemple, la mandragore *Mandragora officinarum* L. ou la belladone *Atropa belladonna* L. Parmentier signale pourtant que certaines eaux de lavage de parties corticales des tubercules de *Solanum tuberosum* L. sont « âcres », ce que l'on gagnera à interpréter à la lueur des travaux d'Ariz *et al.* (2013), qui montrent que la pratique actuelle qui consiste à consommer les pommes de terre avec leur peau conduit à consommer des quantités de glycoalcaloïdes (α -solanine, α -chaconine) en quantités notables, parfois supérieures à la limite de consommation (200 mg/kg de masse fraîche, pour la totalité des glycoalcaloïdes). Autrement dit, il faut s'étonner que le public, qui cherche par ailleurs des aliments « sains » et « naturels », ignore que le cortex des tubercules contient des alcaloïdes toxiques, et thermoré-

sistants de surcroît, jusqu'à des températures (285 °C) bien supérieures aux températures couramment utilisées pour les fritures profondes.

Le cas de l'estragole (1-méthoxy-4-(2-propényl)-benzène) est bien pire, puisque ce dernier, tératogène et cancérigène, ne peut être éliminé de l'estragon ou du basilic sans anéantir leur intérêt sensoriel. Inversement, il a l'intérêt de bien mettre en valeur les questions de « bio-activité » : on n'a pas assez répété qu'un poison qui serait enfermé dans une matrice dont il ne serait pas libéré pourrait n'avoir aucun effet. En l'occurrence, la toxicité de l'estragole est considérablement réduite, *in vitro*, quand le composé est appliqué en même temps que des tissus végétaux, ce qui, d'ailleurs, pose la question du mécanisme de ce phénomène, ainsi que celle de la redistribution du composé dans les « aliments », qui résultent des transformations « culinaires » appliquées aux ingrédients alimentaires (cette dernière étude relevant de travaux de gastronomie moléculaire). Autrement dit, **l'étude toxicologique des aliments n'est rien si elle n'assortit pas l'étude de toxicologie du principe actif de l'étude de la bio-activité dudit composé dans les aliments, et non seulement dans les ingrédients alimentaires.**

Cela étant posé, la vogue du naturel (et son utilisation par une certaine industrie alimentaire) est dangereuse, et elle conduit à des accidents répertoriés par les Centres anti-poisons. **De même que les nez n'ont pas été créés pour porter des lunettes, il est bon de rappeler que les végétaux n'ont pas été forgés par l'évolution biologique en vue de nourrir l'être humain.** Les paléanthropologues montrent que les primates ont vraisemblablement coévolué avec les végétaux, mais il n'en demeure pas moins que de nombreux végétaux, par leurs métabolites, ont des toxicités redoutables, parfois mortelles. La vogue du naturel, de ce point de vue, semble s'accompagner d'un nombre croissant de confusions botaniques : la bourrache avec la digitale, l'ail des ours avec la colchique, la badiane de Chine et la badiane du Japon, la morelle et la myrtille... sans parler de la carotte sauvage et de la cigüe.

Le monde végétal est infini, et il porte en son sein poisons et remèdes. Le chimiste Pierre Potier, à qui revenaient à une époque 95 % des royalties de tout le CNRS (pour des anticancéreux majeurs, tel le taxol), évoquait le « magasin du bon dieu », pour signaler la richesse du monde naturel.

Il aurait mieux fait de parler du magasin du bon dieu et du diable :

« **Nous avons besoin de beaucoup de travaux scientifiques pour identifier les opportunités et les risques associés aux métabolites des végétaux.** »

Et nous aurons besoin de beaucoup de saine communication pour éradiquer des expressions telles que « bon pour la santé ». Souvenons-nous de la pomme de terre !

Enfin, on ne saurait évoquer les métabolites secondaires toxiques des plantes sans discuter leur bio-activité dans le cadre de la « cuisine note à note », qui est appelée à se développer dans les prochaines décennies. Cette forme de préparation des aliments ne fait pas usage de tissus végétaux et animaux, mais de composés purs, qui sont assemblés en vue de construire des aliments ayant consistance, cou-

leur, odeur, saveur, forme, température... Comment prévoir la bio-activité des composés bio-actifs, en fonction de la matrice où ils sont inclus ? Il faudra un lourd programme d'études scientifiques pour savoir répondre à cette question.

LES MYCOTOXINES

Isabelle Oswald

Ingénieur agronome de formation, Isabelle Oswald est directrice de recherche au sein de l'Unité INRA de Toxicologie Alimentaire (UMR 1331 ToxAlim). Elle anime une équipe de recherche centrée sur les mycotoxines qui étudie à la fois la biosynthèse et la toxicité de ces contaminants. Elle participe au groupe de travail de l'EFSA sur les mycotoxines produites par *Fusarium*.

Les mycotoxines sont des produits du métabolisme secondaire de moisissures pouvant se développer sur la plante au champ ou en cours de stockage et doués de potentialités toxiques à l'égard de l'homme et des animaux. **Plus de 300 métabolites secondaires ont été identifiés mais seule une trentaine possède de réelles propriétés toxiques préoccupantes.**

Ces toxines sont secrétées par des moisissures appartenant notamment aux genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. Deux groupes de champignons toxigènes peuvent être distingués. Le premier type est constitué de champignons envahissant leur substrat et produisant la mycotoxine sur plantes sénescentes ou stressées (*Alternaria*, *Fusarium*) : il est alors question de toxines de champs. L'autre groupe regroupe ceux qui produisent les toxines après récolte (*Aspergillus*, *Penicillium*), on les qualifie de toxines de stockage.

Les mycotoxines se retrouvent à l'état de contaminants naturels de nombreuses denrées d'origine végétale, en particulier les céréales mais aussi les fruits, noix, amandes, grains, fourrages ainsi que les aliments composés et manufacturés issus de ces filières.

Du point de vue agroalimentaire et sanitaire, les toxines considérées comme importantes sont les aflatoxines, les ochratoxines et la patu-

line produites par les *Aspergillus* et les *Penicillium*, les fumonisines, la zéaralénone et les trichothécènes, notamment le déoxynivalénol, le Nivalenol et la toxine T-2 élaborés par les *Fusarium*. La mise en place de réglementations est déjà intervenue à propos de l'aflatoxine B1, l'ochratoxine A, la patuline, la zéaralénone et le deoxynivalenol en alimentation humaine et des recommandations ont été édictées pour l'alimentation animale.

La toxicité des mycotoxines est variable, certaines exerçant un pouvoir hépatotoxique voire cancérogène (aflatoxines), d'autres se révélant œstrogènes (zéaralénone), immunotoxiques (patuline, trichothécènes, fumonisines), néphrotoxiques (ochratoxine A) ou neurotoxiques (trémorgènes). Un autre aspect de leur toxicité est la prise en compte des résidus présents dans les productions issues d'animaux ayant consommé une alimentation contaminée.

L'évaluation du risque mycotoxique demeure délicate. En effet, ce risque est d'essence naturelle, l'homme n'en maîtrisant pas la survenue (conditions climatiques notamment), il est pernicieux car la contamination fongique est difficilement contrôlable et enfin il peut être multiple en raison de la capacité d'une même moisissure à produire différentes mycotoxines. En effet, plusieurs toxines d'une même famille structurale ou présentant des structures différentes peuvent se

retrouver dans le même produit alimentaire. La toxicité de ces mélanges de toxines est complexe et dépend de nombreux facteurs : les toxines, leur ration mais aussi la concentration du mélange.

« **En conclusion, issues d'une contamination généralement reconnue comme d'origine végétale, les mycotoxines constituent un problème très actuel de qualité et de sécurité en alimentation humaine et animale.** »

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Jean-Pierre Cravedi

Jean-Pierre Cravedi est toxicologue, directeur de recherches à l'INRA de Toulouse (Unité Toxalim). Son activité de recherche concerne le devenir et les effets des contaminants alimentaires, parmi lesquels de nombreux perturbateurs endocriniens (pesticides, alkylphénols, phtalates, bisphénols, retardateurs de flamme...). Il est auteur ou co-auteur de plus de 150 publications scientifiques dont près de la moitié traite des perturbateurs endocriniens. Il est membre de plusieurs groupes d'experts, notamment le groupe de travail sur les perturbateurs endocriniens de l'ANSES depuis 2010 et le Conseil Scientifique du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) depuis 2006. Il a été par ailleurs membre de l'expertise collective INSERM sur les substances reprotoxiques (2009-2010) et membre du panel « contaminants » à l'EFSA de 2003 à 2012.

Un nombre important d'études scientifiques indique que plusieurs centaines de substances exogènes présentes dans notre alimentation peuvent perturber le système endocrinien. Les conséquences en matière de santé d'une exposition à long terme à de faibles doses de perturbateurs endocriniens font débat au sein de la communauté scientifique concernée et des agences nationales et internationales en charge de l'évaluation du risque des substances chimiques. **Au cours des dernières années, les principaux points de discussion ont porté sur la pertinence des modèles animaux et la validité des extrapolations de l'animal à l'Homme, sur l'importance des périodes d'exposition et les effets multi-générationnels, ou encore sur le fait que de faibles doses puissent avoir un effet plus important que des doses plus élevées, remettant en cause un dogme de la toxicologie qui veut que «la dose fait le poison».** La caractérisation du danger et l'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens posent de nouveaux défis aux toxicologues et écotoxicologues contraints de répondre aux exigences d'une réglementation sur les produits chimiques (REACH), les produits phytosanitaires, les biocides, les produits cosmétiques qui exige la prise en compte du critère de perturbation endocrinienne dans le processus d'autorisation de mise sur le marché. Une difficulté majeure dans l'évaluation des perturbateurs endocriniens tient au fait que la perturbation endocrinienne n'est pas un impact toxicologique unique, mais relève de plusieurs mécanismes

ou modes d'actions, pouvant chacun aboutir à différents effets délétères parmi lesquels des effets sur la reproduction, le développement, le métabolisme, le système immunitaire, le comportement, la promotion tumorale.

La toxicologie réglementaire et les protocoles sur lesquels elle repose sont mal adaptés pour appréhender les dangers des perturbateurs endocriniens. Si les incertitudes liées aux extrapolations des études animales à l'Homme ne sont pas propres à la problématique des perturbateurs endocriniens, plusieurs points, plus spécifiques, rendent l'exercice d'évaluation du risque délicat. Parmi les difficultés rencontrées, la frontière entre perturbation endocrinienne et effet néfaste proprement dit est une question récurrente, tout comme le sont les courbes doses-réponses non monotones ou encore les effets trans-générationnels de certains composés lorsque l'exposition a lieu en période périnatale.

« **La première mesure qui s'impose si l'on souhaite réduire les controverses ou incertitudes en matière de perturbation endocrinienne est de disposer de critères précis définissant ce qu'est un perturbateur endocrinien et sur lesquels l'évaluation du risque puisse se baser** »

Il est également nécessaire de disposer de méthodes d'essai autres que celles concernant les hormones thyroïdiennes et sexuelles, et de prendre en compte des effets toxiques dépassant la sphère de la reproduction ou du

développement. Les courbes doses-réponses non monotones, dites en U ou en U inversé qui sont observées pour différentes cibles des perturbateurs endocriniens mettent en difficulté la détermination d'une dose sans effet adverse (NOAEL) ou de toute valeur seuil communément utilisée en évaluation du risque.

Une partie des incertitudes liées à l'évaluation du risque en matière de santé publique des perturbateurs endocriniens relève de l'absence de données, ou de données discordantes chez l'Homme, rendant impossible la mise en évidence d'un lien de cause à effet entre les données d'exposition et un éventuel dysfonctionnement hormonal. Certes, ce lien a été établi pour la tragédie du diéthylstilbestrol ou encore pour les populations d'ouvriers agricoles d'Amérique centrale exposées au dibromochloropropane, mais il reste purement hypothétique pour les contaminants alimentaires auxquels la population générale est exposée. Une augmentation des troubles de la santé due aux perturbateurs endocriniens est d'autant plus difficile à mettre en évidence que ceux-ci sont susceptibles d'apparaître plusieurs années ou décennies après une exposition pré- ou post-natale, à ces substances.

L'interprétation délicate de ces données, soumises au jugement d'experts de culture et d'horizons différents ont pu conduire, pour une même substance, à des avis substantiellement différents entre agences d'évaluation du risque.

DÉFINITION DES RECOMMANDATIONS ALIMENTAIRES POUR LA POPULATION FRANÇAISE : COMMENT INTÉGRER L'ANALYSE BÉNÉFICES-RISQUES ?

Esther Kalonji

Docteur en physiologie de la nutrition humaine, Esther Kalonji est Chef d'Unité adjoint de l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition à l'Agence nationale de sécurité sanitaire Alimentation, Environnement, Travail. Elle coordonne depuis plus d'une dizaine d'années des projets d'expertise collective visant à la prise de décision publique. Elle pilote actuellement la révision du socle scientifique des repères de consommation alimentaire pour la population française valorisés dans le cadre du PNNS.

Un paradoxe de certains aliments réside dans le fait qu'ils sont des vecteurs privilégiés de nutriments essentiels pour notre métabolisme mais qu'ils peuvent également être vecteurs de contaminants chimiques susceptibles d'induire des effets à long terme sur la santé. Ainsi, **la prévention des maladies chroniques, via une nutrition optimale, rend incontournable d'apprécier dans les démarches d'évaluation du risque sanitaire les effets liés aux expositions à l'ensemble des composants alimentaires, nutriments et contaminants.**

L'évaluation des risques et/ou des bénéfiques a fait l'objet de nombreux travaux dans des domaines variés de l'alimentation. **Toutefois, l'intégration conjointe de l'ensemble des dangers, quelle que soit leur nature (toxicologique, nutritionnelle par exemple) au sein d'une démarche commune d'évaluation des risques (qualitative et/ou quantitative) reste complexe et marginale en l'absence de consensus sur les approches à mettre en œuvre (Efsa 2010)¹.**

1- Efsa Scientific Committee; Guidance on human health risk-benefit assessment of food. *Efsa Journal* 2010; 8(7)1673. [41 pp.]. doi:10.2093/j.efsa.2010.1673. www.efsa.europa.eu

Dans un contexte de multiplication des messages dans le domaine de l'alimentation, messages souvent parcellaires, soit au regard des risques, soit au regard des bénéfiques, l'Anses a émis en juin 2010 des recommandations de consommation de poissons et produits de la mer pour la population française sur la base d'une analyse bénéfiques-risques (Afssa 2010)². Cette évaluation s'est basée sur deux types d'approche par étapes :

- La première a consisté à : i) estimer au regard des données de contamination des aliments, le niveau de consommation n'induisant pas de risque de dépassement des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les différentes catégories de la population et à ii) comparer l'apport alimentaire pour le ou les nutriments considérés à l'apport nutritionnel conseillé (ANC).

- La seconde a consisté à : i) estimer au regard des données de composition des aliments, le niveau de consommation permettant de couvrir les ANC et ii) à comparer l'exposition

2- Afssa (2010)- Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux bénéfiques / risques liés à la consommation de poissons (Saisine n° 2008-SA-0123) www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2008sa0123.pdf

alimentaire à la ou aux VTR pour le ou les dangers considérés.

« La révision des repères de consommation alimentaires pour la population française offre aujourd'hui la possibilité de généraliser ce type de démarche d'évaluation à l'alimentation prise dans sa globalité. »

La priorisation des nutriments et contaminants chimiques à prendre en compte, les groupes alimentaires à considérer, les populations particulières à identifier, la méthode d'évaluation bénéfiques-risques à privilégier sont autant de questions que l'expertise devra aborder. Ce travail innovant est actuellement en cours à l'Anses.

BRAFO, EVALUATION DES RISQUES ET BÉNÉFICES DES ALIMENTS

Stéphane Vidry

Docteur en sciences des aliments de l'Université de Montpellier, Stéphane Vidry est coordinateur du programme scientifique d'ILSI Europe.

Ayant rejoint ILSI Europe en 2006, il a été responsable de la coordination du projet BRAFO (Benefit Risk Assessment for Foods) financé par la Commission européenne. Il possède une grande expérience dans la gestion de projets et particulièrement dans le domaine de l'évaluation risques-bénéfices des aliments et dans celui de la nutrition et de la santé. Avant de rejoindre l'ILSI, il a travaillé pendant trois ans pour l'industrie laitière française avant de devenir chef de projet scientifique du centre de recherche de la Commission européenne à Séville.

Comme le fardeau des coûts de la santé au sein de la société augmente en raison d'une augmentation de la durée de vie, une alimentation équilibrée peut jouer un rôle important dans la prévention de la maladie. Il existe une disparité considérable dans la façon dont les avantages et les risques sont comparés pour les composés présents dans les aliments, souvent due à un jugement subjectif. Cela empêche la comparaison adéquate des solutions alternatives et rend la hiérarchisation des ressources difficile. En outre, il est extrêmement difficile de fournir des conseils compréhensibles pour les consommateurs.

« Il est donc essentiel qu'une stratégie efficace soit mise au point pour permettre une analyse globale de l'impact sanitaire net de composés présents dans les aliments pour être évalués et quantifiés, d'une manière analogue à l'évaluation actuelle du risque. »

L'évaluation des risques de composés dans les aliments est un processus

mature qui suit une approche scientifique bien développée ; la stratégie suivie est souvent le résultat d'un mélange de jugement et d'expérience. Ce processus d'évaluation des risques a bien servi la société dans la mesure où il a protégé les consommateurs contre les effets potentiellement nocifs des produits chimiques auxquels ils auraient peut-être été exposés par voie alimentaire. Pour les produits chimiques utilisés pour garantir l'intégrité des aliments qui nécessitent une autorisation préalable, comme les pesticides ou les matériaux d'emballage, cela fonctionne bien, même si les avantages indirects sont rarement pesés contre les risques résiduels. Pour les produits chimiques avec les prestations de santé directs potentiels tels que les vitamines ou les phyto-oestrogènes, la situation est plus complexe. **Il est alors essentiel d'évaluer dans une évaluation intégrée des risques, les impacts négatifs manifestes sur la santé, et les avantages qui produisent un impact positif sur la santé.**

Le but de BRAFO, un projet financé par la Commission européenne et coordonné par ILSI Europe, était d'élaborer un cadre permettant une comparaison quantitative des risques et bienfaits des aliments et des composés alimentaires basée sur une échelle de mesure commune pour la santé humaine. L'approche doit être basée sur l'évaluation des changements dans la qualité / durée de vie grâce à un système qui permet de pondérer la qualité des données et de la gravité de l'effet. L'arbre de décision permet de soulever les risques et les avantages en jeu. La méthodologie développée est suffisamment transparente pour servir de référence à l'harmonisation des méthodes d'évaluation utilisées dans l'Union européenne et plus largement dans les évaluations internationales.

GESTION DU RISQUE PAR LES AUTORITÉS PUBLIQUES

Jean-Luc Angot

Docteur vétérinaire, Jean-Luc Angot est directeur général adjoint de l'alimentation au Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, depuis avril 2009.

Auparavant, il a été adjoint au chef du bureau des échanges internationaux de la DGAL, attaché vétérinaire auprès de l'ambassade de France en Italie, directeur des services vétérinaires du département de la Meuse, secrétaire général adjoint du Comité interministériel de l'agriculture et de l'alimentation, responsable du secrétariat français du *Codex alimentarius*, directeur adjoint de l'Office national interprofessionnel des viandes, de l'élevage et de l'aviculture, directeur général adjoint de l'OIE.

Après avoir rappelé les raisons qui nécessitent de réglementer en matière de risques liés aux dangers physiques ou chimiques de l'alimentation, Jean-Luc Angot présentera les bases juridiques et la réglementation devant être appliquée par les professionnels tout au long de la chaîne alimentaire pour assurer la sécurité sanitaire de leurs produits, la surveillance et les contrôles officiels conduits dans les entreprises et sur les denrées mises sur le marché, en focalisant sa présentation sur les risques chimiques. Il conclura en présentant les résultats 2012 des contrôles officiels, les données récentes permettant d'évaluer l'exposition de la population française

aux contaminants chimiques (2^e étude de l'alimentation totale conclue en 2011), et les questionnements scientifiques actuels concernant des risques chimiques émergents identifiés grâce aux outils de veille et d'épidémiologie, aux données issues de la recherche, sur lesquels les gestionnaires des risques se doivent d'être attentifs.

« Le risque sanitaire au regard des contaminations chimiques de l'alimentation apparaît globalement maîtrisé, même si certaines situations nécessitent une vigilance de la part des pouvoirs publics, »

tant dans la gestion « classique » des risques chimiques (substance par substance / intégration des données de l'évaluation des risques avec les modèles actuels) qu'en s'intéressant aux risques émergents dans ce domaine (perturbateurs endocriniens, effets cocktails...), tout cela en toute transparence.

GESTION DES RISQUES DANS LES ENTREPRISES AGROALIMENTAIRES

Hervé Lafforgue

Docteur en Pharmacie, Hervé Lafforgue fut pharmacien responsable du laboratoire Gallia de 1986 à 2000, puis responsable assurance qualité de la société Blédina de 1986 à 1997. Depuis 1998, il est Food Safety Leader, en charge de l'évaluation des risques chimiques au sein du Danone Food Safety Center.

Il a représenté les industries alimentaires au sein du CSHPF de 1995 à 2000 et actuellement au sein de syndicats professionnels : il est Président du Groupe Contaminants Matériaux au contact de l'ANIA, membre de la délégation française du Comité Codex Contaminants et Président de la Commission Qualité Nutrition d'Alliance 7.

Pour répondre aux exigences réglementaires et commerciales, les entreprises de l'agroalimentaire doivent identifier tous les aspects de leurs activités qui sont déterminants pour la sécurité et la salubrité de leurs produits.

« Il est donc essentiel pour un opérateur de maîtriser tous les dangers, à tous les stades du cycle de vie de ses produits (conception, production, stockage, transport, distribution), afin de respecter les spécifications (réglementaires et commerciales) et garantir la sécurité des consommateurs. »

Dans le processus de gestion des risques, les opérateurs actifs dans la chaîne alimentaire :

- **identifient tous les dangers** (physiques, biologiques ou chimiques) susceptibles *a priori* de contaminer leurs produits aux différentes phases de la production,

- **estiment pour chacun d'entre eux, le niveau de risque** (la probabilité d'apparition du danger et sa sévérité) en fonction des conditions de travail, des procédures et des pratiques en vigueur. C'est sur cette base que des mesures de maîtrise appropriées, adaptées à la nature et au niveau de risque, seront adoptées par l'entreprise,

- **évaluent les différentes options de gestion des risques et les mettent en œuvre,**

- **assurent leur suivi et contrôle** : veillent à ce que ces mesures soient respectées et revues régulièrement.

Le Plan de Maîtrise Sanitaire (mesures prises pour assurer l'hygiène et la sécurité sanitaire des productions vis à vis des dangers) repose sur :

1/ Les Bonnes Pratiques d'Hygiène/ Programme Pré requis : conditions et activités de base nécessaires pour maintenir tout au long de la chaîne alimentaire un environnement hygiénique approprié à la production (nettoyage/désinfection – lutte contre les nuisibles – maintenance – hygiène du personnel...). Cette mise en œuvre est un prérequis à toute démarche HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Points*).

2/ La méthode HACCP : cet outil de gestion du risque alimentaire induit une attitude proactive à l'égard des problèmes de qualité sanitaire, contrairement aux méthodes traditionnelles de contrôle qualité a posteriori. Il repose sur la mise en œuvre de 7 principes :

• **identifier les dangers, évaluer les risques et définir les mesures de maîtrise** (utilisation de la Méthode

des 5 M)

• **déterminer les points critiques** : préciser si la mise en place de mesures préventives est possible et permet de minorer ou annuler le risque (cf arbre de décision pour identifier les CCP)

• **fixer les limites critiques des CCP**

• **élaborer des mesures de surveillance des points critiques** : établissement de valeurs limites et de tolérance de dépassement.

• **définir des actions correctives** : récupérer la maîtrise du point critique si tolérances dépassées

• **mettre en place un système documentaire et d'enregistrement**

• **vérifier le système** : vérification a posteriori des enregistrements.

3/ La traçabilité : capacité à retracer, à travers toutes les étapes de la production, de la transformation et de la distribution, le cheminement d'une denrée alimentaire. Elle permet le blocage ou le retrait ciblé des lots en cas de problème de sécurité d'une denrée alimentaire.

Les référentiels de sécurité des aliments : depuis 2005, les industriels de l'agroalimentaire disposent d'une norme internationale spécifique relative aux sys-

tèmes de management de la sécurité des aliments (norme ISO 22000). ISO 22000 regroupe à la fois l'approche système de management de la norme ISO 9001 (amélioration continue) et la maîtrise des dangers qui inclut les principes de l'approche HACCP et la notion de PRP. Il s'agit de mettre en place un système global décrit par une série de processus soumis à un

système de validation externe par le biais d'audits externes réalisés par un organisme certificateur.

Un exemple concret de la mise en œuvre d'une démarche concertée entre industriels pour maîtriser le risque acrylamide est présenté, se traduisant par une *Toolbox* (guide de recensement des bonnes pratiques

à mettre en œuvre de la conception du produit à sa production à l'échelle industrielle).

Il est primordial de considérer que la priorisation des risques et la fixation des objectifs de sécurité des aliments nécessitent un dialogue permanent entre évaluateurs et gestionnaires des risques.

LES REGISTRES SCIENTIFIQUES, ÉCONOMIQUES ET SOCIÉTAUX DE LA CARACTÉRISATION DES RISQUES

Bernard Chevassus-au-Louis

Bernard Chevassus-au-Louis, normalien biologiste, est inspecteur général de l'Agriculture. Il a été notamment directeur général de l'INRA, président du conseil d'administration de l'AFSSA (devenue ANSES) et président du Muséum national d'histoire naturelle.

On rappellera tout d'abord que le fait de prendre en compte « l'acceptabilité » d'un risque dans une décision relève de la gestion et non de l'évaluation des risques. Cependant, **cette décision peut prendre en compte différents éléments fournis par l'évaluation des risques et il est donc important d'analyser les différents « registres » d'évaluation qui se mettent en place dans une société.**

Le premier registre est celui de l'évaluation scientifique, qui mobilise essentiellement les sciences biologiques. Dans ce cas, l'analyse est quantitative et populationnelle : le risque est caractérisé par des valeurs quantitatives (probabilités, espérance de vie, DALY...) et est rattaché non à un individu mais à une population (ou à une sous-population) supposée homogène. Les critères d'aide à la décision sont soit le caractère minime du risque (avec la difficulté de traduire un chiffre par un adjectif qualificatif, minime, négligeable, infime...), soit une mise en balance avec des bénéfices de même nature (risques et bénéfices pour la santé, ou pour l'environnement) mais qui peuvent concerner des individus différents (d'où un second problème).

Le registre de l'analyse économique est rarement mobilisé à ce jour dans le cas des risques

alimentaires (ou alors, il est parfois confondu avec les critères sociétaux, comme pour les OGM) mais il pourrait l'être davantage à l'avenir. On en connaît les principes : il permet, grâce à différentes techniques, de transformer les différentes grandeurs physiques caractérisant les risques et les bénéfices en valeurs monétaires et, surtout, de cumuler ensuite ces estimations pour conclure à un « solde » positif ou non de la balance bénéfico-risque. Deux problèmes principaux seront discutés, celui de la pertinence des techniques de monétarisation des biens non-marchands (le bien-être, la qualité de vie...) et celui de la légitimité éthique du cumul de phénomènes non-commensurables et concernant des personnes différentes.

Enfin, l'analyse sociétale est à la fois plus limitée dans ses objectifs – un individu cherche seulement à évaluer le risque pour lui et ses proches – et plus diversifiée dans ses critères : elle va combiner des informations issues des experts (degré de connaissance du risque, degré de consensus...) et des jugements qualitatifs et personnels – les fameux « attributs du risque » – pour considérer que le risque peut être pris ou non. En outre, la combinatoire de ces éléments relève plutôt d'une logique de « facteur limitant » (un seul critère défavorable suffit à mal classer le

risque) que d'une logique additive, comme dans le registre économique.

«**Nous concluons en insistant sur le fait que ces différents registres relèvent tous des démarches « rationnelles » mais que leur caractère souvent non convergent, voir conflictuel, est lié au fait qu'ils mobilisent ou privilégient des informations différentes et les traitent avec des critères et des méthodes différentes.**»

CONTACTS PRESSE :

Justine Dyon

Fonds français Alimentation & Santé
01 45 00 92 50
j.dyon@alimentation-sante.org

Houney Touré Valogne

Agence Vivactis
01 46 67 63 44
h.toure-valogne@vivactis-publicrelations.fr

