

## Evaluation du risque alimentaire d'origine chimique : 50 ans d'évolution

**Gérard PASCAL** est Directeur de recherches honoraire à l'INRA et membre de l'Académie d'agriculture de France.

### RÉSUMÉ

#### Evaluation du risque alimentaire d'origine chimique : 50 ans d'évolution

Au milieu des années 1950, est né au sein de l'OMS un comité scientifique, le JECFA, qui a entrepris un travail d'élaboration d'une méthodologie d'évaluation toxicologique des additifs alimentaires, reprise depuis par de nombreux pays. Devant la multitude de substances à évaluer (matériaux en contact avec les aliments, arômes...), dont les expositions sont particulièrement faibles, de nouvelles approches ont été proposées. Les derniers développements concernent l'établissement d'une « marge d'exposition ». Retour sur un demi siècle de progrès.

### INTRODUCTION

Les sources de risque sanitaire lié à l'alimentation sont multiples, à commencer par les substances naturellement présentes dans les matières premières alimentaires, les composés résultant de leurs transformations industrielles et culinaires, du transport et de la conservation de nos aliments. Des contaminants de l'environnement posent également des questions de sécurité sanitaire en alimentation. Il serait incontestablement intéressant d'aborder tous ces aspects, mais une conférence de l'IFN n'y suffirait pas !

Et puis il faudrait aussi évoquer la question des déséquilibres alimentaires dont les risques ne sont pas perçus par le consommateur comme de même nature, mais qui présentent pourtant, pour le toxicologue, de grandes similitudes, leur évaluation posant cependant des difficultés encore bien plus grandes.

Par pragmatisme, les « pères » de la toxicologie alimentaire ont choisi de s'attaquer en priorité à la question la plus simple et la mieux circonscrite, celle des additifs alimentaires, des substances chimiquement définies dont l'addition aux aliments est volontaire et dont l'exposition du consommateur peut être abordée relativement simplement.

Nous partons donc des premiers pas réalisés il y a plus de

50 ans au plan international pour imaginer une démarche dédiée à l'évaluation des risques que leur utilisation peut entraîner, montrerons que cette démarche pouvait être étendue à l'évaluation des risques des contaminants alimentaires et des produits phytosanitaires avec quelques aménagements.

Des améliorations ont été apportées pendant une trentaine d'années, au cours de cette première phase, avant que de nouvelles approches, imposées par l'ampleur de la tâche d'évaluation, ne permettent d'établir, au cours des années 90 et au début du XXI<sup>e</sup> siècle, des priorités d'examen en fonction de l'importance potentielle du risque.

Enfin, depuis les dernières années, de nouveaux progrès sont devenus possibles grâce notamment au développement de méthodologies issues de la génomique et de la post génomique, en même temps que des questions insuffisamment approfondies comme celles des cancérogènes génotoxiques, des perturbateurs endocriniens, des cocktails de substances toxiques ainsi que celle de l'évaluation de l'exposition des consommateurs, sont l'objet des réflexions et recherches des toxicologues et hygiénistes.

Conférence du 26 avril 2011

La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de ses auteurs.



## 1. La première étape (1955 - 1987)

La gestation du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires plus connu sous le sigle anglais de JECFA a été de l'ordre de 3 ans, à partir du constat, lors de la 6ème Assemblée Mondiale de la Santé en 1953, de « l'utilisation croissante de diverses substances chimiques dans l'industrie alimentaire ». Successivement, en 1954, les conseils de l'OMS et de la FAO, le Comité mixte FAO/OMS d'experts de la Nutrition, ont discuté de l'intérêt qu'il y aurait « à adopter une méthode uniforme pour aborder les différents aspects de la question, en particulier :

- les très grandes divergences qui existent entre les mesures législatives appliquées ou envisagées dans les différents pays ;
- les données contradictoires que l'on relève au sujet des diverses substances chimiques ajoutées aux aliments et sur les divergences d'interprétation auxquelles elles donnent lieu, et
- la grave pénurie de renseignements concernant un grand nombre de ces substances quant à leur pureté et aux dangers que présente leur emploi pour la santé ».

C'est donc tout naturellement que FAO et OMS ont décidé d'organiser une conférence mixte sur les substances ajoutées aux denrées alimentaires en septembre 1955 à laquelle ont participé une vingtaine de scientifiques toxicologues et hygiénistes ainsi que des observateurs représentant différentes organisations comme la CIIA, le CIPC (conserve), l'Union internationale contre le cancer ou la DGF allemande. Parmi les recommandations issues de cette conférence figurait celle de mettre en place un ou plusieurs comités d'experts avec mandat de formuler des principes généraux pour régir l'adjonction de substances étrangères aux denrées alimentaires, avec un plan de charge qui donnait la priorité à l'examen des colorants, des agents conservateurs (antiseptiques et anti-oxygènes) et des agents émulsifiants. Le JECFA était né !

Il s'est réuni à Rome pour sa première session en décembre 1956 ; le rapport issu de cette réunion portait comme titre « Principes généraux régissant l'emploi des additifs alimentaires ». Présidé par le Dr. W.J. Darby (USA), le JECFA était alors composé de 8 membres dont le français René Truhaut, titulaire de la chaire de toxicologie de la faculté de pharmacie de l'Observatoire. Ce premier rapport du JECFA (1) évoque :

- les motifs techniques de l'utilisation des additifs ;
- les cas dans lesquels ils ne devraient pas être employés ;
- l'innocuité de ces additifs.

Une discussion intéressante est amorcée sur « liste d'additifs autorisés et liste d'additifs interdits : avantages et inconvénients respectifs », dont les conclusions sont clairement en faveur d'une liste positive.

Le rapport de la seconde session du JECFA (2) est intitulé « Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires ». Après l'énumération de considérations générales, il décrit la démarche générale à mettre en œuvre :

- identification chimique et physique ;
- études sur l'animal :
  - études sur la toxicité aiguë ;
  - études sur la toxicité à court terme ;
  - études sur la toxicité à long terme (dite chronique) ;
  - recherches biochimiques et autres études spéciales.
- valeur des essais, interprétation des résultats et examen des marges de sécurité.

Lors de cette seconde session du JECFA, le Pr. Truhaut a été l'initiateur de l'introduction dans ce dernier chapitre du rapport, d'un paragraphe sur « l'Évaluation des concentrations probablement inoffensives pour l'homme ». Il avait fait inclure la phrase suivante : « A partir de ces différentes investigations, un niveau de dose qui ne cause pas d'effet démontrable chez l'animal peut être établi. Lors de l'extrapolation de cette donnée à l'homme, il est désirable de disposer d'une marge de sécurité ». Il a été évoqué la valeur de 100 pour cette marge de sécurité. R. Truhaut a dit lui-même qu'à ce moment ceci lui paraissait encore un peu nébuleux.

L'évaluation de la cancérogénicité n'a été abordée qu'au cours de la cinquième session et a donné lieu à un rapport spécifique qui décrit de manière détaillée ce qu'il convient de faire dans ce domaine.

R. Truhaut participait depuis le début des années 50, dans diverses structures d'expertise, à l'évaluation des risques des pesticides et avait réalisé à cette occasion, qu'il fallait tenir compte non seulement des données toxicologiques, mais également de la nature des aliments susceptibles de contenir des résidus de pesticides ainsi que de la consommation moyenne de ces aliments, qui varie selon les régions et les groupes de population. Le concept de dose journalière admissible était en train de prendre forme dans son esprit.

C'est lors de la 6<sup>e</sup> session du JECFA à Genève en juin 1961, réunion dont il était vice-président, qu'il a soumis un document de travail plus élaboré. Le rapport correspondant comporte des monographies de 30 additifs ou familles d'additifs, précédées de considérations générales sur l'usage des additifs ainsi que de rappels des données biologiques qui sont présentées dans les monographies et d'un commentaire sur la valeur de ces données. On y trouve en particulier un chapitre « Evaluation » qui aborde :

- l'estimation de la concentration la plus élevée ne provoquant aucun effet toxique important ;
- l'estimation des marges admissibles d'absorption quotidienne chez l'homme, et qui présente dans un tableau ces marges, sans réserve ou sous certaines réserves, pour 41 substances.

Le comité recommandait alors à la FAO et à l'OMS, d'obtenir plus de détails sur les consommations alimentaires, d'intensifier la recherche et la formation en matière de toxicologie des additifs.

On voit apparaître la mention de « Dose quotidienne admissible, DQA » dans le 9<sup>e</sup> rapport du JECFA, puis celle

d'« Apport quotidien admissible pour l'homme » dans le 11<sup>e</sup> rapport. Les 10<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> rapports, dans leur version anglaise, évoquent l'ADI, « acceptable daily intake, unconditional, conditional et temporary ». La DQA ne devient la DJA « dose journalière admissible » dans le vocabulaire français que dans le 16<sup>e</sup> rapport.

Dans son 17<sup>e</sup> rapport, le JECFA précisait dans l'annexe 3, ses recommandations sur « les méthodes d'essai des additifs alimentaires », qui sont des indications générales, en insistant sur la nécessaire liberté à laisser au spécialiste, pour orienter les expériences ayant pour but la vérification de l'innocuité des additifs. Dans le même rapport, on note la définition de la DJA suivante : « La dose journalière admissible (DJA) pour l'homme, exprimée en fonction du poids corporel (mg/kg p.c.) est la quantité d'un additif alimentaire qui peut être ingérée quotidiennement dans le régime, même pendant toute une vie, sans entraîner de risque ». Cette 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 dans son deuxième rapport... Mais il serait déraisonnable d'appliquer ce coefficient de façon trop stricte.... ». Nous reviendrons sur la question posée par cette remarque.

$$DJA = \frac{\text{dose sans effet chez l'animal}}{100} \text{ en mg/kg de p.c./j}$$

Le JECFA a poursuivi ses évaluations des différentes catégories d'additifs, en ajoutant à ses préoccupations, à la demande du Codex alimentarius, les métaux lourds contaminant les aliments, mercure, plomb et cadmium en 1972, les antibiotiques et les résidus de médicaments vétérinaires, et certains oligoéléments. Il a publié de nombreuses monographies. En 1978, il a souligné qu'il n'avait cependant pas étudié de nombreux produits chimiques présents dans l'alimentation :

- des aromatisants dont seulement quelques uns ont été évalués ;
- des résidus d'adjuvants de transformation, des résidus d'additifs présents dans les aliments pour animaux ;
- les substances migrant des matériaux d'emballage ;
- des constituants naturels potentiellement toxiques.

Se posait dès cette époque la question de l'établissement de priorités d'évaluation toxicologique, devant l'ampleur de la tâche.

Pendant les années 70 et le début des années 80, le JECFA a évoqué à plusieurs reprises l'évolution des méthodes de la toxicologie et les progrès réalisés dans la sensibilité des approches destinées à mettre en évidence les effets des toxiques. Il a souhaité en 1981, qu'une revue de l'état de l'art de la méthodologie toxicologique soit réalisée. Il a fallu près de 6 ans pour que cette revue soit publiée sous les auspices de l'IPCS (International Programme on Chemical Safety) en collaboration avec le JECFA sous le titre

« Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food » (3). C'est un document très dense, qui passe en revue les différents aspects de l'évaluation des risques liés à l'utilisation des additifs. La partie de la table des matières ci-dessous qui concerne les tests biologiques, atteste de son exhaustivité :

## 5. TEST PROCEDURES AND EVALUATION

- 5.1. End-points in experimental toxicity studies
  - 5.1.1. Effects with functional manifestations
  - 5.1.2 Non-neoplastic lesions with morphological manifestations
  - 5.1.3. Neoplasms
  - 5.1.4. Reproduction/developmental toxicity
  - 5.1.5. In vitro studies
- 5.2. The use of metabolic and pharmacokinetic studies in safety assessment
  - 5.2.1. Identifying relevant animal species.
  - 5.2.2. Determining the mechanisms of toxicity
  - 5.2.3. Metabolism into normal body constituents
  - 5.2.4. Influence of the gut microflora in safety assessment
    - 5.2.4.1 Effects of the gut microflora on the chemical
    - 5.2.4.2 Effects of the chemical on the gut microflora
- 5.3. Influence of age, nutritional status, and health status on the design and interpretation of studies
  - 5.3.1. Age
    - 5.3.1.1 History
    - 5.3.1.2 Usefulness of studies involving in utero exposure
    - 5.3.1.3 Complications of aging
  - 5.3.2. Nutritional status
  - 5.3.3. Health status
  - 5.3.4. Study design
- 5.4. Use of human studies in safety evaluation
  - 5.4.1. Epidemiological studies
  - 5.4.2. Food intolerance
- 5.5. Setting the ADI
  - 5.5.1. Determination of the no-observed-effect level
  - 5.5.2. Use of the safety factor
  - 5.5.3. Toxicological versus physiological responses
  - 5.5.4. Group ADIs
  - 5.5.5. Special situations
  - 5.5.6. Comparing the ADI with potential exposure

Dans le même temps, l'Europe et la France n'étaient pas restées inactives. En Europe, en 1974 avait été créé un Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine (CSAH), présidé dès sa mise en place par R.Truhaut, comité qui a entrepris un travail parallèle à celui du JECFA et a publié des rapports dès 1975. Cette structure européenne différait de celles de la FAO/OMS en ce sens que les questions de nutrition et celles de toxicologie devaient être traitées dans le même comité alors qu'au niveau international existaient, nous l'avons vu, deux comités distincts. La présence simultanée dans la même instance, de nutritionnistes et de toxicologues s'est révélée très riche, même si la gestion du groupe n'en était pas facilitée. En avance sur le JECFA, le CSAH a préparé en 1980, un rapport (dixième série) « 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, il abordait successivement :

- les rations alimentaires de laboratoire et l'élevage des animaux d'essai ;
- la recherche biologique :
  - Etudes relatives à la toxicité aiguë ;
  - Etudes de toxicité génétique ;
  - Etudes métaboliques, y compris pharmacocinétiques ;
  - Etudes sub-chroniques ;
  - Etudes de reproduction et de tératogénicité ;
  - Etudes de toxicité et de carcinogénicité chroniques ;
  - Autres recherches toxicologiques.
- Interprétation et évaluation des résultats des tests :
  - Notion de DJA ;
  - Notion de dose sans effet ;
  - Marge de sécurité ;
  - Application de la notion de DJA ;
  - Extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez les animaux.

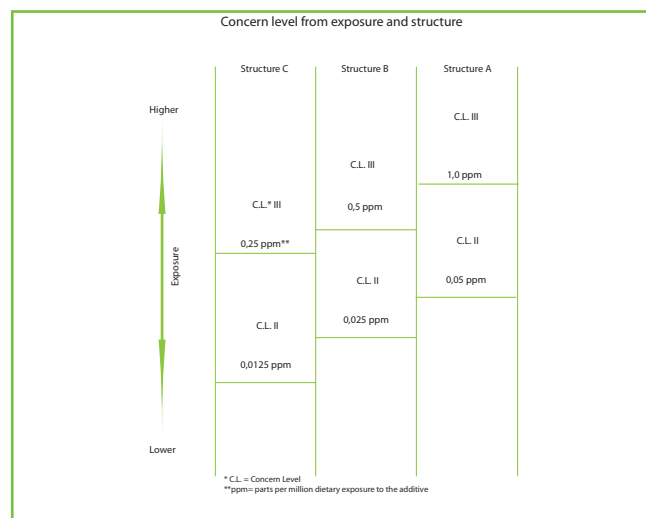
En France, sous l'égide du CNERNA dirigé par A. François, au sein d'une Commission de toxicologie présidé par R. Truhaut, un Comité « additifs alimentaires », animé par Jean Causeret, a préparé un numéro spécial des Annales de la Nutrition et de l'Alimentation (4) sur les « Méthodes d'évaluation toxicologique des additifs alimentaires ». Ces propositions ont été soumises au Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) qui les a faites siennes et les pouvoirs publics les ont utilisées pour rédiger une circulaire de la DGCCRF qui concernait la présentation des dossiers de demande d'autorisation d'additifs alimentaires en vue d'aider les pétitionnaires.

Un groupe de travail du CSHPF a aussi conduit un travail qui avait pour objectif, en l'attente d'une réglementation européenne, de simplifier les dossiers de demande d'autorisation ou de nouveaux emplois d'additifs inscrits à « l'inventaire », sur la base de leur faible potentialité toxique.

Toutes les réflexions menées de la fin des années 70 à 1987 soulignaient la surcharge de travail d'évaluation due à la quantité croissante de substances à évaluer et la nécessité de définir des priorités d'examen et des simplifications dans la procédure.

Un document important a été publié en 1982 par la Food and Drug Administration aux USA (US-FDA), "Toxicological Principles for the safety assessment of direct food additives and color additives used in food" (5). Il proposait que l'importance du dossier toxicologique soit modulée en fonction de deux paramètres : la dangerosité de la structure chimique de la substance et son niveau d'exposition, selon le schéma de la figure ci-après.

Trois niveaux de préoccupation sont définis (concern level I, II et III) en fonction de l'appartenance de la substance à trois classes chimiques de dangerosité croissante de A à C.

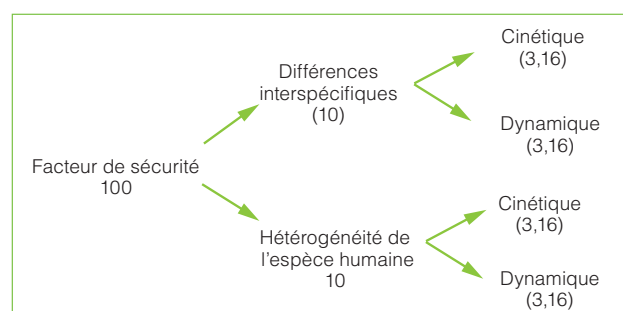


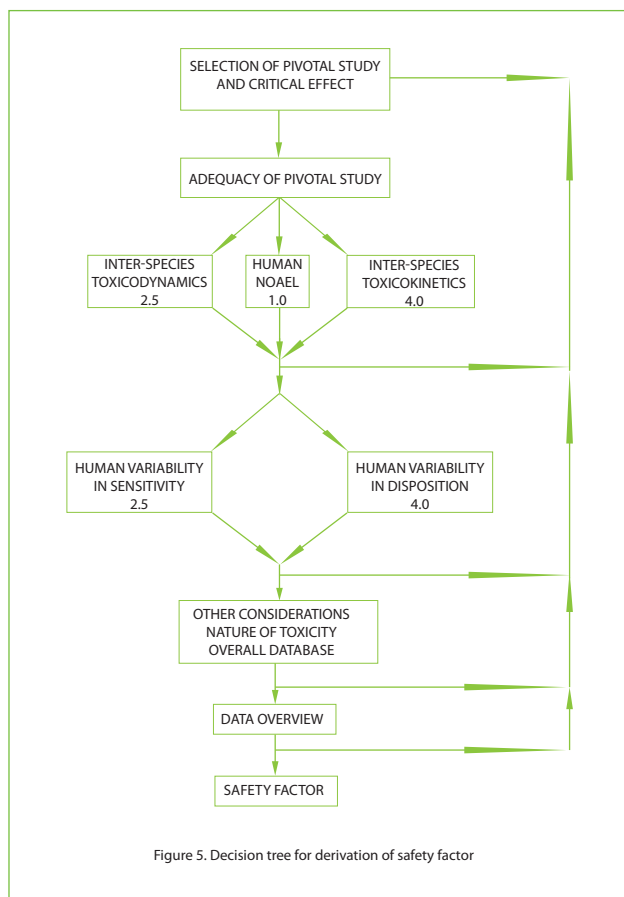
Une liste de tests toxicologiques est proposée pour chaque niveau de préoccupation, la plus complète pour le niveau III incluant des tests de cancérogénicité, donc à long terme, sur deux espèces animales de rongeurs. Cette approche allait connaître des développements dans les années suivantes.

## 2. Une période de différenciation des approches et d'approfondissement des méthodologies (1988-2003)

### 2.1 - La DJA et le facteur de sécurité

Des « marchands de peur » tentent de faire croire au consommateur et au citoyen que la valeur de 100 du coefficient de sécurité appliqué à la dose sans effet observable pour aboutir à la valeur de la DJA est sans valeur et ne protège en aucune manière la santé. Ils seraient bien inspirés de prendre connaissance d'une littérature abondante publiée dans les années 90, à l'initiative de notre collègue A. Renwick de l'Université de Southampton. En 1990, il a testé ce facteur de 100, constitué de deux facteurs de 10, l'un pour tenir compte du risque d'extrapolation de l'animal à l'homme et l'autre pour tenir compte de la grande variabilité de réaction de l'espèce humaine comparée à celle des animaux de laboratoire, due en partie à sa grande diversité génétique. Il a proposé de diviser chacun de ces facteurs de 10 en deux selon le schéma suivant :





*Cinétique : absorption, distribution, métabolisme et excrétion*  
*Dynamique : mécanisme d'action au niveau des tissus et organes cibles.*

A. Renwick utilisant des exemples tirés de la littérature et concernant des substances chimiques de divers usages, alimentaires, pesticides, médicaments, conclut que le facteur 100 peut difficilement être justifié sur une base théorique, mais demeure une solution pragmatique, même si ce facteur doit pouvoir être modulé en fonction des données disponibles en matière de toxico-cinétique et/ou -dynamique. Un « workshop » sur « Scientific evaluation of the safety factor for the Acceptable Daily Intake » a été organisé par ILSI Europe, dont les conclusions ont été publiées en 1993 (6). Un travail basé sur de plus nombreuses données que précédemment a ainsi conduit A. Renwick à modifier son schéma (Figure ci-dessus).

Ce schéma était compatible avec les bases de données existantes. Cette réflexion a été poursuivie ; la leçon que l'on peut en tirer c'est que le facteur de sécurité peut être affiné si l'on dispose des données suffisantes en matière de toxico-cinétique et/ou de toxico-dynamique, mais que le facteur de 100 reste une approche pragmatique qui peut être modulée en fonction de la qualité des informations disponibles et de la nature de la toxicité enregistrée.

## 2.2 - Le seuil de préoccupation toxicologique

L'US-FDA a introduit en 1995 un seuil de réglementation (threshold of regulation) pour ce qui concerne les substances qui entrent dans la composition des matériaux au contact des aliments. Cette approche de seuil est basée sur le postulat qu'il existe un niveau d'exposition par l'alimentation à un composé non cancérigène, même en l'absence de données toxicologiques, pour lequel il existe une assurance raisonnable qu'il n'entraînera aucun effet toxique chez le consommateur. Cette exposition a été estimée par la FDA, sur la base d'une évaluation quantitative du risque, à 1,5 µg/personne/jour et correspond à une concentration inférieure à 0,5 ppb dans l'aliment si l'on considère qu'un consommateur ingère 1,5 kg d'aliment solide et 1,5 kg de liquide par jour. Dans ces conditions, la FDA ne demande aucune donnée toxicologique si la structure de la substance ne laisse pas suspecter un potentiel cancérigène et si sa migration totale à partir de l'emballage ne conduit pas à une concentration dans l'aliment supérieure à 0,5 ppb.

La Commission Européenne a alors interrogé le CSAH sur la validité de ce concept de seuil. En mars 1996, le CSAH, s'appuyant sur les bases de données toxicologiques disponibles, a considéré cette approche comme fondée, devant protéger vis-à-vis de l'essentiel des types de toxicité à l'exception de la génotoxicité, mais a souhaité avoir plus d'information sur les effets de faibles doses dans les domaines de la neuro-toxicité, des effets hormonaux et de l'action sur le développement. Se plaçant uniquement sur le terrain scientifique, il a cependant proposé d'employer les termes de « seuil de préoccupation toxicologique » (threshold of toxicological concern, TTC) plutôt que « seuil de réglementation » (7).

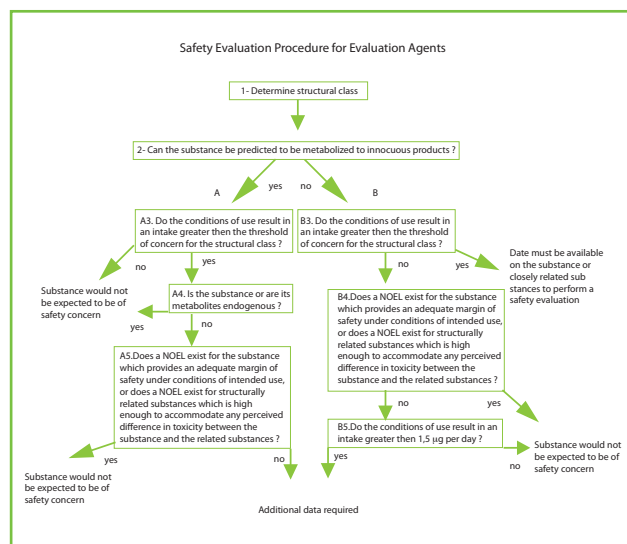
Devant les questions posées par le CSAH, ILSI Europe a mis en place un groupe de travail qui a organisé un workshop à Paris en 1999, dont les conclusions ont été publiées en 2000 et 2001 et dont il ressort que, à partir de l'analyse des données de toxicologie per os disponibles dans les banques, le TTC de 1,5 µg/personne/jour apporte une assurance d'innocuité satisfaisante pour des substances qui ne sont pas des cancérigènes génotoxiques, en incluant les effets neuro- et immuno-toxiques, les effets sur le développement, et les effets hormonaux. Plus de données ont été estimées nécessaires pour juger des risques allergènes et bien sûr pour les composés génotoxiques et cancérigènes.

Dans le même temps, la question de l'évaluation des substances aromatiques chimiquement définies était posée : leur nombre très important (de l'ordre de 1500 aux USA, de plus de 2000-2500 en Europe) et leur utilisation à très faible concentration responsable d'une très faible exposition du consommateur, ne justifiaient-ils pas une approche différente de l'approche classique utilisée pour l'évaluation des additifs, pour éviter l'engorgement des instances d'évaluation ? Le CSAH n'avancé manifestement pas assez vite dans cette tâche.



## 2.3 La procédure d'évaluation des substances aromatiques chimiquement définies

Une initiative a été prise au niveau du JECFA en 1995, lorsque Ian Munro a proposé une procédure d'évaluation des substances aromatiques chimiquement définies. Cette procédure s'appuie sur la classification des substances en trois catégories selon leur structure chimique (8), sur la connaissance de leur métabolisme ainsi que sur celle de l'exposition du consommateur. Elle fait appel au concept de TTC. Elle se présente sous la forme d'un arbre de décision qui a été adopté définitivement par le JECFA lors de sa 45<sup>e</sup> session en 1997 (9) (Figure ci-dessous).



Le CSAH puis l'AESA (Autorité européenne de sécurité des aliments) ont amendé cet arbre de décision pour leurs propres évaluations et réexaminent les évaluations du JECFA à la lumière de ces modifications (cf. Figure page 8). L'adoption de cette procédure a permis de gagner un temps précieux dans l'évaluation et de terminer pratiquement aujourd'hui le travail au plan européen. Les experts scientifiques de l'AESA ont achevé en 2010 la première phase d'un examen complet de la sécurité de 2 067 substances aromatiques utilisées dans l'Union Européenne. Sur la base de ces travaux, la Commission européenne dressera une liste des substances aromatiques qui pourront continuer à être utilisées au sein de l'UE.

## 2.4 Des discussions sur la méthodologie générale d'évaluation toxicologique

La période a été très riche en travaux de réflexion sur l'évolution de la méthodologie générale d'évaluation toxicologique. Deux programmes européens ont en particulier cristallisé les regroupements d'équipes et de scientifiques : le réseau ENTRANSFOOD (Safety Assessment, Detection and Traceability and Societal Aspects of Genetically Modified Foods) regroupant cinq programmes de recherche dans le domaine de l'évaluation des risques des OGM (02/2000-05/2003), et surtout l'action concertée FOSIE (Food Safety in Europe, 01/000-12/2002). Les documents

publiés sont des sources irremplaçables d'information. Les deux numéros spéciaux de Food and Chemical Toxicology (10 et 11) passent en revue les différents tests toxicologiques *in vitro* et *in vivo*, leurs avantages et inconvénients, les améliorations possibles, l'évaluation de l'exposition, le rôle de la modélisation mathématique ainsi que la contribution de l'épidémiologie.

On retrouve dans les conclusions les mêmes principes de base pour l'évaluation: prise en compte de la structure chimique ainsi que du niveau d'exposition. Ce document a trait aux additifs alimentaires, aux contaminants, aux micronutriments et aux aliments en tant que tels. Il met bien en évidence la différence de difficulté entre l'évaluation des molécules chimiquement définies pour lesquelles l'exposition est en général faible à très faible et celle des macro-nutriments et aliments qui peuvent constituer une fraction importante de la consommation journalière. Les différences sont illustrées sur le tableau suivant :

Additives/contaminants	Food
Simple, chemically defined substance	Complex mixture
Low proportion in the diet (usually less than 1%)	High proportion in diet high intake (often >10%)
No nutritional impact (with few exceptions)	Nutritional impact possible depending on dose
Specific route of metabolism, often simple to Follow	Complex metabolism with interactions
Acute effects obvious	Acute effects difficult to produce (usually absent)

Adapted from JECFA Expert Consultation (2000)

Les questions posées sur ce point rejoignent celles abordées dans le programme ENTRANSFOOD puisque la question de l'évaluation du risque sanitaire des OGM concerne des macroconstituants de l'alimentation ou des aliments et que les effets recherchés ne sont pas des effets manifestement toxiques mais des effets discrets qui se manifesteraient éventuellement à long terme.

Pendant la même période, et ça n'est pas étonnant car plusieurs scientifiques participaient à plusieurs instances et ainsi à l'ensemble des réflexions, le CSAH a publié un document intitulé « Guidance on submissions for food additive evaluations by the SCF » (12) qui est venu remplacer celui de 1980, en tenant compte des évolutions des méthodologies et des contributions internationales publiées depuis. Il est souligné que l'emploi de méthodes qui diffèrent de celles décrites par l'OCDE pour la mise en œuvre des tests doit être justifié et que, pour une reconnaissance mutuelle par les Etats Membres, ces tests doivent être pratiqués dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire (Good Laboratory Practices, GLP).

## 3 - La période récente 2004-2011

Les réflexions qui concernent l'amélioration des méthodologies ne se sont pas arrêtées en 2003. L'évaluation de la sécurité sanitaire des OGM devenait un sujet de société, la question de l'évaluation des composés cancérogènes génotoxiques restait posée pour les substances contaminantes issues de l'environnement, évaluation des enzymes, des additifs et des substances aromatiques méritaient une approche plus intégrée. Toutes ces questions ont été abordées à la lumière des nouvelles techniques d'investigation issues des recherches en génomique et post-génomique.

### 3.1 - Avantages et faiblesses de l'expérimentation animale

Les désaccords, voire les polémiques, sur l'interprétation des résultats de l'expérimentation animale conduite sur des plantes génétiquement modifiées (PGM), ont conduit le panel OGM de l'AESA à mettre en place en janvier 2005, un groupe de travail pluridisciplinaire chargé de préciser le rôle de l'expérimentation animale dans l'évaluation nutritionnelle et toxicologique des PGM. Après un travail d'un peu plus de deux ans, les conclusions, adoptées par le panel, ont fait l'objet d'une publication (13) qui actualise en particulier les forces et faiblesses des différents tests, *in silico*, *in vitro* et *in vivo*, utilisables pour l'évaluation de constituants alimentaires, jusqu'aux aliments entiers. C'est le document critique le plus récent qui discute de l'applicabilité des méthodes en « ique », transcriptomique, protéomique et métabolomique, dont on peut penser qu'elles apporteront un progrès dans l'évaluation des risques, mais qui ne peuvent pas aujourd'hui faire partie de l'arsenal méthodologique réglementaire, tant les résultats sont difficiles à interpréter. Il revient sur les apports de l'expérimentation animale et sur les conditions de sa mise en œuvre ; il rappelle en particulier qu'il est recommandé que les tests suivent les lignes directrices de l'OCDE et soient pratiqués selon les bonnes pratiques de laboratoire (GLP ; good laboratory practices).

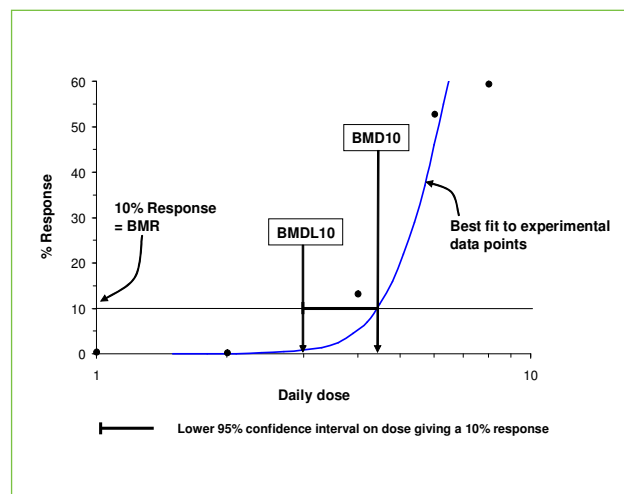
### 3.2 - La question des composés génotoxiques et cancérigènes

Le Comité Scientifique (CS) de l'AESA a publié en 2005, un avis intitulé « A harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic » (14) dans lequel il affirme que l'addition délibérée de telles substances aux aliments ne doit pas être autorisée, de même que leur emploi dans les premiers maillons de la chaîne alimentaire si il en résulte des résidus génotoxiques et cancérigènes dans les aliments.

L'objectif majeur de ce travail consistait cependant pour l'évaluateur scientifique à proposer une approche plus utile au gestionnaire de risque que celle utilisée jusqu'alors, qui consistait à leur recommander de réduire l'exposition à ce type de composés à un niveau aussi faible que raisonnablement possible (as low as reasonably achievable, ALARA principe).

Le CS a recommandé l'approche aujourd'hui connue sous le vocabulaire de « marge d'exposition » (margin of exposure, MoE), plutôt que celle de la NOAEL (no observable adverse effect level). Elle consiste à utiliser un point de référence qui résulte de l'expérimentation le plus souvent animale, qui correspond à une dose d'exposition qui cause une réponse faible mais mesurable en matière d'apparition de tumeurs. Ce point de référence, c'est la recommandation du CS, peut être obtenu par l'utilisation de la « benchmark dose » (BMD). La BMD est un point de référence standardisé dérivé des données animales dans la gamme des doses utilisée, par modélisation mathématique.

Dans l'exemple qui figure ci-dessous, le point de référence est la BMDL10, c'est-à-dire l'estimation de la plus faible dose qui va provoquer, avec 95% de chance, une incidence de cancer chez 10% des animaux expérimentaux.



La marge d'exposition (MoE) est alors obtenue en divisant la valeur de ce point de référence par l'estimation de l'exposition alimentaire du consommateur. Cette MoE est en général supérieure à 10.000 et ne pose alors que très peu de problème en matière de risque. Cette approche permet en outre de comparer le risque présenté par la présence de différentes substances génotoxiques et cancérigènes dans nos aliments : plus la marge d'exposition est grande, moins le risque est important et l'on peut alors classer les substances pour ce qui concerne leurs risques et aider ainsi le gestionnaire à définir des priorités d'action.

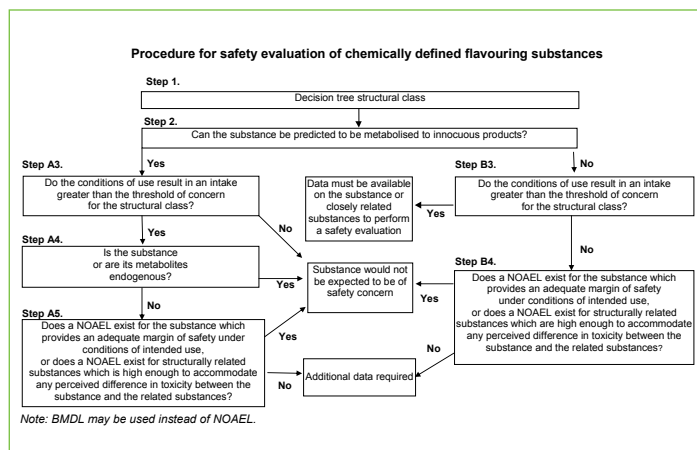
### 3.3 - Une approche plus harmonisée de l'évaluation des additifs alimentaires, des arômes et des enzymes

Le règlement EC n°1331/2008 prévoit une procédure commune d'autorisation pour ces différentes substances. C'est en particulier une première pour les enzymes qui sont spécifiquement l'objet du règlement EC n°1332/2008, dont l'emploi n'était réglementé qu'en France et au Danemark.

Dans un avis de juillet 2009 (15), l'AESA fournit des lignes directrices pour la présentation des dossiers parmi lesquelles des recommandations sur le contenu des données toxicologiques. Elles sont bien entendu moins contraignantes que pour les additifs, mais les mêmes principes sont appliqués : génotoxicité et toxicité sub-chronique doivent faire partie du dossier de base, complétées le cas échéant d'autres tests en fonction des résultats.

Pour ce qui concerne les arômes, les pratiques mises en œuvre depuis plusieurs années sont revues à la lumière des lignes directrices utilisées dans les autres catégories, en particulier pour ce qui concerne les tests de génotoxicité. Un avis de l'AESA de 2010 (16) détaille les attentes en matière de données toxicologiques, selon qu'il s'agit de substances

chimiquement définies ou d'autres catégories d'arômes. Dans la première catégorie, on distingue les substances qui peuvent être classées dans une famille chimique de substances déjà évaluées et auxquelles la procédure classiquement utilisée (Figure ci-dessous) sera appliquée ou des substances qui ne le peuvent pas et qui sont alors à évaluer comme des substances totalement nouvelles pour lesquelles un arbre de décision est proposé.



Pour la seconde catégorie, puisque ces préparations peuvent consister en mélange de composés, qui peuvent renfermer des quantités assez considérables de matériel non caractérisé au plan chimique, des données toxicologiques extensives sont nécessaires. A défaut, un minimum de données de génotoxicité et de toxicité sont décrites dans ce document.

#### 4 – Conclusion

Notre conclusion sera courte, comme ce texte qui n'a fait qu'effleurer les différentes questions abordées et qui a fait l'impasse sur d'autres. Le lecteur, dont nous demandons l'indulgence pour plusieurs raccourcis, intéressé par l'approfondissement de certains aspects, pourra se reporter aux références citées. L'ensemble des ces textes montre à quel point les améliorations de l'évaluation de la sécurité des substances présentes intentionnellement ou accidentellement dans nos aliments se sont basées sur des réflexions et discussions menées dans des groupes scientifiques internationaux pluridisciplinaires. Il est difficile de penser que tous les experts concernés sont à la solde de l'industrie ou soumis aux pressions économiques de leurs gouvernements et les « marchands de peur » qui font la une des médias actuellement et mettent en doute la rigueur intellectuelle de tous les scientifiques impliqués dans ces groupes, feraient bien de lire ces documents pour au minimum moduler leurs propos et donner aux citoyens une image plus réelle des risques de notre alimentation !

La question de l'évaluation des risques liés à l'usage des pesticides n'a pas été abordée puisqu'elle a fait l'objet d'une conférence de l'IFN le 23 novembre 2010.

#### Références

1. FAO/OMS, 1957, Premier rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. Principes généraux régissant l'emploi des additifs alimentaires, 28pp ;
2. FAO/OMS, 1958, Deuxième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires. Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires, 21pp ;
3. WHO, 1987, Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food, WHO Environmental Health Criteria, n°70, Geneva;
4. CNERNA-Comité "additifs alimentaires", 1979, Méthodes d'évaluation toxicologique des additifs alimentaires, Ann. Nutr. Alim., 33 (n°6), 723-985 ;
5. US Food and Drug Administration, Bureau of Foods, 1982, Toxicological principles for the assessment of direct food additives and colors additives used in food, 250pp;
6. Kroes R., Munro I. and Poulsen E. Eds, 1993, Scientific evaluation of the safety factor for the acceptable daily intake, Fd. Add. Cont., 10 (n°3), 269-373;
7. Reports of the Scientific Committee for Food (Thirty-ninth series), 1996, Opinion on the scientific basis of the concept of threshold of regulation in relation to food contact materials, 1-14;
8. WHO, 1996, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additive series, n°35, Annex 5: Munro I., A procedure for the safety evaluation of flavouring substances;
9. WHO, 1998, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Food Additives Series, n°40, Annex 5: Munro I. and Kroes R., Application of a threshold of toxicological concern in the safety evaluation of certain flavouring substances;
10. Kuiper H.A., Kleter G.A., Köning W.P. et al. Eds, 2004, Safety assessment, detection and traceability, and societal aspects of genetically modified foods, Fd. Chem. Toxicol., 42, (7), 1043-1202;
11. Barlow S., Dybing E., Edler L. et al. Eds, 2002, Food safety in Europe (FOSIE): Risk assessment of chemicals in food and diet, Fd. Chem. Toxicol., 40 (2/3), 137-427;
12. Scientific Committee on Food, 2001, Guidance document on submissions for food additive evaluations by the Scientific Committee on Food, Opinion expressed on 11 July 2001;
13. Report of the EFSA GMO Panel Working group on Animal Feeding Trials, 2008, Safety and nutritional assessment of genetically modified plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials, Fd. Chem. Toxicol., 46 (sup.1), S1-S70;
14. EFSA-Scientific Committee, 2005, Opinion on a request from EFSA relates to a harmonized approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic, EFSA Journal, 282, 1-31;
15. EFSA-Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids, 2009, Guidance of the Scientific Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) on the submission of a dossier on food enzymes for safety evaluation by the scientific panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids, EFSA Journal, 1305, 1-26;
16. EFSA-Panel on Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids, 2010, Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods, EFSA Journal, 2010; 8 (6):1623 [38pp].