



AGRICULTURE ■ ALIMENTATION ■ ENVIRONNEMENT

# Séance solennelle de rentrée de L'Académie d'Agriculture de France

Médaille d'Argent-Dufrenoy

*Mercredi 23 Septembre 2020*

**Benjamin KOPP**

***Nouvelles approches en toxicologie prédictive pour l'étude de la toxicité des mélanges de contaminants présents dans l'alimentation française***

# Introduction

## Les contaminants chimiques de l'alimentation



**Métaux lourds**



**Mycotoxines**



**Pesticides**



**Autres xénobiotiques**

# Exposition

## Identification des principaux mélanges de contaminants alimentaires dans l'alimentation française

### INCA2

Etude individuelle nationale sur les consommations alimentaires



Données de consommations  
Définition des régimes alimentaires (snacking, traditionnel, végétarien...)

6 régimes

### EAT2

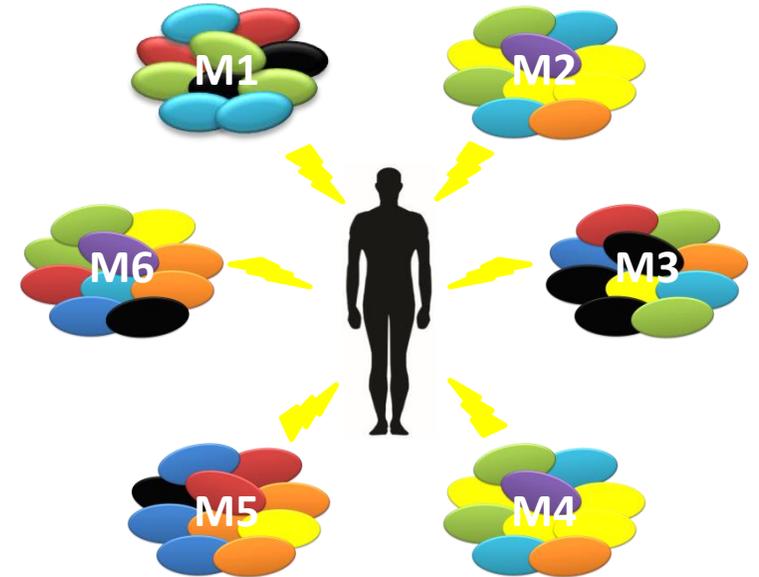
Etude de l'alimentation totale



Données de contaminations  
Exposition à des substances chimiques (pesticides (200), métaux lourds (30), mycotoxines (20)...)

445 contaminants

153 contaminants



Six mélanges complexes déterminés

(identités et ratio)

Traoré et al., 2016

# Exposition

Identification des principaux mélanges de contaminants alimentaires dans l'alimentation française

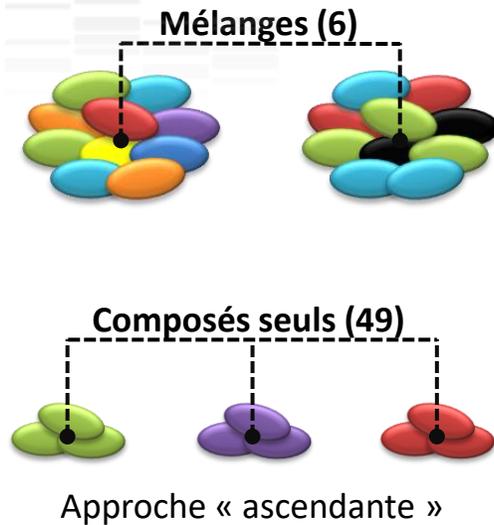
Mélange	Substances chimiques	Famille	Proportion reflétant l'exposition calculée (%)
<b>Mélange 1</b> Régime « <i>simple</i> » 18 % population	Baryum	HM	<b>50,98</b>
	Nickel	HM	<b>40,25</b>
	Cobalt	HM	3,62
	Cadmium	HM	1,67
	Déoxynivalénol	MY	1,65
	Plomb	HM	0,97
	Tellure	HM	0,29
	Bisphénol A	XE	0,26
	Nivalénol	MY	0,10
	Phénanthrène	HAP	0,05
	Pyrène	HAP	0,04
	Mycotoxin HT-2	MY	0,02
	Zéaralénone	MY	0,02
Fluoranthène	HAP	0,01	

→ **Objectif : évaluer la toxicité des 6 mélanges**

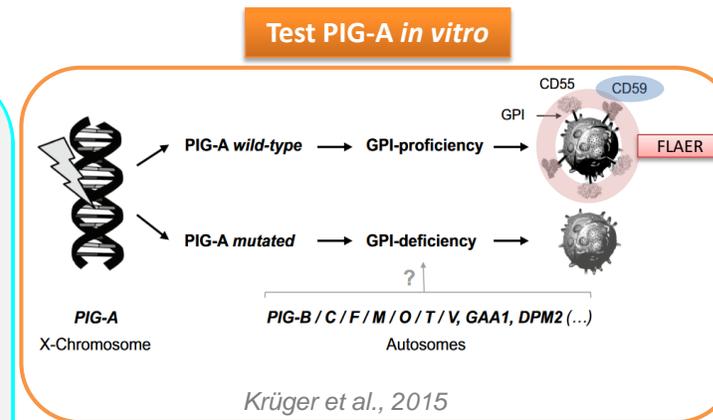
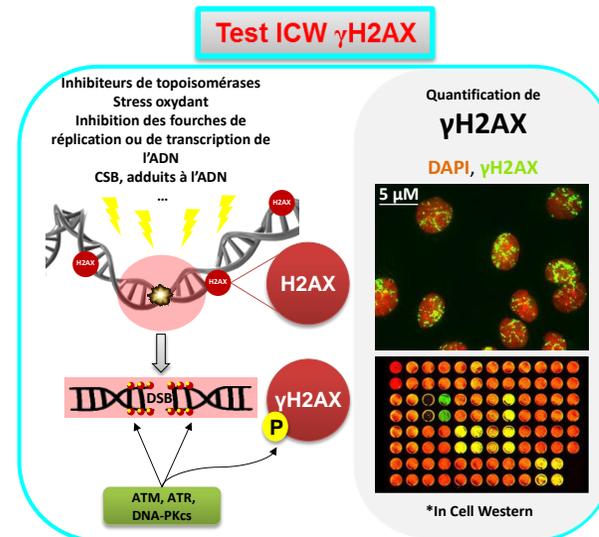
# A. Effets génotoxiques des contaminants en mélanges

Approche « ascendante » basée sur les constituants du mélange

Étape de « screening »



Tests utilisés

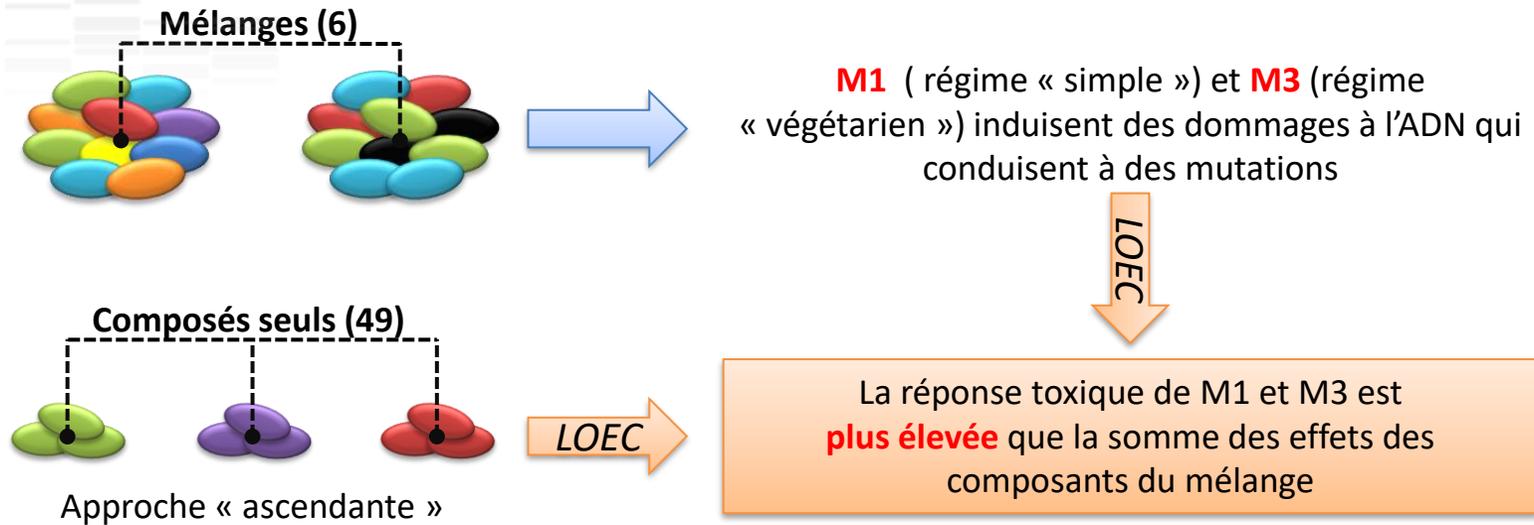


Traitement de 24 heures lignée cellulaire hépatique d'origine humaine "HepG2"

# A. Effets génotoxiques des contaminants en mélanges

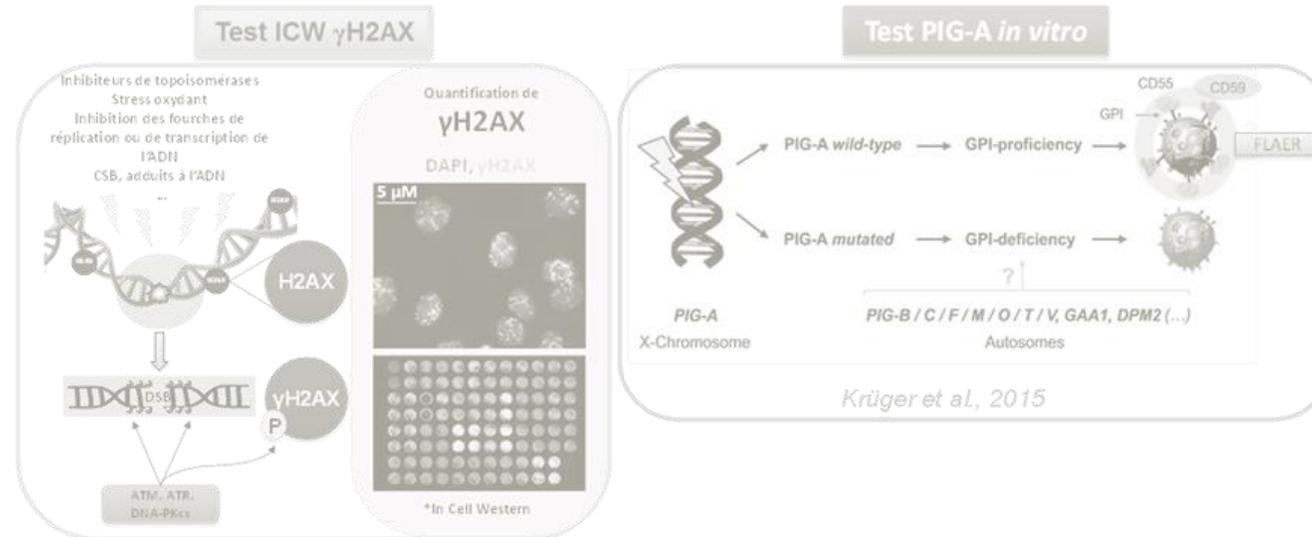
Approche « ascendante » basée sur les constituants du mélange

Étape de « screening »



*Lowest Observed Effect Concentration  
Concentration la plus faible qui induit un effet significatif*

Tests utilisés



*Traitement de 24 heures lignée cellulaire hépatique d'origine humaine "HepG2"*

# A. Effets génotoxiques des contaminants en mélanges

## Estimation des effets génotoxiques combinés en mélange

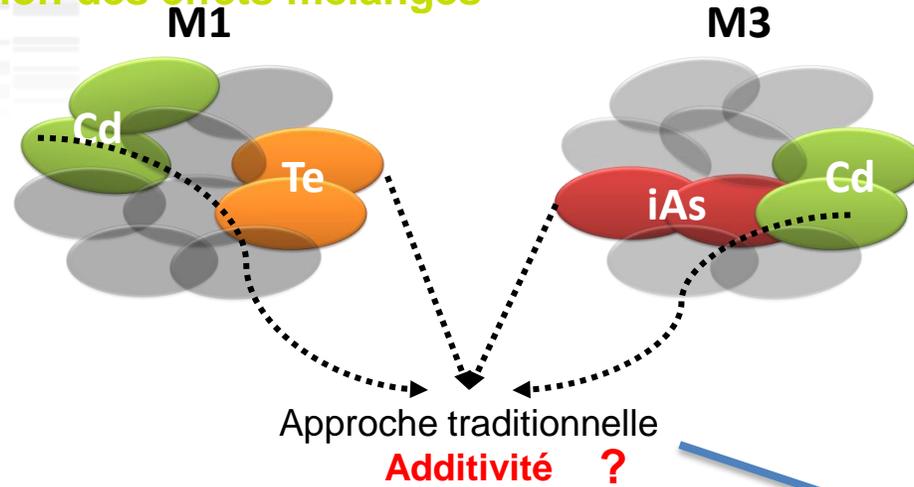
Substances chimiques	LOEC ( $\mu M$ )	Concentration en mélange ( $\mu M$ )	
Mycotoxine HT-2	0.1	0,02	5-fois
Pyrène		0,04	
Cadmium	25	1,67	15-fois
Tellure	500	0,30	1666-fois
Bisphénol A		0,30	
Cobalt		3,63	
Déoxynivalénol	10	1,65	6-fois
Zéaralénone		<0,01	
Plomb		0,01	
Barium		50,99	
Nivalénol	10	0,11	90-fois
Fluoranthène		0,02	
Nickel		40,25	
Phénanthrène		<0,01	
Mélange 1		100 $\mu M$	

→ Sur la base des concentrations testées dans les mélanges et des LOEC de chaque composé, **aucun mélange n'est censé causer de dommages à l'ADN ou même de cytotoxicité**

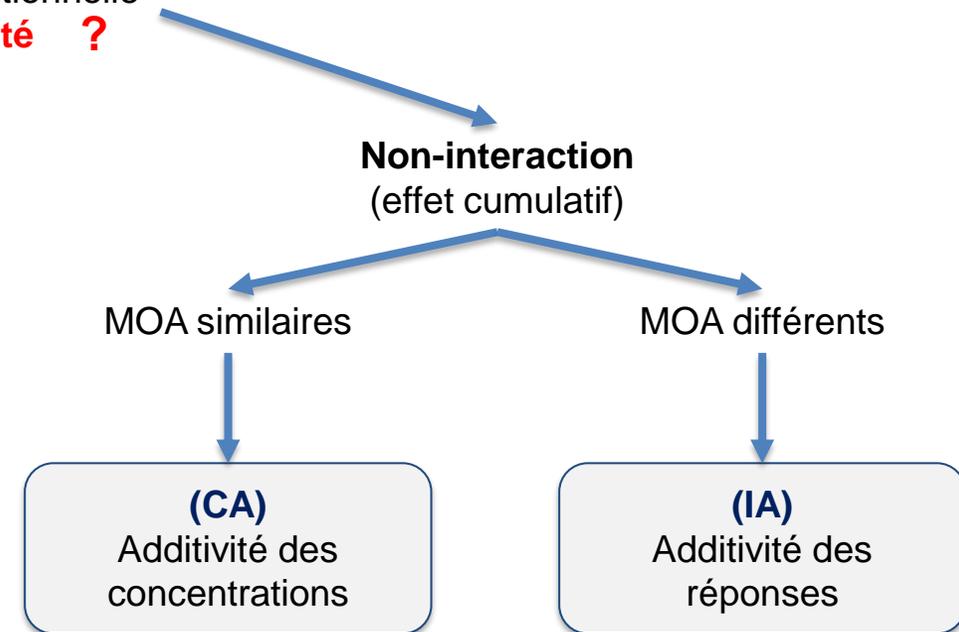
# B. Effets combinés des mélanges

## Modélisation des effets mélanges

Préambule  
« Approche réduite »  
Trouver le(s) **driver(s)**



La réponse toxique de M1 et M3  
est l'action combinée entre le  
[Te et Cd] et le [Cd et l'iAs]

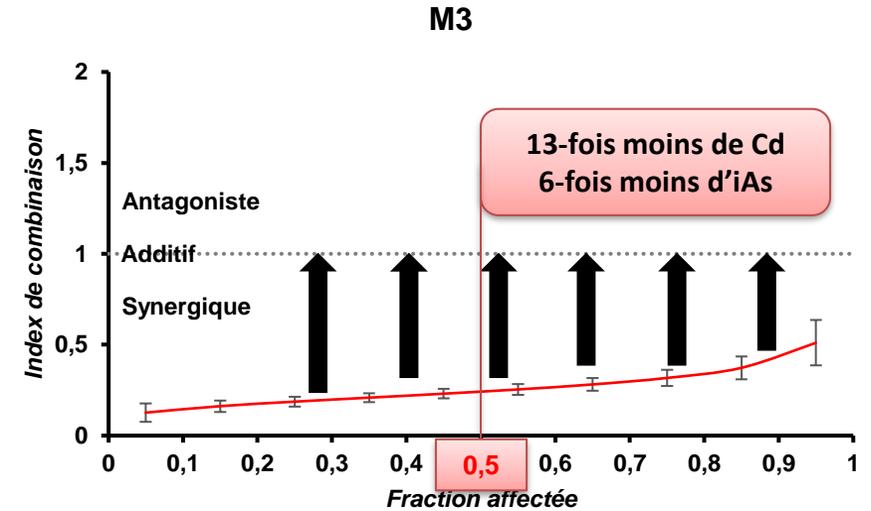
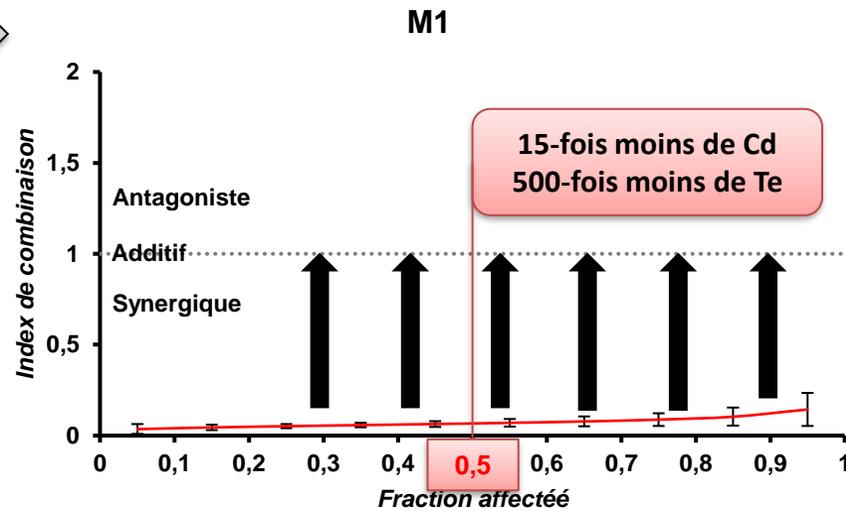
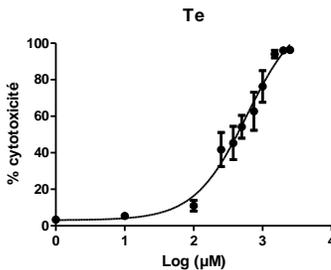
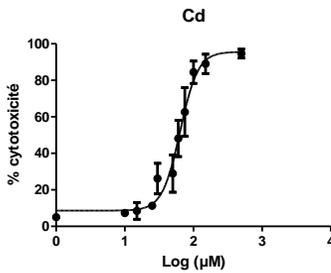
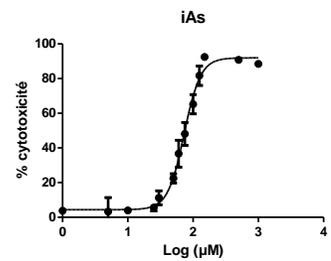


# B. Effets combinés des mélanges

## Modélisation des effets mélanges

### Modèle de Chou

Dose-réponses de cytotoxicité de l'As, du Cd et du Te

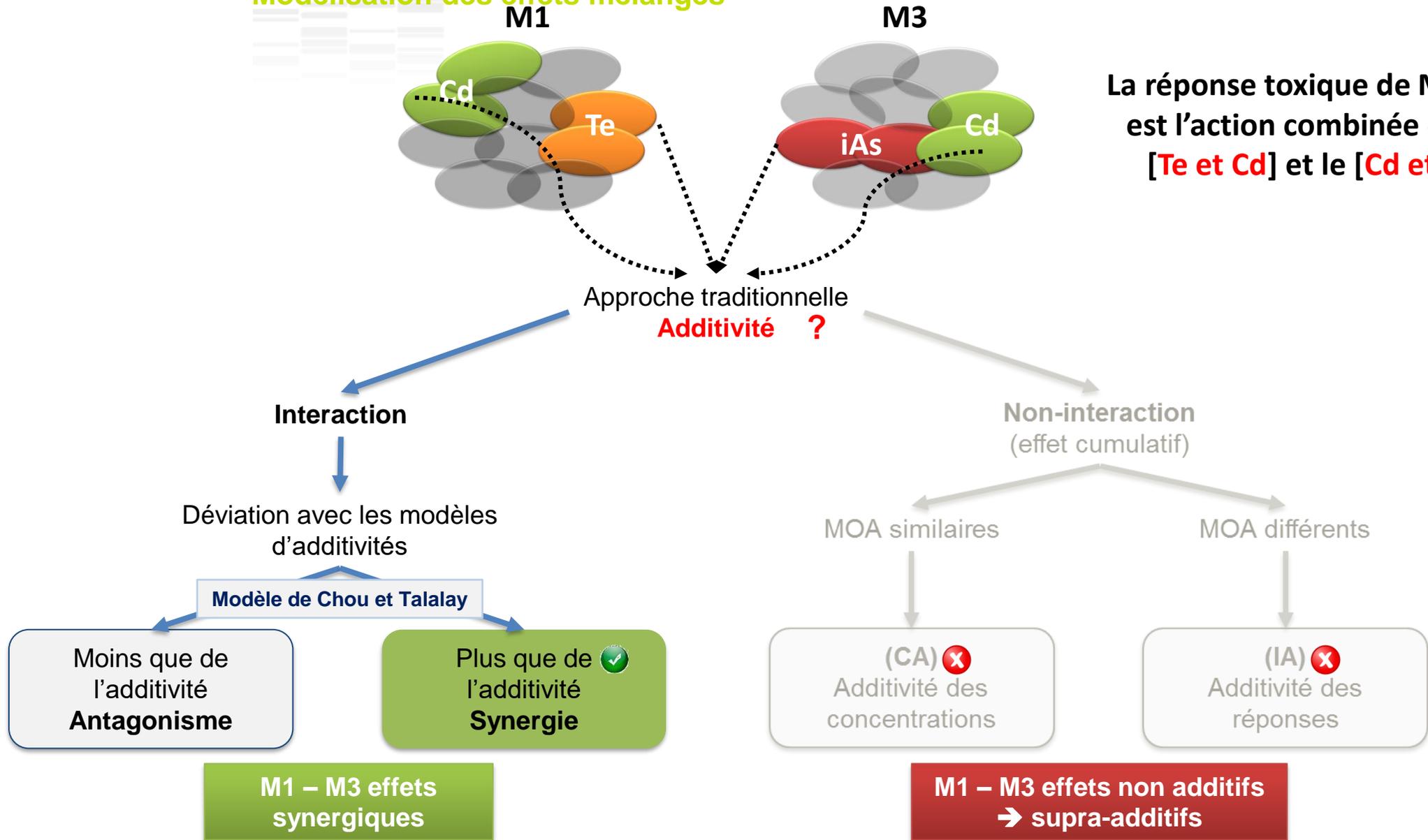


- ◆ Index de combinaison (CI)
- ◆ L'indice de réduction de dose (DRI)

**Les valeurs de DRI confirment que les effets de M1 et M3 sont hautement synergiques**

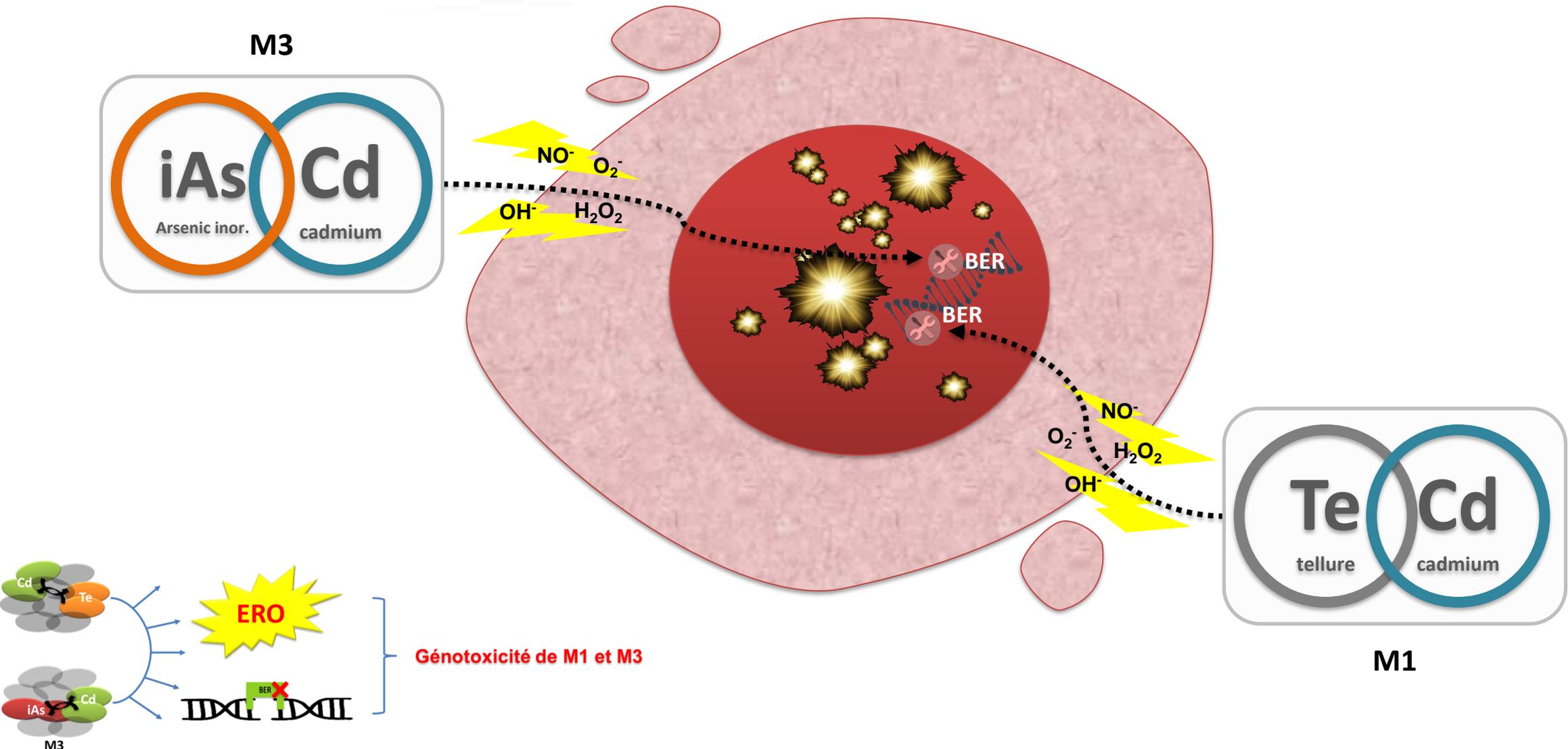
# B. Effets combinés des mélanges

## Modélisation des effets mélanges



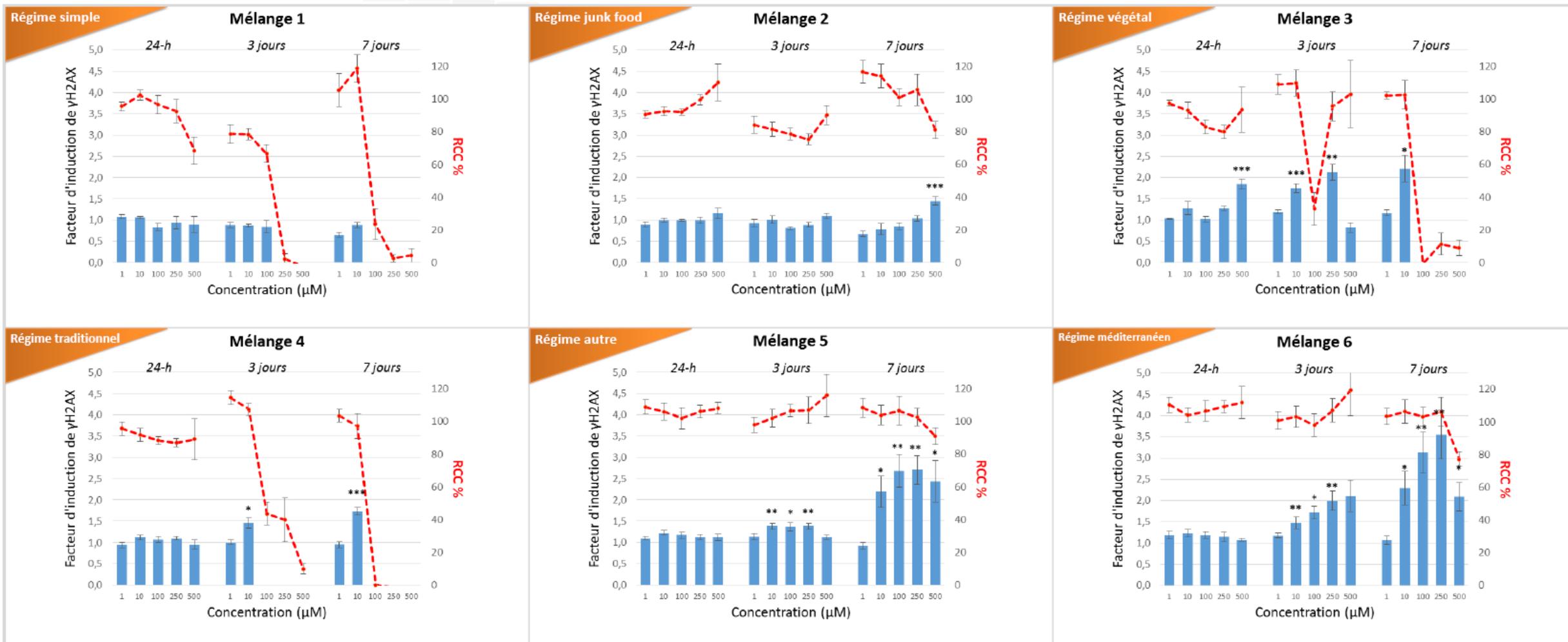
La réponse toxique de M1 et M3 est l'action combinée entre le [Te et Cd] et le [Cd et l'iAs]

# C. MOA des mélanges



# D. Exposition chronique des mélanges

Traitements « simples » et « cumulatifs » sur le modèle cellulaire HepaRG



Différence significative \* $p < 0,5$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  (analyse de Student),  $n > 3$

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Marc AUDEBERT  
Daniel ZALKO  
Nicolas CABATON  
Jean-Pierre CRAVEDI  
Georges De-Sousa  
Yassine BOUAMAMA  
Julien VIGNARD  
Elodie PERSON  
Louisa MEDIOUNI  
Laure KHOURY  
Davy GUIGNARD  
Cyndel BERGER

Ludovic LE HEGARAT  
Valérie FESSARD  
Pascal SANDERS  
Amélie CREPET  
Thiéma TRAORE  
Antoine HUGET  
Kévin HOGEVEEN  
Rachelle LANCELEUR  
Sylvie HUET  
Gerard JARRY  
Alexis VIEL  
Fanny BEUVE

Dominique PANTALACCI  
Claude MARANGES



Contact:

[Benjamin.Kopp@crl.com](mailto:Benjamin.Kopp@crl.com)