



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

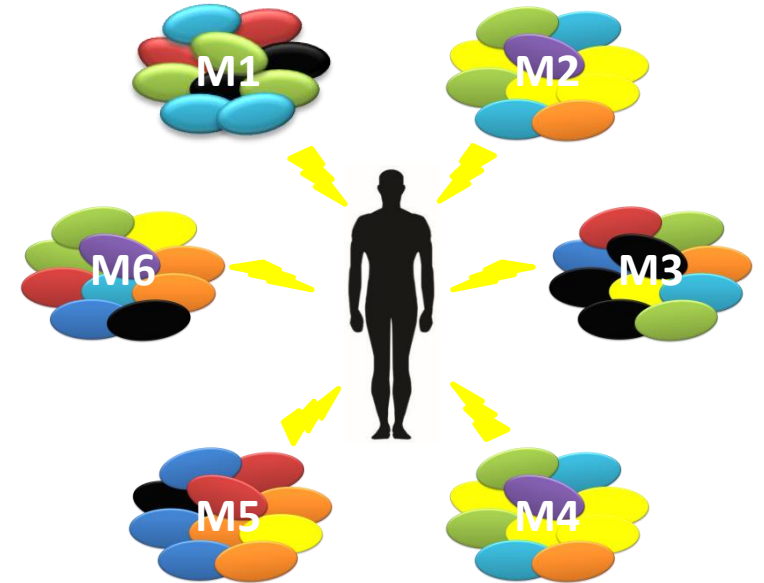
Etude de l'alimentation totale



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

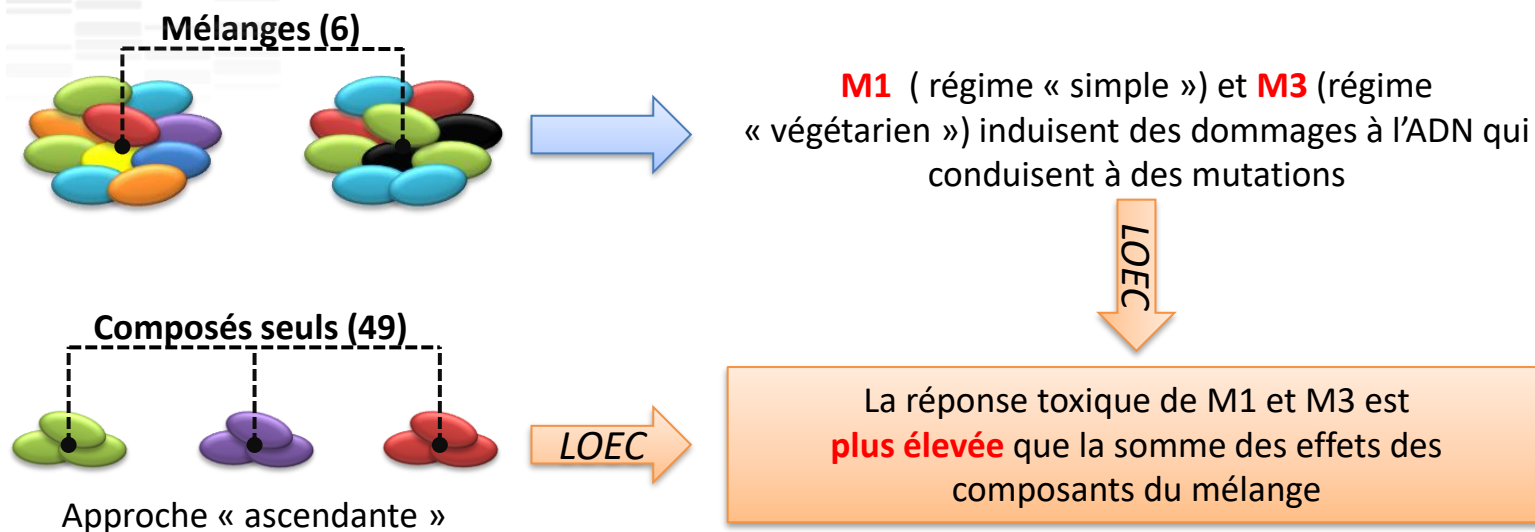
Mélange	Substances chimiques	Famille	Proportion reflétant l'exposition calculée (%)
Mélange 1 Régime « <i>simple</i> » 18 % population	Baryum	HM	50,98
	Nickel	HM	40,25
	Cobalt	HM	3,62
	Cadmium	HM	1,67
	Déoxynivalénol	MY	1,65
	Plomb	HM	0,97
	Tellure	HM	0,29
	Bisphénol A	XE	0,26
	Nivalénol	MY	0,10
	Phénanthrène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

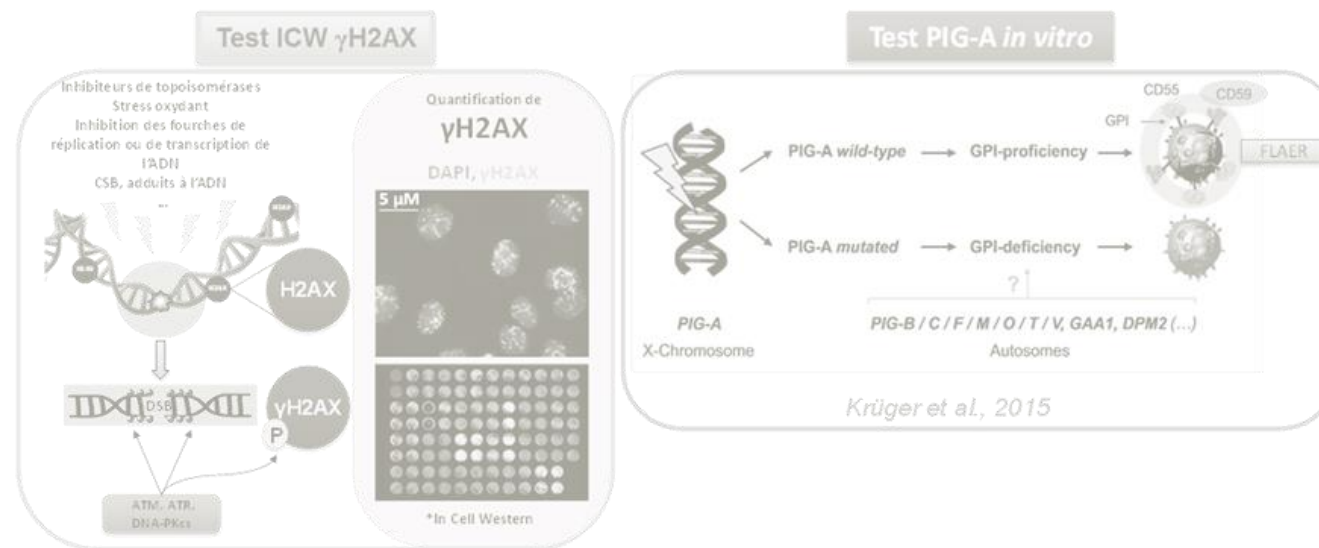
Approche « ascendante » basée sur les constituants du mélange

Étape de « screening »



*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

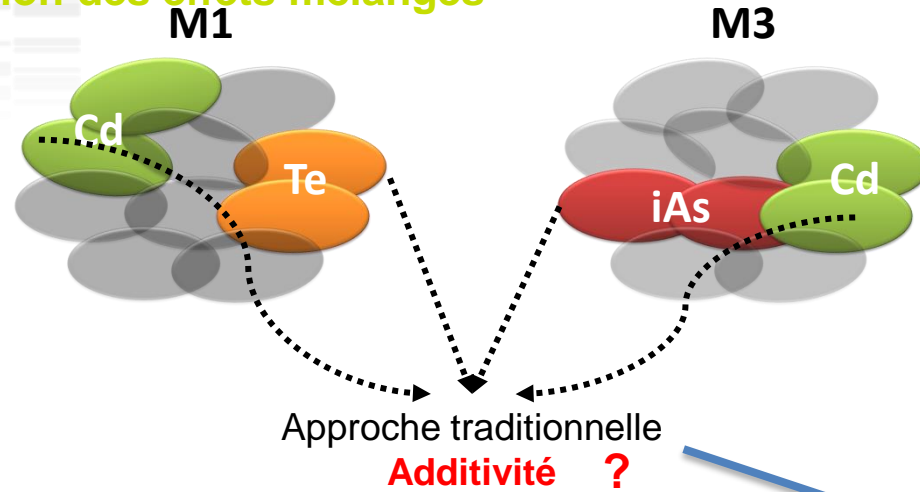
Substances chimiques	LOEC (μM)	Concentration en mélange (μM)	
Mycotoxine HT-2	0.1	0,02	5-fois
Pyrène		0,04	
Cadmium	25	1,67	15-fois
Tellure	500	0,30	1666-fois
Bisphénol A		0,30	
Cobalt		3,63	
Déoxynivalénol	10	1,65	6-fois
Zéaralénone		<0,01	
Plomb		0,01	
Barium		50,99	
Nivalénol	10	0,11	90-fois
Fluoranthène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

→ 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**

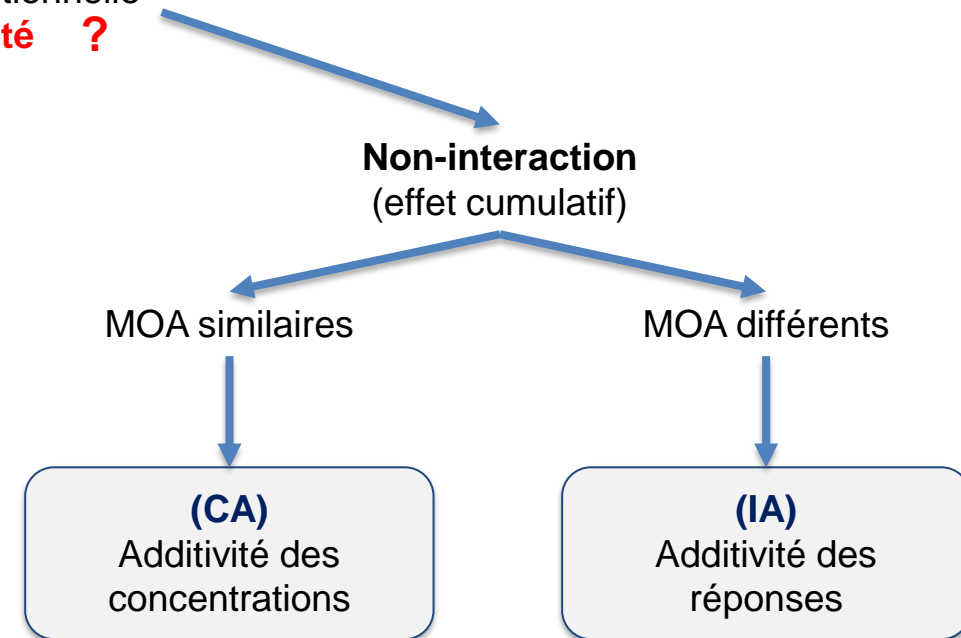
B. Effets combinés des mélanges

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]

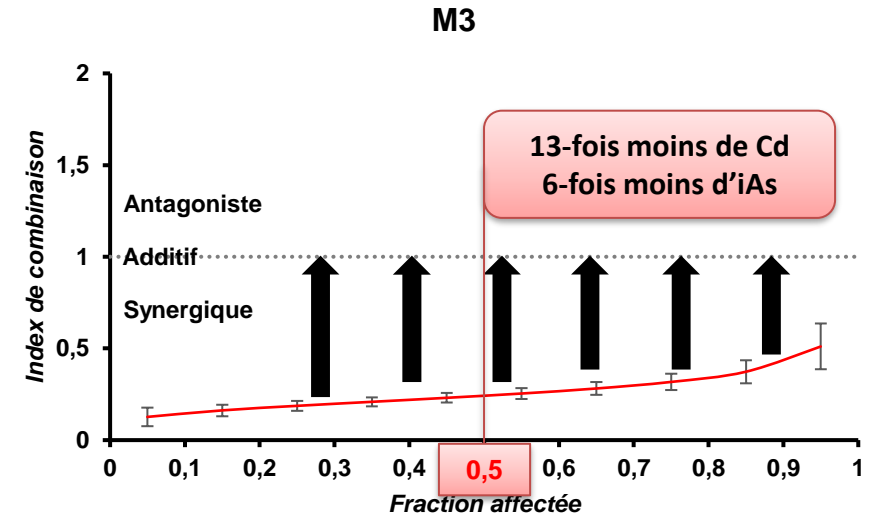
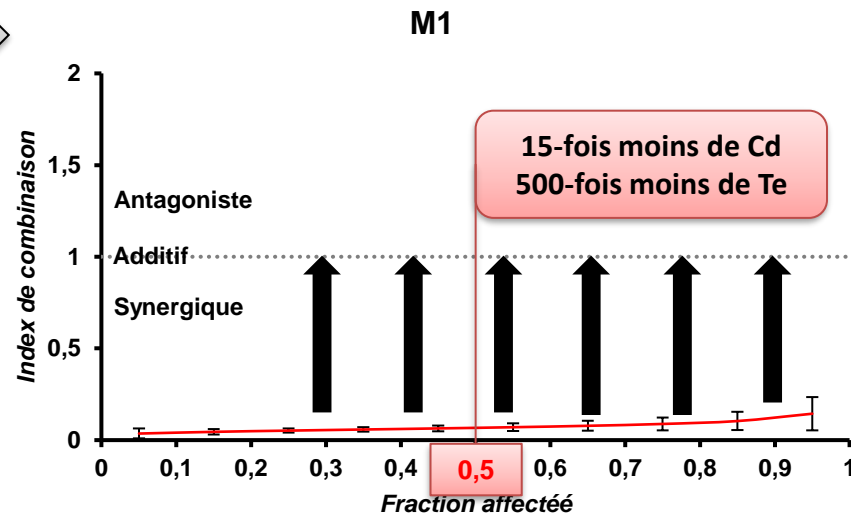
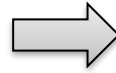
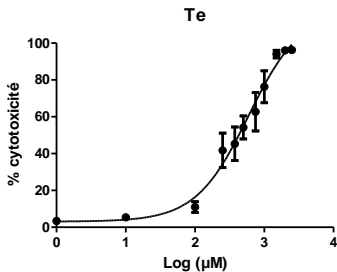
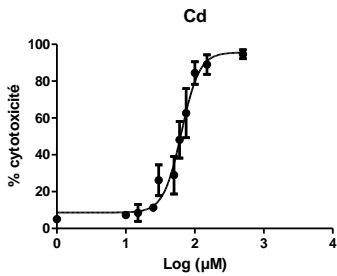
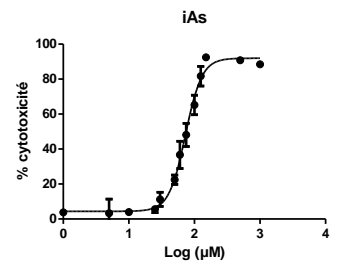


B. Effets combinés des mélanges

Modélisation des effets mélanges

Modèle de Chou

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

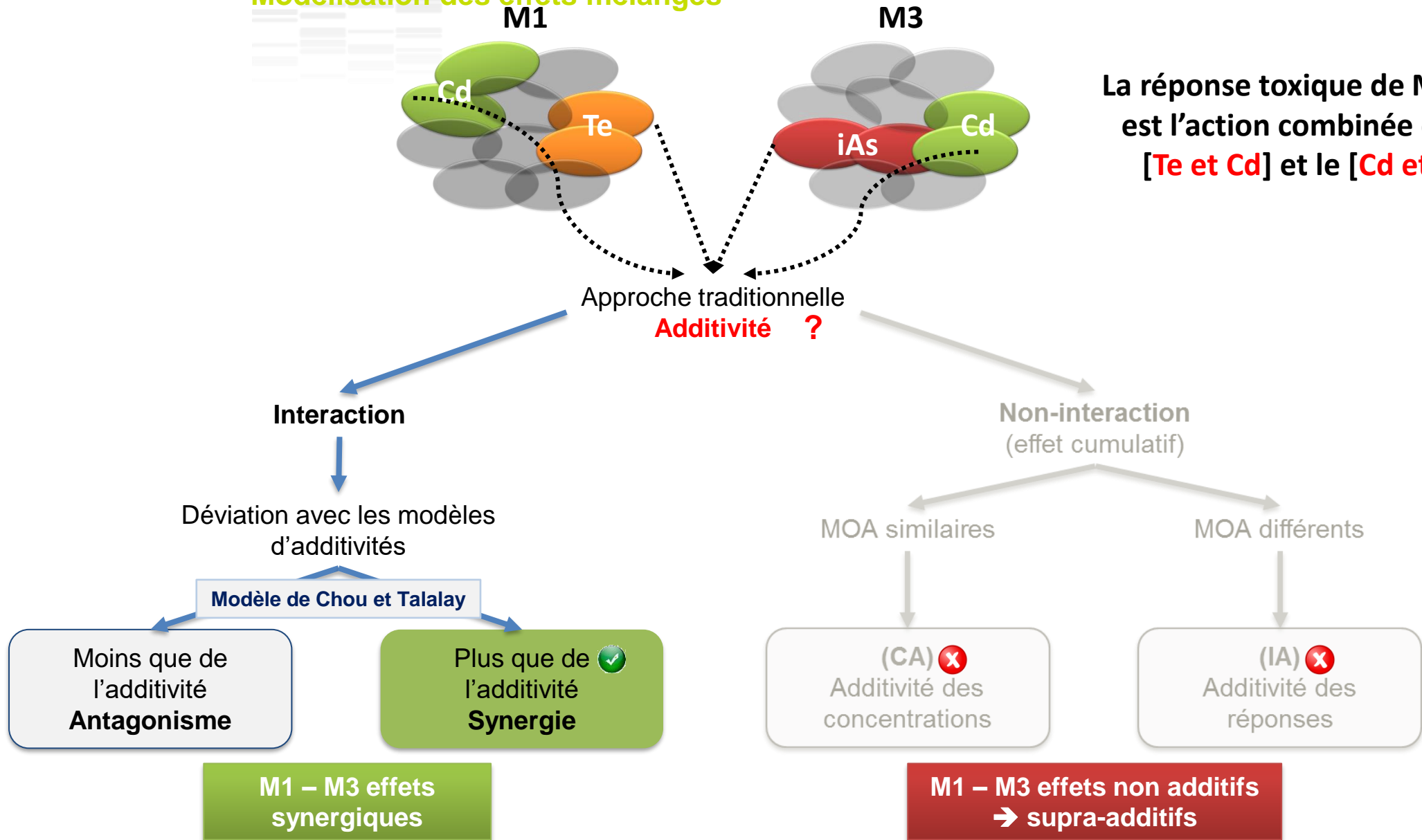


- ◆ Index de combinaison (CI)
- ◆ L'indice de réduction de dose (DRI)

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

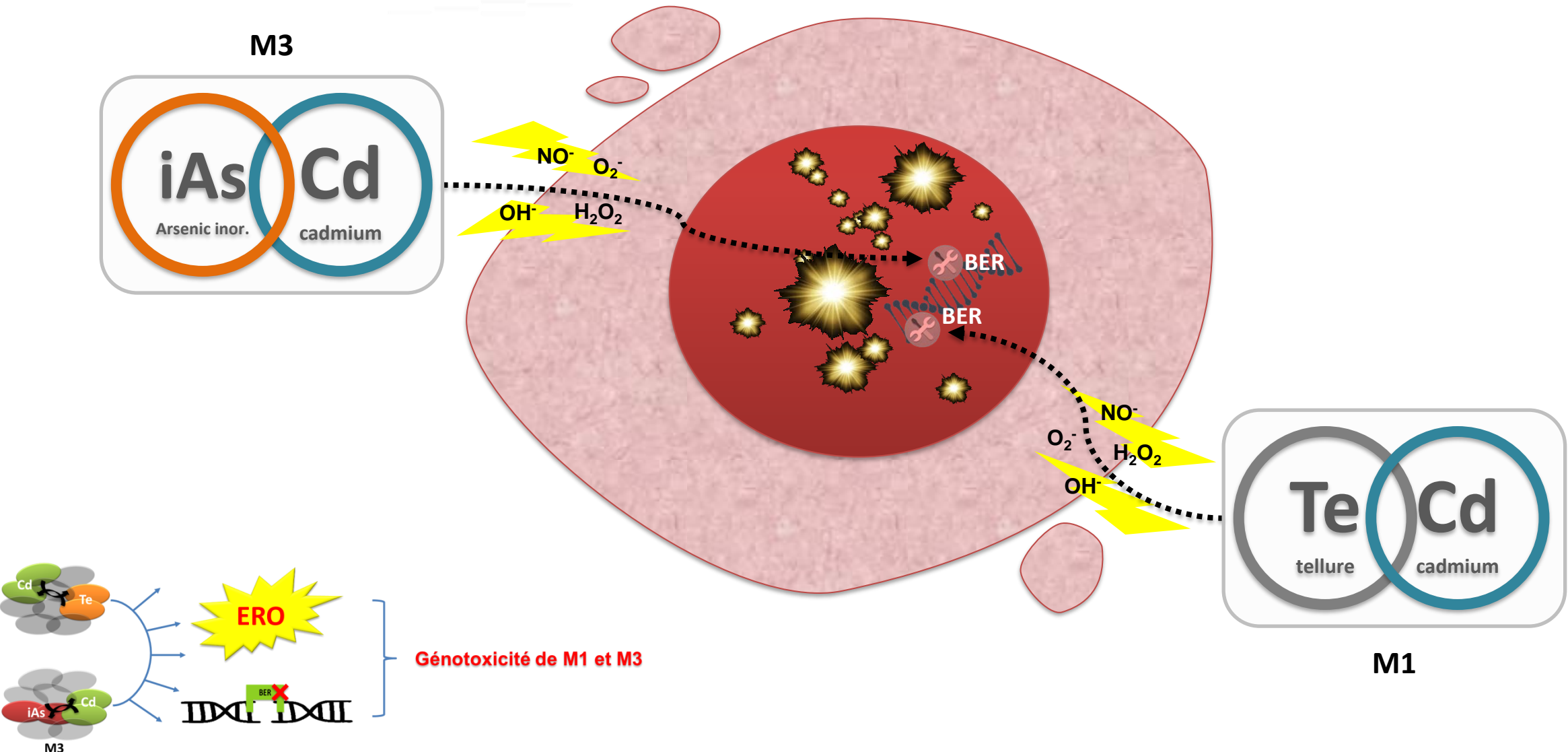
B. Effets combinés des mélanges

Modélisation des effets mélanges



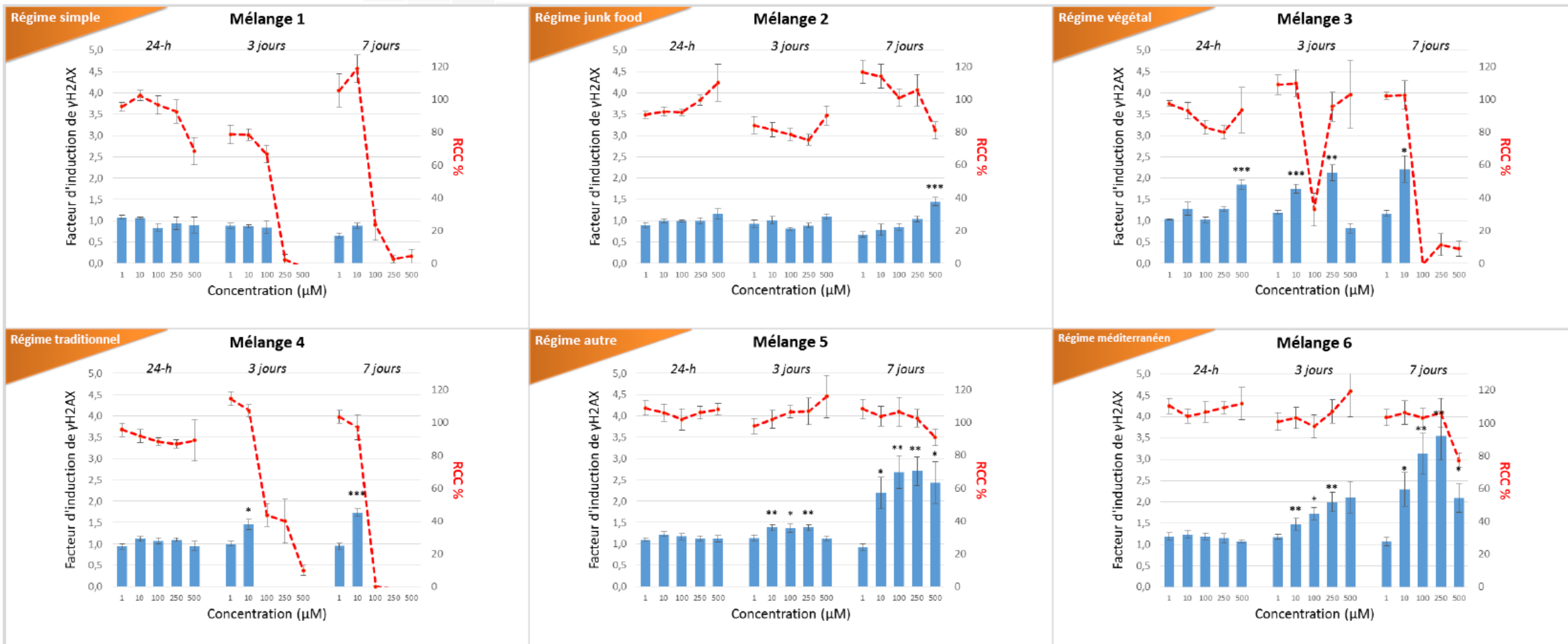
La réponse toxique de M1 et M3 est l'action combinée entre le [Te et Cd] et le [Cd et l'iAs]

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