

## **LA DOSE NE FERAIT-ELLE PLUS LE POISON ?**

La toxicologie classique est basée sur le concept émis par Paracelse au XVI<sup>ème</sup> :

“Sola dosis fecit venenum ”,

Seule la dose fait le poison.

L’objectif de la toxicologie alimentaire est donc d’identifier la dose qui n’a pas d’effet toxique.

### **Des définitions :**

Le danger est, en toxicologie alimentaire, la propriété d’une molécule d’avoir un effet toxique.

Le danger n’est pas synonyme de risque.

Le risque est, en toxicologie, la probabilité d’être exposé au danger via la consommation d’un aliment qui contient une molécule dangereuse à une dose toxique compte tenu l’exposition.

L’exposition combine le niveau de contamination des aliments avec la quantité consommée des aliments contaminés, chez l’adulte, l’enfant et les populations sensibles.

### **Des courbes effet-dose :**

Pour déterminer la dose sans effet toxique, on expose des animaux de laboratoire à des doses croissantes de la molécule concernée et on observe dans la majorité des cas, l’absence d’effet toxique en deçà d’une dose seuil et des effets toxiques à plus forte dose. On réalise à partir de ces données une courbe dite effet-dose et on identifie la plus forte dose sans effet toxique (fig. 1). On parle alors d’un effet toxique avec seuil.

Dans le cas de molécule génotoxique et cancérigène (génotoxicité directe : réactions chimiques possibles entre la substance et l’ADN induisant des mutations, des adduits à l’ADN, des aberrations chromosomiques ou des cassures du double brin d’ADN) les toxicologues considèrent qu’il n’existe pas de dose sans effet, l’effet génotoxique s’exprimant quelle que soit la dose. On parle alors d’un effet toxique sans seuil (fig. 2).

Beaucoup plus rarement, on observe des courbes dose réponse aux formes dites en U inversé ou en J appelées courbes réponse non monotones, dont le signe de la pente change avec la dose (fig. 3). Ainsi l’effet toxique pourrait à la fois augmenter ou diminuer au fur et à mesure que la dose augmente et donc de faibles doses pourraient avoir un effet plus marqué que des doses moyennes.

Ces courbes dose/réponse particulières et rares pourraient correspondre au mode d’action de certains perturbateurs endocriniens (PE) d’origine naturelle (phyto-œstrogènes du soja) ou artificielle (phtalates), qui peuvent interférer avec les glandes endocrines, organes responsables de la sécrétion des hormones.

Dans les cas de molécules présentant des courbes effet-dose non monotones en U inversé ou en J, il est difficile de définir la dose sans effet.

Figure 1 : courbes monotones

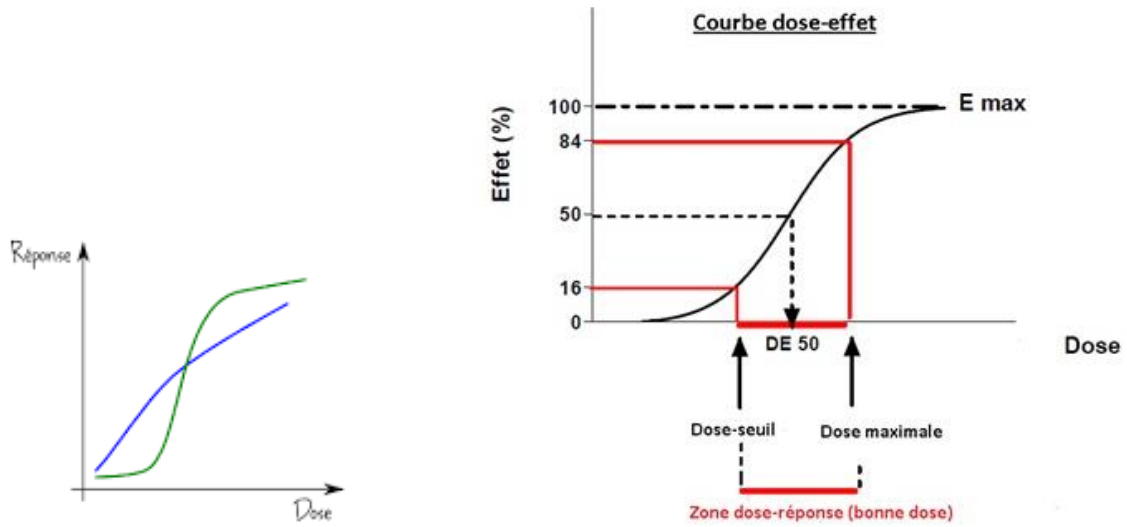


Figure 2 : effet toxique sans seuil vs effet avec seuil

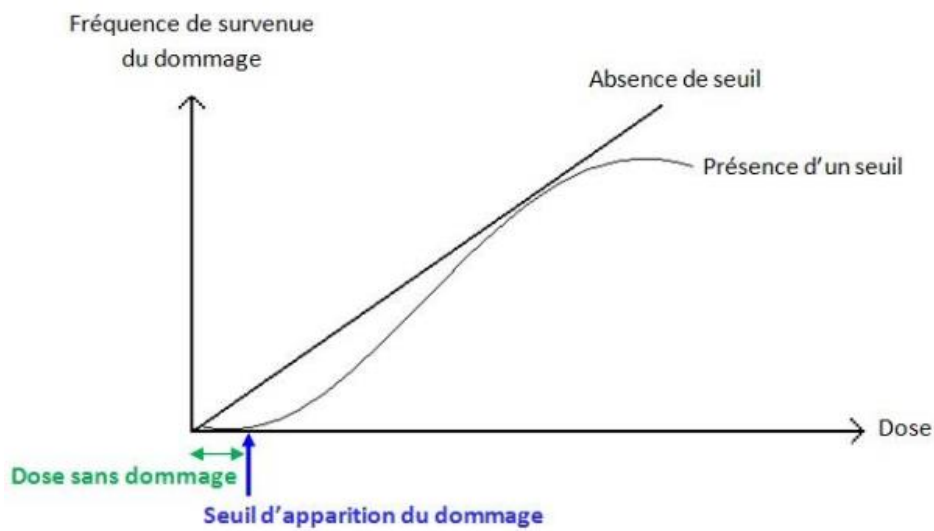
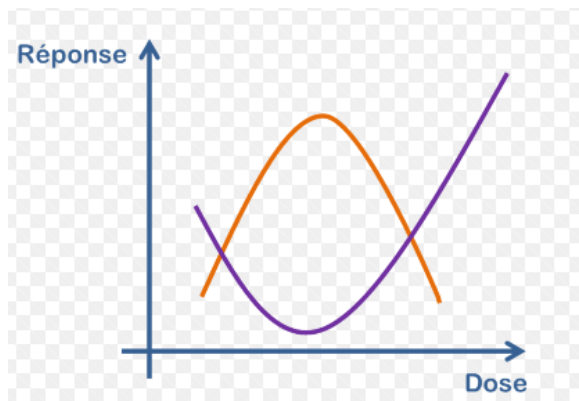


Figure 3 : courbes non monotones



### Des valeurs toxicologiques de référence, étape ultime de la caractérisation du danger

A partir des doses sans effet obtenues dans les études toxicologiques requises (incluant entre autres des études toxicologiques long terme et de cancérogenèse, des études sur la reproduction et le développement embryonnaire) pour les produits réglementés ou disponibles pour les contaminants naturels, les agences officielles d'évaluation du risque établissent des VTR (Valeur Toxicologique de Référence). Les VTR sont spécifiques d'une substance. Elles ne prennent pas en compte l'existence d'effets de mélange qui peuvent conduire à des interactions.

La Valeur Toxicologique de Référence la plus utilisée pour protéger le consommateur est la Dose Journalière Acceptable (DJA) pour les seuls produits réglementés et la Dose Journalière Tolérable (DJT) pour les contaminants naturels. La DJA ou la DJT est la quantité d'une substance qu'un individu peut ingérer tous les jours de sa vie, sans courir de risque pour sa santé.

On calcule la DJA en divisant la Dose Sans Effet (DSE), dose la plus élevée d'une substance qui ne provoque pas de modifications distinctes de celles observées chez les témoins, chez l'animal de laboratoire le plus sensible, par un facteur « d'incertitude » 100, constitué de deux facteurs 10, l'un fondé sur le postulat que l'homme serait 10 fois plus sensible que l'animal le plus sensible (facteur inter spécifique), l'autre reposant sur le fait que la population humaine est hétérogène (facteur intra spécifique).

La DJA ou DJT est exprimée classiquement en mg par kg de poids corporel. Pour obtenir la dose qu'un individu peut ingérer quotidiennement il faut multiplier la DJA par son poids corporel (70 kg chez l'adulte en Europe).

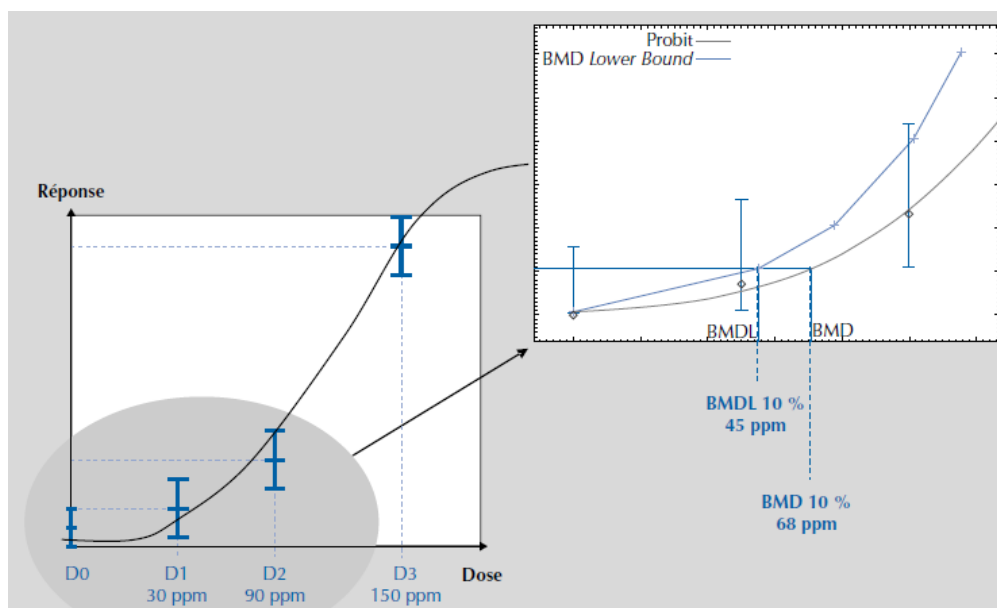
Le concept de DJA ou DJT n'est pas applicable avant la seizième semaine de vie.

Si les valeurs VTR sont traditionnellement construites à partir de la DSE (approche déterministe, correspondant à la dose maximale sans effet néfaste observé, choisie parmi les seules doses testées), depuis quelques années les Agences recommandent d'utiliser une nouvelle dose critique, il s'agit de la Benchmark Dose ou dose repère (BMD), basée sur une approche probabiliste. La Benchmark Dose est une dose produisant un effet non nul, correspondant à une modification du niveau de réponse par rapport à un groupe témoin. Le plus souvent, ce n'est pas directement la Benchmark Dose qui est utilisée, mais la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95 % (BMDL). Le principe de cette approche repose sur une modélisation des données expérimentales prenant en compte l'ensemble de la relation dose réponse (fig.4).

L'utilisation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD permet de prendre en compte l'incertitude liée à la réalisation de l'expérimentation et la variabilité interindividuelle (qui est

généralement faible chez l'animal). On choisit la borne inférieure de cet intervalle de confiance pour respecter le principe de prudence, d'autant plus important en cas de grande incertitude. La prise en compte de l'ensemble de la relation dose réponse, en considérant toutes les données de l'expérimentation animale, entraîne une variabilité sur la BMD beaucoup plus faible que celle que l'on peut trouver sur une DSE.

**Figure 4 : Exemple de construction d'une benchmark dose (BMD et BMDL) à partir de données expérimentales**



N. Bonvallot, et al. 2009

A noter, au-delà du facteur d'incertitude de 100 évoqué précédemment, des facteurs d'incertitude supplémentaires peuvent être rajoutés par les experts pour prendre en compte d'autres incertitudes scientifiques inhérentes aux conditions de l'étude et données expérimentales recueillies, par exemple : l'inadéquation de la durée de l'étude si la période d'observation est jugée insuffisante (étude sub-chronique réalisée sur 1/10 de la durée de vie de l'animal au lieu d'une étude long terme) ou l'usage d'une dose avec effet au lieu d'une DSE ou BMD ou d'éventuelles insuffisances méthodologiques dans l'étude disponible. Dans ces cas, le facteur d'incertitude habituellement de 100 pourra être multiplié par 2,3, 5 ou 10.

### De l'évaluation de l'exposition

Pour évaluer l'exposition des consommateurs aux substances potentiellement toxiques, il est nécessaire de connaître la quantité de la molécule présente dans les aliments et le niveau de consommation de ces aliments.

Le niveau d'exposition est mesuré pour la population totale, nourrissons, enfants, adolescents, adultes, personnes âgées pour la consommation moyenne et la consommation des forts consommateurs (95<sup>ème</sup> percentile), correspondant aux 5% des plus forts consommateurs au sein de la population. L'exposition est exprimée en mg par kg de poids corporel comme la DJA/DJT.

### **De la caractérisation du risque**

Lors de la caractérisation du risque, la DJA est comparée à l'exposition. La situation idéale recherchée est que l'exposition soit inférieure à la DJA/DJT.

### **Des "effets cocktail" :**

Ils correspondent aux effets potentiels sur la santé, induits par la présence simultanée de plusieurs substances chimiques dans l'aliment.

On peut observer lorsque les molécules du mélange ont des propriétés toxicologiques identiques d'un point de vue qualitatif, qu'elles ont le même mode d'action et engendrent le même type de réponse :

- des effets additifs, l'effet du mélange est alors égal à la somme des effets toxiques de chaque molécule.
- des effets potentialisateurs quand l'effet du mélange est supérieur à la somme des effets toxiques individuels.

On peut observer lorsque les molécules du mélange ont des propriétés toxicologiques différentes d'un point de vue qualitatif, qu'elles n'ont pas le même mode d'action et engendrent des réponses différentes :

- des effets antagonistes si les effets toxiques du mélange sont moins importants que la somme des effets toxiques de chaque molécule prise isolément.
- des effets potentialisateurs si les effets toxiques du mélange de molécules sont très supérieurs à la somme des effets de chaque molécule prise isolément.

Les effets antagonistes et potentialisateurs sont difficiles à quantifier expérimentalement, les associations entre molécules étrangères à l'organisme dans un aliment étant potentiellement innombrables.

### **Conclusion**

La tentation est forte, pour certains, de considérer que toutes les molécules pourraient présenter des courbes non monotones, ce qui revient à remettre en cause la notion de DJA et DJT basée sur la dose sans effet ou la Benchmark Dose. On glisserait alors de la gestion sur la base de l'évaluation du risque à la gestion sur la base du danger. La réalité est toute autre et ces cas sont très rares.

Les relations dose effet sont beaucoup plus complexes qu'il n'y paraît et, bien que certains composés présentent un comportement particulier, remettre en cause le principe de Paracelse " sola dosis fecit venenum", seule la dose fait le poison, sur lequel ont reposé jusqu'à ce jour les évaluations du risque en sécurité des aliments, serait une grave erreur.

Bien entendu, il ne s'agit pas d'ignorer les effets aux faibles doses, de même que les effets des mélanges, ces éléments feront partie des défis à relever par les toxicologues dans le futur.