

Principes d'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire

D. Parent-Massin

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 diligentées selon les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Selon 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. Mais dans tous les cas, 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 doit être réalisée de la façon la plus précise possible, pour être comparée à la DJT/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 sont systématiquement exclues. Les approches via le seuil de toxicité (threshold of toxicological concern [TTC]) et margin of exposure (MOE) font actuellement l'objet d'applications dans les différents domaines.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Toxicologie ; Sécurité alimentaire ; DJA/DJT ; Contaminants alimentaires ; Risque chimique ; Évaluation

Plan

■ Introduction	1
Définition du risque, analyse du risque	1
Principes et contraintes régissant l'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire	2
■ Évaluation du risque des substances soumises à autorisation	2
Identification du danger	2
Caractérisation du danger	2
Évaluation de l'exposition	3
Caractérisation du risque	3
■ Évaluation du risque chimique de contaminants naturels	4
Identification du danger	4
Caractérisation du danger	4
Évaluation de l'exposition	4
Caractérisation du risque	4
■ Cas particuliers des substances « sans seuil »	4
Introduction	4
Principe ALARA	5
Seuil de toxicité	5
Marge d'exposition	5

■ Agences et organismes en charge de l'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire	5	52
■ Nouvelles approches	5	53
■ Exemples	6	54
Additifs alimentaires : l'aspartame, un édulcorant contesté	6	55
Contaminants : les trichothécènes, des mycotoxines contaminantes des denrées alimentaires	6	56
Études de l'alimentation totale de l'Anses	7	57
		58
		59
		60

■ Introduction

Définition du risque, analyse du risque

Le risque est la probabilité pour qu'un effet indésirable sur la santé survienne à la suite de l'absorption d'une denrée alimentaire présentant un danger.

L'analyse du risque chimique en sécurité alimentaire se subdivise en trois parties :

- l'évaluation du risque consiste à évaluer la probabilité pour qu'un effet indésirable survienne dans une population après

exposition au danger, ainsi qu'à évaluer sa sévérité. Au cours d'une évaluation du risque, il est nécessaire d'identifier le danger, le caractériser en identifiant les doses toxiques, mais surtout les doses non toxiques, d'en estimer le niveau d'exposition, par l'aliment, source principale, mais également par contact avec d'autres sources éventuelles, et d'établir la relation entre la dose d'exposition et la dose considérée comme non toxique pour l'homme ;

- la gestion du risque consiste à décider en arbitrant les choix possibles et prévoir les mesures d'accompagnement et de contrôle nécessaires ;
- la communication du risque consiste en des échanges interactifs d'information et d'opinions sur les risques entre les évaluateurs du risque, les gestionnaires du risque, les consommateurs et toutes autres parties intéressées.

Principes et contraintes régissant l'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire

Plusieurs principes et contraintes régissent l'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire :

- exposition quotidienne : pour évaluer le risque en termes de risque chimique en toxicologie alimentaire, on considère que le consommateur est exposé tous les jours de sa vie ;
- aucun effet indésirable n'est toléré, contrairement aux médicaments ;
- pour des raisons éthiques, l'expérimentation humaine n'est pas autorisée. Les études toxicologiques doivent donc être réalisées sur des animaux de laboratoire et couvrir tous les effets toxiques potentiels ;
- l'extrapolation des données d'innocuité ou de toxicité à l'homme nécessite l'utilisation de facteurs de sécurité donc d'incertitude ;
- l'épidémiologie est très difficile en termes de risque chimique en sécurité alimentaire. Il est difficile de faire une corrélation entre l'augmentation de l'incidence d'une pathologie chez l'homme et l'exposition via la consommation alimentaire à une molécule chimique. En effet, le patient n'est pas toujours conscient qu'il a été exposé par voie alimentaire à une substance chimique particulière. Il ne connaît pas la composition chimique des aliments qu'il ingère, il ignore la présence potentielle d'additif ou de pesticides, de contaminants naturels comme des mycotoxines ou des phycotoxines.

Deux types de substances chimiques peuvent être présents dans l'alimentation :

- les contaminants naturels ;
- les contaminants introduits intentionnellement par l'homme qui sont soumis à autorisation.

En termes de toxicité et d'effets toxiques, que ce soit les contaminants naturels ou les substances soumises à autorisation, on distingue :

- les substances à seuil pour lequel un seuil de toxicité (ou de non-toxicité) a été identifié. Une dose sans effet toxique peut être déterminée ;
- les substances sans seuil, pour lesquelles on considère que l'effet toxique peut s'exercer quelle que soit la dose, aussi petite soit-elle. L'effet toxique considéré dans ce cas-là est un effet génotoxique.

■ Évaluation du risque des substances soumises à autorisation

Toutes les molécules introduites intentionnellement dans un aliment sont soumises à autorisation par les gestionnaires du risque. Elles font l'objet d'une évaluation du risque toxicologique.

L'évaluation du risque se divise en quatre étapes.

Identification du danger

Cela consiste à identifier les effets indésirables pouvant être induits par la molécule considérée. Dans le cas des substances sou-

mises à autorisation, on recherche principalement des structures chimiques d'alerte comme la présence de groupements époxy dans la molécule. Il est possible d'envisager une approche *quantitative structure activity relationship* (QSAR) à l'aide de logiciels appropriés.

Caractérisation du danger

La caractérisation du danger permet d'identifier les doses induisant les effets indésirables et surtout les doses sans effet indésirable. Cette étape permet de définir une valeur toxicologique de référence, la dose journalière acceptable (DJA) à partir d'études toxicologiques réalisées sur des animaux de laboratoire, principalement des rongeurs, rat ou souris.

Études toxicologiques requises

Diverses études sont requises :

- étude de toxicité subchronique par voie orale dont la durée porte sur 1/10 de la durée de vie de l'animal, soit 90 jours chez les rongeurs et un an chez les gros mammifères ;
- étude de toxicité chronique par voie orale dont la durée porte sur la durée de vie entière de l'animal. Afin d'éviter des confusions et des erreurs dues à des différences de métabolisme chez les animaux âgés, ces études sont limitées dans le temps, 18 mois chez la souris, deux ans chez le rat ;
- étude de cancérogenèse in vitro (génotoxicité) et in vivo ;
- études sur la reproduction, la gestation et la lactation.

Ces études doivent être menées sur un nombre suffisant d'animaux des deux sexes dont le poids et l'origine sont connus et homogènes. Elles doivent être réalisées sur au moins deux espèces de mammifères, a priori des rongeurs. Ces différentes études obligatoires devraient permettre de mettre en évidence un effet toxique sur tous les organes, un éventuel effet cancérogène, un risque de malformation du fœtus descendant (vérifiée sur deux générations) ou une diminution des possibilités de reproduction. Il n'existe pas à ce jour de méthode fiable et sûre permettant de mettre en évidence un risque d'allergie par voie orale (ou alimentaire) chez les animaux dont les résultats soient transposables à l'homme. Toute donnée chez l'homme est la bienvenue mais, à ce jour, les études toxicologiques chez l'homme ne sont pas autorisées pour des raisons éthiques, sauf dans des cas exceptionnels, pour les molécules introduites intentionnellement dans l'aliment.

Identification de la valeur de référence

Deux options sont possibles pour déterminer la dose de référence qui va servir à fixer la DJA, soit la dose sans effet (*no observed adverse effect level* [NOAEL]) chez l'animal le plus sensible, soit l'approche via la *benchmark dose* (BMD).

La NOAEL est déterminée en identifiant dans chaque étude toxicologique requise, pour chaque sexe, la plus haute dose qui n'a pas d'effet toxique. Parmi ces doses, celle dont la valeur est la plus basse est choisie, considérant que l'effet, l'animal et le sexe considéré sont les plus protecteurs pour l'extrapolation à l'homme. Cette notion est utilisée depuis que Truhaut en 1956 a proposé d'établir pour chaque substance une DJA ^[1].

La notion de NOAEL a été jugée trop rigide et imprécise par certains évaluateurs du risque dans les années 1980. En effet, si l'on considère une étude toxicologique avec trois doses testées plus le témoin, la NOAEL identifiée peut être très inférieure à la première dose qui n'a réellement aucun effet toxique. Par exemple, dans une étude où les doses testées sont égales à 0, 50, 200 et 500 mg/kg de poids corporel par jour, la NOAEL observée est égale à 50 mg/kg de poids corporel par jour, alors que l'effet toxique peut disparaître dès 150 mg/kg de poids corporel par jour, ou à partir de 60 mg/kg de poids corporel par jour. Mais ces informations ne peuvent pas être obtenues dans le cadre de la détermination d'une NOAEL.

La BMD a été proposée pour remplacer la notion de NOAEL. La méthode de la BMD, mise au point au cours des années 1980, est de plus en plus préconisée actuellement. Cette méthode passe par un étage de modélisation de la courbe effet-dose selon une loi mathématique à définir. Pour cela, les mesures expérimentales doivent être en nombre supérieur à celui utilisé

traditionnellement (classiquement, on demande cinq mesures minimales pour une BMD). Cette condition permet ensuite de procéder à un ajustement des points expérimentaux selon une courbe théorique ad hoc. Cette dernière dépend notamment des effets mesurés et peut prendre la forme d'une droite, d'une courbe polynomiale, ou plus classiquement d'une sigmoïde. Le choix de la courbe d'ajustement est un point clé de la détermination de la BMD. La sélection du modèle à utiliser dépend tout d'abord de la nature des mesures. Les différentes variantes de courbes effet-dose expérimentales nécessitent de pouvoir utiliser différents modèles afin d'obtenir le meilleur ajustement. Cela entraîne naturellement une certaine ambiguïté lors du choix final, mais l'expérience aidant, cette ambiguïté se transforme assez rapidement en avantage, permettant de renforcer tel ou tel aspect lié au test pratiqué. Selon les types de variables traitées : discrètes (présence ou absence d'effet), ou continues (poids des animaux, une activité enzymatique), on choisit dans le premier cas des modèles de type logistique, Probit ou Weibull qui varient de 0 à 1, l'effet étant mesuré comme un pourcentage d'individus concernés. Dans le second cas, les effets sont des fonctions continues et on utilise le plus souvent des courbes du type polynomial, courbes de Hill ou courbes de puissances.

L'analyse des données se ramène alors à l'étude de la courbe de régression, et les résultats en termes de seuil peuvent donc ne pas correspondre avec une des doses expérimentales (contrairement à la méthode du NOAEL). Il n'est pas non plus forcément nécessaire de couvrir l'ensemble de la plage de réponse pour tirer des conclusions, il suffit de posséder suffisamment de points significatifs. Toutefois, comme la courbe est interpolée sur la partie expérimentalement étudiée et extrapolée, notamment vers les très faibles doses, cette partie est sujette à caution et nécessite une approche théorique la plus fine possible pour éviter toute interprétation douteuse.

Dès lors que la courbe effet-dose est obtenue, il convient alors de décider de la définition du seuil recherché. On procède de la manière suivante : une réponse type est proposée (par exemple, 10 % de l'effet maximal) et on lui donne le nom de *benchmark response* (BMR). On recherche alors la dose correspondant à cette réponse, et on la prend comme BMD souvent notée BMD₁₀.

Une évolution de la méthode a conduit à utiliser la totalité des mesures et non plus seulement leurs valeurs moyennes par dose testée. Ainsi, on peut tracer également les courbes d'intervalles de confiance à 95 % du modèle choisi. La BMD correspond alors à la moyenne des doses donnant la BMR. Afin de proposer une solution plus protectrice, on a alors décidé d'utiliser la valeur inférieure de cet intervalle de confiance au lieu de la valeur moyenne. Cette nouvelle valeur est appelée BMDL (ou parfois BMDL₉₅). Cette valeur permet de prendre en compte les incertitudes dans l'estimation du paramètre BMD, dues à l'échantillonnage ou aux erreurs expérimentales. Aujourd'hui, la pratique générale veut que ce soit cette valeur qui soit considérée comme la valeur à retenir.

En 2017, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) recommande d'utiliser préférentiellement une approche par la BMD et a publié une mise à jour des lignes directrices pour l'utilisation de la BMD dans l'évaluation du risque [2].

Cette approche par BMD nécessite des compétences mathématiques de modélisation que de nombreux toxicologues ne possèdent pas. La détermination de la valeur de référence échappe alors aux toxicologues, biologistes et non mathématiciens qui se sentent parfois déposséder d'un élément clé de l'évaluation du risque. Des comparaisons de NOAEL avec des BMDL₅ ou 10 ont montré peu de différences entre les valeurs obtenues. Cependant, l'approche par BMD est particulièrement pertinente pour les études toxicologiques sur contaminants pour lesquelles aucune NOAEL n'a pu être identifiée.

Notion de dose journalière admissible

La dose journalière admissible (*acceptable daily intake* [ADI]) est la quantité qu'un individu peut consommer tous les jours de sa vie sans courir de risque pour sa santé. Elle est déterminée à partir de la NOAEL ou de la BMDL affectée a priori de deux facteurs de sécurité. Le premier tient compte de la variabilité interspécifique ;

il est égal à 10 et peut être subdivisé en 4 pour la toxicocinétique et en 2,5 pour la toxicodynamique. Le second facteur de sécurité tient compte de la variabilité intraspécifique ; il est égal à 10 et peut être subdivisé en 3,2 pour la toxicocinétique et en 3,2 pour la toxicodynamique. Elle est donc égale à la NOAEL ou à la BMDL divisée par 100, et est exprimée en mg ou µg/kg de poids corporel par jour. Dans le cas où des effets cancérogènes dose-dépendant, ou de graves effets sur la gestation seraient décrits dans les études, un facteur de sécurité supplémentaire entre 2 et 10 peut également être ajouté.

Plusieurs types de DJA peuvent être fixés en complément de la DJA classique, ci-dessus décrite :

- DJA temporaire : on peut fixer une DJA temporaire en attendant que des données complémentaires soient fournies dans un délai déterminé. Cette mesure suppose que les données toxicologiques sont déjà suffisantes pour assurer la sécurité d'emploi de l'additif pendant la période d'application de la DJA temporaire ;
- DJA sans limite ou non spécifiée : cela signifie que, compte tenu des données chimiques, biochimiques et toxicologiques disponibles, la dose journalière totale de la substance, du fait de son ou de ses emplois aux concentrations nécessaires pour obtenir l'effet souhaité et de son niveau de fond admissible dans les aliments, ne constitue pas un danger pour la santé. Pour cette raison et pour les raisons indiquées lors des évaluations individuelles, l'établissement d'une DJA exprimée en mg/kg de poids corporel n'est pas jugé nécessaire ;
- DJA non fixée : la DJA n'est pas fixée quand les données toxicologiques sont insuffisantes ;
- DJA supprimée : la DJA est « supprimée » par insuffisance de données toxicologiques ou parce que les renseignements complémentaires demandés n'ont pas été fournis ;
- DJA de groupe : la DJA s'applique à plusieurs substances de la même famille chimique.

Évaluation de l'exposition

Pour évaluer l'exposition du consommateur à des substances chimiques via l'alimentation, il faut disposer de deux types de données : la concentration de substance présente dans les denrées alimentaires concernées et les quantités consommées des denrées concernées.

Concentration dans les denrées alimentaires concernées

Dans le cas des substances soumises à autorisation, c'est la dose autorisée dans la denrée concernée qui est retenue (limite maximale de résidus pour les pesticides, dose d'emploi pour les additifs).

Consommation des denrées concernées

Deux niveaux de consommation doivent être pris en compte : la moyenne des consommations de chaque denrée et la consommation des forts consommateurs (95^e percentile). Il est également important de tenir compte de la consommation de groupe d'individus particuliers comme les enfants. Ces données peuvent être obtenues selon différents types d'enquêtes. Les données les plus utilisées en France par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) sont celles issues des enquêtes de consommation [3]. L'EFSA a réuni sur son site Internet l'ensemble des données de consommation européenne disponibles pour constituer une base de données, régulièrement actualisées.

L'exposition totale du consommateur est calculée en faisant la somme de l'exposition induite par la consommation de chaque denrée, elle-même calculée en multipliant la dose par la consommation de la denrée concernée.

Caractérisation du risque

Lors de la caractérisation du risque, l'exposition du consommateur, toutes autorisations confondues, est comparée à la DJA. Si l'exposition est inférieure à la DJA, la substance est considérée

comme ne faisant pas courir de risque au consommateur et peut être autorisée par les gestionnaires du risque aux doses demandées dans les denrées sollicitées.

Dans le cas contraire, si l'exposition du consommateur toutes autorisations confondues est supérieure à la DJA, la substance évaluée est considérée comme pouvant faire courir des risques aux consommateurs ; le gestionnaire du risque doit alors envisager soit une diminution des doses utilisées, soit une diminution des denrées alimentaires dans l'utilisation de la substance, soit un refus d'autorisation.

■ Évaluation du risque chimique de contaminants naturels

Identification du danger

Le problème principal posé par les contaminants naturels est dû au fait que leur existence et leur toxicité ne sont soupçonnées qu'à la suite d'intoxication massive de population ciblée.

L'identification du danger, dans le cadre des contaminants naturels, consiste à faire la corrélation entre l'augmentation de l'incidence d'une pathologie, la consommation d'une denrée alimentaire précise et la présence d'un contaminant naturel dans cette denrée.

La première manifestation pouvant être imputée aux trichothécènes survint en 1891 dans le comté d'Oussouri en Sibérie orientale, mais c'est dans les années 1940 que les cas d'intoxication les plus graves ont été rapportés. Cette intoxication a provoqué le décès de 10 % de la population du comté d'Orenburg en Russie. L'affection nommée aleucie toxique alimentaire (ATA) se caractérise par des diarrhées, des vomissements et des modifications hématologiques suivies de lymphocytoses et de l'apparition de pétéchies au cours des deux premiers stades. Lors du troisième stade, l'atteinte du système hématopoïétique s'intensifie et le nombre de cellules circulantes diminue. Le nombre de thrombocytes tombe sous les 5000/mm³, alors que le nombre de leucocytes chute sous les 100/mm³ et le nombre d'érythrocytes devient inférieur à 1 × 10⁶/mm³. L'ATA est fatale à l'issue de son quatrième stade de développement. La population touchée avait consommé du pain préparé à partir de grains de blés contaminés par des *Fusarium*. Le blé n'ayant pas été moissonné en raison de la guerre, la population utilisait des grains de blé récoltés sous la neige en hiver. À partir de souches de *Fusarium poae* et *sporotrichioides* impliquées dans les épidémies d'ATA en Union soviétique, de nombreux auteurs ont montré la capacité de ces moisissures à produire des trichothécènes, notamment T-2. Le mécanisme impliqué dans la survenue des troubles hématologiques dus à une forte cytotoxicité sur les progéniteurs hématopoïétiques a été mis en évidence 20 ans après.

Caractérisation du danger

Notion de dose journalière tolérable et de dose hebdomadaire tolérable

Ce concept dérive de la notion de DJA. Cependant, un contaminant alimentaire n'est pas, par définition, soumis à autorisation. Sa présence ne peut être que tolérée dans une denrée alimentaire. En conséquence, la valeur toxicologique de référence fixée pour un contaminant alimentaire est une dose journalière tolérable (DJT) ou dose hebdomadaire tolérable (DHT). La DJT est la quantité d'un contaminant alimentaire qu'un individu doit pouvoir ingérer tous les jours de sa vie sans courir de risque pour sa santé. Dans le cas de la DHT, on exprime la quantité qu'un individu peut ingérer par semaine et non par jour. Comme la DJA, la DJT est exprimée en mg (ou µg ou ng)/kg de poids corporel par jour et la DHT en mg (ou µg ou ng)/kg de poids corporel par semaine.

Études toxicologiques disponibles

La DJT (ou DHT) est fixée au vu des études toxicologiques comme dans le cas de la DJA. Cependant, les contaminants natu-

rels bénéficient rarement de dossier toxicologique complet tel que celui exigé pour une molécule soumise à autorisation. Les évaluateurs disposent d'études menées de façon sporadique par des chercheurs académiques ou institutionnels. Les études ne couvrent pas toujours tous les effets toxiques potentiels et ne sont pas toujours menées selon les lignes directrices officiels (Organisation de coopération et de développement économiques [OCDE]) et les bonnes pratiques de laboratoire. En conséquence, les évaluateurs ne peuvent pas toujours identifier de dose sans effet dans les études et doivent utiliser alors la plus petite dose avec effet (*lowest adverse effect level* [LOAEL]). Dans le cas où une NOAEL est disponible, celle-ci est affectée des mêmes facteurs de sécurité que pour la fixation de la DJA, soit 10 × 10 pour les mêmes raisons. Si les études ne couvrent pas tous les effets toxiques potentiels, un facteur de sécurité supplémentaire compris entre 2 et 10 peut être ajouté. Dans le cas où, seule une dose avec effet est disponible, celle-ci est affectée également d'un facteur de sécurité supplémentaire égal à 10. Comme pour la DJA, dans le cas où des effets cancérigènes dose-dépendants seraient décrits dans les études, un facteur de sécurité supplémentaire entre 2 et 10 peut également être ajouté.

Évaluation de l'exposition

Dans le cas des contaminants naturels, pour évaluer l'exposition du consommateur il faut disposer de la quantité de contaminant naturel présent dans chaque denrée potentiellement contaminée et la consommation de ces denrées.

Concentration dans les denrées alimentaires concernées

La quantité de contaminant naturel présent dans chaque denrée potentiellement contaminée est obtenue lors d'analyses qui se doivent d'être de bonne qualité. Il est important d'utiliser des méthodes d'analyses validées dont les limites de quantification (LOQ) et de détection (LOD) sont basses. L'échantillonnage doit être fait de façon très rigoureuse, et le nombre de dosages doit être suffisant.

Consommation des denrées concernées

Les données de consommation sont les mêmes que celles utilisées dans le cas de substances soumises à autorisation.

Exposition totale du consommateur

L'exposition du consommateur est calculée comme pour les substances introduites intentionnellement.

Caractérisation du risque

Comme pour les substances soumises à autorisation, la caractérisation consiste à comparer l'exposition des différents groupes de consommateurs à la dose journalière ou hebdomadaire tolérable. Si l'exposition est inférieure à celle-ci, la présence du contaminant naturel dans les différentes denrées est considérée comme ne faisant pas courir de risque au consommateur. Dans le cas contraire, si l'exposition du consommateur est supérieure à la DJT (ou DHT), la présence de ce contaminant est considérée comme pouvant faire courir des risques aux consommateurs ; le gestionnaire du risque doit alors envisager des mesures de gestion du risque pour diminuer la quantité de contaminant alimentaire sur les denrées potentiellement contaminées afin de diminuer l'exposition.

■ Cas particuliers des substances

« sans seuil »

Introduction

Les substances sont dites « sans seuil » lorsque l'effet toxique considéré peut s'exercer quelle que soit la dose, aussi petite soit-elle. L'effet toxique considéré dans ce cas-là est l'effet génotoxique.

Dans le cas des substances soumises à autorisation comme les additifs alimentaires, les agences d'évaluation considèrent que la substance fait courir des risques aux consommateurs. Ces substances ne bénéficient jamais de l'attribution d'une DJA. La substance n'est pas autorisée par les gestionnaires du risque.

Dans le cas de contaminants naturels dont la présence dans les denrées alimentaires ne peut être évitée, l'approche est délicate. Plusieurs approches peuvent être envisagées, le principe *as low as reasonably achievable* (ALARA), la notion de seuil de toxicité (*threshold of toxicological concern* [TTC]) et la notion de marge d'exposition (*margin of exposure* [MOE]).

Principe ALARA

Ce principe relève plutôt de la gestion du risque que de l'évaluation du risque. En effet, il consiste à dire que quand un contaminant naturel est génotoxique, le niveau de résidus acceptables sur une matière première ou une denrée alimentaire destinée à la consommation humaine doit être le plus bas possible. Les limites maximales acceptées dans les aliments sont alors définies par des règlements qui font l'objet de nombreuses discussions entre États.

Seuil de toxicité

Cette notion (TTC) est fondée sur une approche probabiliste du risque de survenue d'un cancer après exposition à une substance cancérigène. Selon Kroes et al. [4], si l'exposition du consommateur est inférieure à 0,15 µg/j (soit pour un adulte 0,0025 µg/kg poids corporel/j), il n'y a pas de risque inacceptable de survenue supplémentaire d'un cancer (un cas de cancer supplémentaire sur 10⁻⁶). L'approche via le TTC est décrite en détail dans les lignes directrices publiées par l'EFSA en 2016 [5].

Cette approche est particulièrement intéressante dans la mesure où elle peut s'appliquer à des substances pour lesquelles on dispose de peu de données toxicologiques, ce qui est souvent le cas des contaminants naturels des aliments. Elle nécessite en revanche de disposer de données suffisamment précises sur la structure de la molécule et de données d'exposition de bonne qualité.

Marge d'exposition

Cette approche (MOE) a recours à l'identification d'une dose critique appelée BMD, correspondant à une réponse généralement faible, mais néanmoins mesurable (dans les expérimentations animales). L'objectif est de déterminer la dose produisant un effet critique (apparition de tumeurs) avec une augmentation de la fréquence ou de la sévérité particulière conventionnellement fixée dans ce cas à 10 % [3]. L'interprétation de la marge d'exposition est fondée sur le cumul des différences inter-espèces, intra-espèces, en fonction de la nature du processus cancérigène. Barlow et al. [6] recommandent d'utiliser cette notion pour les substances à la fois génotoxiques et cancérigènes. La BMDL (BMD déterminée en prenant en compte un intervalle de confiance de 95 %) est comparée à l'exposition en retenant un facteur de sécurité de 10 000 qui se décompose en un facteur 1 (F1) égal à 10 pour la variation interspécifique, un facteur 2 (F2) égal à 10 pour la variation intraspécifique, et un facteur 3 (F3) égal à 100 qui tient compte de variabilité dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et du contrôle du cycle cellulaire chez l'homme [6].

Si l'exposition à un contaminant alimentaire connu comme génotoxique et cancérigène sans seuil est inférieure à la BMDL/10 000, on considère que le risque est acceptable pour le consommateur.

Cette approche, appliquée par l'EFSA, présente un inconvénient majeur. Des études de cancérogenèse chez l'animal sont indispensables pour déterminer la BMDL. Ces études ne sont pas toujours disponibles pour les contaminants naturels.

Agences et organismes en charge de l'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire

L'évaluation de la sécurité alimentaire des contaminants chimiques se fait aux niveaux national, européen et international par des comités d'experts constitués de scientifiques possédant des compétences complémentaires nommés à titre personnel et qui ne doivent représenter ni les intérêts de groupes professionnels ni ceux de l'État. Pour des raisons de complémentarité des compétences mais aussi d'impartialité, les expertises sont toujours collectives et non individuelles.

En France, depuis 2010, c'est l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) qui est en charge de ces évaluations, succédant ainsi à l'Afssa créée en 2000.

Au niveau de l'Union européenne (UE) et depuis 2003, il s'agit de l'European Food Safety Authority (EFSA). Auparavant, il s'agissait du comité scientifique de l'alimentation (Scientific Committee of Food [SCF]).

Aux États-Unis, c'est la Food and Drug Administration (FDA) qui est en charge de ces évaluations.

Au niveau international, le Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) est un comité mixte dépendant à la fois de la Food and Agriculture Organisation (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Ces différents comités sont consultatifs et ne prennent donc pas de décisions, mais ils fournissent des avis aux gestionnaires du risque et aux décideurs politiques.

Nouvelles approches

Dans le cadre du principe des 3R (remplacer, réduire, raffiner) dont le but est de protéger les animaux de laboratoire, de nouvelles approches visant à réduire l'utilisation des animaux de laboratoire, tout en assurant la sécurité du consommateur sont proposées.

C'est tout d'abord dans le cadre de la révision des études requises pour évaluer l'innocuité d'un additif alimentaire, que l'EFSA a proposé en 2012 une approche par étape [7].

La première étape consiste à réaliser des études de toxicocinétique in vitro afin de déterminer si la substance à tester est absorbée lors de la digestion. Si l'absorption est négligeable, les seules études requises sont des études de génotoxicité in vitro et une étude de toxicité subchronique par voie orale chez le rat d'une durée de 90 jours, incluant l'évaluation d'effets sur le système endocrinien et l'immunité. Ces études doivent être réalisées selon les lignes directrices de l'OCDE. Si au cours de cette première étape, la substance ne révèle aucun effet génotoxique, et aucun effet toxique chez le rat, aucune autre étude toxicologique supplémentaire n'est requise. Dans ce cas-là, il n'est pas possible de fixer une DJA à la substance étudiée, mais elle est considérée comme ne faisant pas courir de danger au consommateur au vu des résultats négatifs obtenus [8].

La seconde étape concerne donc les substances absorbées lors de la digestion, ainsi que les substances ayant démontré un effet génotoxique in vitro et/ou un effet toxique dans l'étude de toxicité subchronique requise dans la première étape. Les études requises dans la seconde étape sont alors :

- une étude toxicocinétique in vivo par voie orale permettant d'évaluer l'absorption, la distribution, le devenir métabolique et l'excrétion de la substance ;
- des études de génotoxicité in vivo si les études in vitro se sont révélées positives ;
- une étude de toxicité chronique par voie orale chez le rat d'une durée de deux ans ;
- une étude de cancérogénicité par voie orale chez le rat. Ces deux dernières études peuvent être couplées ;
- une étude de reproduction et une étude sur le développement embryonnaire réalisées chez le rat.

À l'issue de cette deuxième étape, si les résultats des tests de génotoxicité sont négatifs, il doit être possible de fixer une DJA, selon la méthodologie décrite précédemment en identifiant soit une NOAEL soit une BMDL comme dose de référence.

La troisième étape va concerner des substances qui ont présenté des résultats positifs aux tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, ou des effets toxiques préoccupants dans les études de toxicité chronique, de cancérogenèse, de reproduction ou sur le développement. Les études requises sont alors, selon les résultats obtenus chez le rat, des études de toxicocinétique à dose répétée, une étude d'absorption sur volontaires sains, des études sur le mode d'action cancérigène ou sur les effets reprotoxiques sur d'autres espèces animales. La liste des études requises lors de cette troisième étape dépend des résultats obtenus lors de la deuxième étape. Le but de cette troisième étape est d'affiner l'évaluation des résultats préoccupants de la seconde étape, d'identifier éventuellement un effet toxique spécifique d'une espèce, etc. avant de considérer définitivement que la substance fait courir des risques aux consommateurs.

Cette approche permet de diminuer considérablement le nombre d'animaux utilisés en limitant au cours des deux premières étapes à une seule espèce animale, le rat, et en n'exigeant qu'à partir de l'étape deux, les études les plus consommatrices d'animaux de laboratoire.

Les études requises pour l'évaluation de l'innocuité des sources de compléments alimentaires à base de minéraux et vitamines (soumis à consultation, <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/171215> en cours de publication) ainsi que celles requises pour les nouveaux aliments (*novel food*) suivent le même schéma [9].

■ Exemples

Additifs alimentaires : l'aspartame, un édulcorant contesté

L'aspartame est un édulcorant autorisé comme additif dans l'UE par la directive 94/35/CE. C'est l'ester méthylique du peptide L-aspartyl-L-phénylalanine. Il est métabolisé chez l'homme et les animaux de laboratoire en méthanol (10 %), acide aspartique (40 %) et phénylalanine (50 %).

Les études toxicologiques montrent qu'il n'est pas génotoxique. Le test d'Ames, les deux essais de cytogénétique *in vivo* sur cellules somatiques et l'essai de mutation létale dominante sur cellules germinales sont négatifs. L'effet clastogène est également exclu. Dans une étude cancérogenèse chez la souris CD-1, l'aspartame administré pendant 110 semaines n'a présenté aucun effet cancérigène à des doses de 1,2 à 4 g/kg de poids corporel par jour. Trois études de cancérogenèse ont été réalisées chez le rat. La première montrait une augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau chez les animaux traités sans relation effet-dose, la seconde montrait le contraire également chez le rat Sprague-Dawleys. Dans la troisième réalisée selon les BPL sur des rats Wistar, menée pendant 104 semaines, l'aspartame n'a pas provoqué d'augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau aux doses testées (1, 2, 4 g/kg de poids corporel par jour).

La DJA a été fixée à 40 mg/kg de poids corporel par jour à partir d'une dose sans effet de 4 g/kg de poids corporel par jour, correspondant à la dose la plus forte utilisée au cours des études de cancérogenèse chez le rat, divisé par un facteur de 100 [5].

En 1996, l'hypothèse d'un lien entre l'augmentation du nombre de tumeurs du cerveau aux États-Unis et la commercialisation de l'aspartame a été évoquée. Cet article a lancé la polémique sur les risques neurologiques induits par l'aspartame. Les agences nationales de sécurité alimentaire comme l'Afssa et la Food Standards Agency (FSA) (Royaume-Uni) et européenne (SCF) ont réexaminé les données sur la toxicité de l'aspartame en 2002 et ont conclu qu'il n'existait aucun élément dans les études toxicologiques et dans les études épidémiologiques qui permette de confirmer ces rumeurs [7]. Le SCF a alors considéré qu'il n'était pas nécessaire de modifier la DJA [8].

Le débat autour d'un éventuel effet cancérigène de l'aspartame a été relancé en juillet 2005. Il a pour origine une étude selon laquelle l'aspartame induirait, de façon dose-dépendante et à de faibles doses proches de la DJA, une augmentation de l'incidence d'hémopathies malignes (lymphomes/leucémies). Cette étude ne répond pas aux normes extrêmement strictes, utilisées et reconnues sur le plan international qui permettent d'éviter l'interférence de paramètres extérieurs dans l'apparition d'effets toxiques qui peuvent alors, s'ils apparaissent, être attribués à la molécule testée. L'EFSA a examiné très en détail les données brutes de cette étude. Elle n'a pas retenu comme pertinente l'affirmation que l'augmentation de l'incidence des lymphomes/leucémies était induite par l'aspartame. Les animaux présentaient une incidence importante de pneumopathies accompagnées d'hyperplasie lymphocytaire importante au niveau des poumons chez les animaux atteints de pathologies respiratoires chroniques. Or il est connu des toxicologues que des lymphomes et/ou des leucémies pulmonaires telles que ceux observés dans l'étude italienne peuvent survenir dans les colonies de rats atteints de ce type de pneumopathie.

S'appuyant sur une étude sur des souris transgéniques, particulièrement sensibles aux effets cancérigènes soumises pendant neuf mois à des doses d'aspartame de 500 à 9500 mg/kg poids corporel par jour dans laquelle aucune augmentation de l'incidence de tumeur n'a été retrouvée [10], l'EFSA conclut que l'étude publiée en 2005 ne peut être retenue et qu'aucune nouvelle donnée significative sur d'éventuels effets toxiques de l'aspartame n'a été publiée depuis l'avis du SCF de 2002. L'EFSA confirme dans cette avis la DJA de l'aspartame à 40 mg/kg de poids corporel par jour [10].

En décembre 2013, l'EFSA a publié sa première réévaluation complète des risques associés à l'aspartame au vu de toutes les études toxicologiques disponibles. L'avis conclut que l'aspartame et ses produits de dégradation sont sûrs pour la population générale (y compris les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes). L'EFSA considère que la DJA actuelle de 40 mg/kg de poids corporel par jour constitue une protection adéquate pour la population générale et l'exposition des consommateurs à l'aspartame se situe bien en-dessous de cette DJA [11].

Contaminants : les trichothécènes, des mycotoxines contaminantes des denrées alimentaires

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires des moisissures contaminant les matières premières agricoles. Les trichothécènes, comme DON, T-2 et HT-2 sont des mycotoxines produites par des *Fusarium* qui sont retrouvées sur des céréales. Comme elles sont thermostables, leur présence dans les produits finis comme le pain et les pâtes alimentaires est possible. Le DON est la moins toxique et la plus fréquemment retrouvée, T-2 et HT-2 sont les plus toxiques, mais sont moins souvent retrouvées.

Déxynivalénol

En 1999, le SCF a retenu comme effet toxique pertinent une diminution du gain de poids entraînant un retard de croissance dans une étude de toxicité chronique chez la souris. La NOAEL est égale à 100 µg/kg de poids corporel par jour. L'effet toxique pertinent identifié dans cette étude est une diminution du gain de poids entraînant un retard de croissance. Un facteur de sécurité de 100 (10 × 10) a été appliqué à la dose sans effet pour obtenir la DJT de DON qui est en conséquence égale à 1 µg/kg de poids corporel par jour [12]. L'étude d'exposition montre que si l'exposition du fort consommateur adulte est inférieure à la DJT (57 %), celle des forts consommateurs enfants est proche de la DJT (93 %). En 2018, l'EFSA a réévalué DON, en incluant dans cette évaluation les mycotoxines de la famille de DON appelées mycotoxines masquées. L'EFSA a fixé une DJT de groupe pour DON, 3-Ac-DON, 15-Ac-DON et DON-3-glucoside. Cette DJT est égale à 1 µg/kg de poids corporel par jour fondé sur une BMDL₀₅ de 0,11 mg/kg de poids corporel par jour obtenue à partir des diminutions de poids corporel dans l'étude de toxicité à long terme utilisée précédemment. L'étude d'exposition réalisée pour

l'ensemble des pays européens et l'ensemble des mycotoxines de la famille de DON montre que l'exposition du fort consommateur adulte est supérieure à la DJT (370 %), comme celle des forts consommateurs enfants (670 %). Il faut cependant noter que ces calculs d'exposition sont très maximalistes, et la moyenne des consommateurs adultes ne dépasse pas la DJT [13].

Toxine T-2

Peu d'études toxicologiques de qualité étaient disponibles sur la toxine T-2 lors des évaluations du risque réalisées en 2001 par le SCF et en 2011 par l'EFSA [14, 15]. Les comités d'experts avaient retenu l'étude réalisée chez le porc comme étude pertinente. Les effets toxiques observés aux faibles doses dans cette étude sont des effets immunotoxiques et hématotoxiques. Comme il n'avait pas été identifié de dose sans effet dans cette étude, c'est la LOEL qui a été retenue, soit 0,029 mg/kg de poids corporel par jour. Cette valeur était considérée comme étant proche de la NOAEL dans la mesure où les effets observés sont subtils et réversibles. En conséquence, un facteur de sécurité de 500 (10 × 10 × 5) a été appliqué et la DJT provisoire des toxines T-2 et HT-2 était de 0,06 µg/kg de poids corporel par jour [12]. Il n'existait pas de données disponibles sur l'exposition du consommateur français à ces contaminants naturels. Il n'était donc pas possible de caractériser le risque dans ce cas.

Lors de la dernière évaluation du risque réalisée par l'EFSA en 2017, de nouvelles études toxicologiques avaient été réalisées et ont permis de fixer une DJT beaucoup plus précise au vu des nouvelles données. Deux études subchroniques (90 jours) ont confirmé que l'effet toxique pertinent est l'hématotoxicité. La diminution du nombre de globules blancs en présence de dose croissante de toxine T-2 a permis d'identifier la valeur toxicologique de référence, à l'aide d'une approche type BMD, une BMDL₁₀ égale à 27,6 µg/kg de poids corporel par jour. En appliquant trois facteurs de sécurité, dus respectivement aux variations intraspécifique 10, interspécifique 10 et au fait que la valeur de référence est obtenue à partir d'une étude de toxicité subchronique 2, l'EFSA fixe la DJT de la toxine T-2 à 0,020 µg/kg de poids corporel par jour [16].

Études de l'alimentation totale de l'Anses

Les études de l'alimentation totale reposent sur une méthode standardisée et recommandée par l'OMS depuis de nombreuses années, et également plus récemment par l'EFSA. Elles consistent en une collecte d'échantillons alimentaires représentatifs de la consommation de la population, la préparation de ces aliments « tels que consommés », l'analyse de ces échantillons, l'évaluation de l'exposition de la population aux substances ciblées et, enfin, l'évaluation du risque pour les substances pour lesquelles des valeurs de référence existent. Ces études permettent d'estimer la composition/contamination des aliments « tels que consommés » et de calculer l'exposition des individus via l'alimentation afin d'apporter une aide à la mise en place des politiques de santé publique.

En France, deux études de l'alimentation totale de l'adulte ont été réalisées par l'Anses respectivement en 2005 [17] et 2011 [18, 19] et une étude de l'alimentation totale infantile [20]. Réalisées à l'échelle nationale, les études de l'alimentation totale (EAT) ont pour objectif premier de surveiller l'exposition des populations à des substances d'intérêt en termes de santé publique.

La première EAT a permis de dresser un bilan du niveau d'exposition de la population française de plus de trois ans aux mycotoxines et aux éléments traces et minéraux.

En 2011, la seconde EAT a permis d'évaluer l'exposition alimentaire de cette même population en ciblant de nombreuses substances dont les résidus de produits phytosanitaires, les polluants organiques persistants, les additifs, les phytoestrogènes et l'acrylamide. Ainsi, l'EAT2 a conduit à la collecte de 20 000 produits alimentaires représentant 212 types d'aliments, dans lesquels 445 substances d'intérêt ont été recherchées. L'EAT2 a montré que le risque ne pouvait pas être exclu pour certains groupes particuliers de consommateurs au sein de la population générale. Il s'agit du plomb, du cadmium, de l'arsenic inor-

ganique, de l'aluminium, du méthylmercure, du sodium, des dioxines et PCB, d'une mycotoxine (DON), de l'acrylamide, des sulfites. Le diméthoate, seul pesticide pour lequel le risque ne pouvait être exclu pour certains groupes particuliers de consommateurs, n'a pas été inclus dans cette analyse compte tenu d'un effet trop faible de consommateurs concernés.

Les résultats de l'EAT infantile montrent que pour 90 % des substances évaluées, le risque peut être écarté. Pour neuf substances, un certain nombre d'enfants présente une exposition supérieure aux valeurs toxicologiques de référence (arsenic inorganique, plomb, nickel, dioxines-furanes (PCDD/F), polychlorobiphényles (PCB), mycotoxines T-2 et HT-2, acrylamide, déoxynivalénol et ses dérivés et furane). Pour sept autres substances, notamment l'aluminium, le cobalt, le strontium, le méthylmercure, le sélénium, le cadmium et la génistéine chez les consommateurs de soja, le risque ne peut être écarté.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare : expert auprès de l'European Food Safety Authority (EFSA) 2003–2018.



Références

- [1] Truhaut R. The concept of acceptable daily intake: an historical review. *Food Addit Contam* 1991;**8**:151–62.
- [2] EFSA Scientific Committee. Update: guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J* 2017;**15**:4658.
- [3] Volatier JL. *Enquête INCA sur les consommations alimentaires*. Editions TEC & DOC; 2000. 280p.
- [4] Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, et al. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol* 2004;**42**:65–83.
- [5] EFSA (European Food Safety Authority) and WHO (World Health Organization). Review of the threshold of toxicological concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA supporting publication 2016: EN-1006. 50p.
- [6] Barlow S, Renwick AG, Kleiner J, Bridges JW, Busk L, Dybing E, et al. Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic report of an international conference organized by EFSA and WHO with support of ILSI Europe. *Food Chem Toxicol* 2006;**44**:1636–50.
- [7] EFSA, Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Guidance for submission for food additive, evaluations. *EFSA J* 2012;**10**:2760.
- [8] EFSA Scientific Committee. Scientific opinion on the guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA J* 2017;**15**:4971.
- [9] EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Guidance on the preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J* 2016;**14**:4594.
- [10] EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to a new long-term carcinogenicity study on aspartame. Question number EFSA-Q-2005-122. *The EFSA J* 2006;**356**:1–44. <http://www.efsa.europa.eu/>.
- [11] EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA J* 2013;**11**:3496.
- [12] SCF (Scientific Committee on Food). Opinion on fusarium toxins, part 1: deoxynivalenol (DON). 1999 Available online: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_out44_en.pdf.
- [13] EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific opinion on the risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. *EFSA J* 2017;**15**:4718.
- [14] SCF (Scientific Committee on Food). Opinion of the Scientific Committee on food on fusarium toxins part 5: T-2 toxin and HT-2 toxin, adopted on 30 May 2001. Available online: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_out88_en.pdf.
- [15] EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific opinion on the risks for animal and public health related to the presence of T-2 and HT-2 toxin in food and feed. *EFSA J* 2011;**9**:2481.

- 881 [16] EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food
882 Chain). Scientific opinion on the appropriateness to set a group health
883 based guidance value for T2 and HT2 toxin and its modified forms.
884 *EFSA J* 2017;**15**:4655.
- 885 [17] Leblanc JC, Tard A, Volatier JL, Verger P. Estimated dietary exposure
886 to principal food mycotoxins from the first French Total Diet Study.
887 *Food Addit Contam* 2005;**22**:652–72.
- 888 [18] ANSES. Avis et rapport relatif à l'étude de l'alimentation totale
889 française 2 (EAT 2). Tome 1 : contaminants inorganiques, minéraux
890 polluants organiques persistants, mycotoxines, 2011. [https://www.
891 anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-
892 1%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%
893 A9es-de-son-analyse](https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-1%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse).
- [19] ANSES. Avis et rapport relatif à l'étude de l'alimentation totale
française 2 (EAT 2). Tome 2 : résidus de pesticides, additifs, acryla-
mide, hydrocarbures aromatiques polycycliques, 2011. [https://www.
anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-
1%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%
A9es-de-son-analyse](https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-eat-2-1%E2%80%99anses-met-%C3%A0-disposition-les-donn%C3%A9es-de-son-analyse).
- [20] ANSES. Étude de l'alimentation totale infantile, 2016. [https://www.
anses.fr/fr/content/etude-de-l'alimentation-totale-infantile](https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l'alimentation-totale-infantile).

Pour en savoir plus

<https://www.efsa.europa.eu/fr/food-consumption/comprehensive-database>

D. Parent-Massin, Professeur des Universités, honoraire en toxicologie alimentaire, Présidente d'honneur de la Société française de toxicologie, Membre de l'Académie d'agriculture (orchidee.dpm@orange.fr).

Académie d'agriculture de France, 18, rue de Bellechasse, 75007 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Parent-Massin D. Principes d'évaluation du risque chimique en sécurité alimentaire. EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement 2018;0(0):1-8 [Article 16-065-A-15].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique