

## Polluants et **alimentation**

Xavier COUMOUL\*

### Résumé

La toxicologie alimentaire a pris son essor avec l'avènement de l'industrie agro-alimentaire qui utilise au cours des procédés de production, manufacture et emballage, de nombreuses molécules susceptibles de contaminer les aliments. Ceux-ci sont aussi contaminés par des substances produites par des parasites comme les moisissures. Dans cette revue, ces différents modes de contamination seront illustrés à l'aide d'exemples types. La toxicité de ces molécules est de plus en plus abordée sous un angle nouveau avec l'émergence des concepts d'effets "basses doses" qui seront aussi discutés. Bien que rendant plus complexe un domaine qui ne cesse de s'élargir, ces concepts doivent aider à mieux caractériser les modes d'actions de ceux-ci pour mieux prévenir leurs toxicités éventuelles.

Mots clés : Production ; manufacture ; emballage ; basses doses

## Pollutants and food

### Abstract

Food toxicology has emerged with the progress of the food industry whose multiple processes (food production, manufacturing and packaging), are susceptible to introduce contaminants. Food is also potentially contaminated by natural substances (mold mycotoxins). In this review, these different modes of contamination will be illustrated using typical examples. The toxicity of these molecules will also be developed with the emergence of the «low-dose effects» concepts. These concepts should help to better characterize the modes of action of food contaminants to better prevent their potential toxicities.

Key words: Production; manufacturing; packaging; low doses

## Introduction

La toxicologie englobe l'étude des effets de différentes sources toxiques (physiques et chimiques) sur tous les organismes (bactéries, champignons, animaux, plantes).

Au début de la renaissance, Paracelse, un médecin suisse la résume selon le précepte : "la dose fait le poison" [1], indiquant que toute molécule peut être considérée comme toxique, dès lors qu'un certain seuil de concentration dans l'organisme exposé est dépassé. De nombreux paramètres doivent toutefois être pris en considération pour définir la toxicité d'une molécule : la dose, la durée d'exposition, la période d'exposition (embryon, fœtus, adulte, personne âgée, ...), l'organisme exposé (du fait de systèmes de détoxification plus ou moins efficaces en fonction des espèces), le sexe, l'état physiologique ou physiopathologique (sportif, diabète, insuffisance hépatique ou rénale, ...), l'exposition à d'autres composés (médicaments, autres toxiques, composants alimentaires), les conditions physico-chimiques environnementales, ... [2].

L'alimentation constitue une des premières sources d'intoxication ; ainsi, l'industrie agro-alimentaire développe de nouvelles molécules qui font l'objet d'études du fait de leur toxicité potentielle (conservateurs, édulcorants, ...) ; les contenants alimentaires très étudiés, sont susceptibles de migrer pour partie dans les contenus (bisphénols, phtalates) ; enfin, la production des aliments peut impliquer l'utilisation de molécules toxiques (exemple : pesticides). Cet ensemble de facteurs a contribué au développement de la toxicologie alimentaire qui analyse le risque lié à l'ingestion d'un aliment. L'Etude de l'Alimentation Totale n°2 (EAT 2) publiée en 2011 par l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES), "<https://www.anses.fr/fr/content/les-etudes-de-l'alimentation-totale-eat>" a collecté environ 20.000 aliments dans 8 inter-régions françaises, a dosé 445 substances chimiques (dont 2/3 de pesticides) et a suggéré que pour 12 d'entre elles, un risque pour la santé des populations consommant les aliments contaminés, ne pouvait être

exclu. Les 12 substances étaient le plomb, l'arsenic, des polluants organiques persistants comme des dioxines ou des polychlorobiphényles (PCB) ou l'acrylamide. Tous les contaminants alimentaires n'étaient pas dosés (bisphénols). Dans la suite de cet article, des exemples seront donc présentés pour illustrer les polluants de l'alimentation introduits au cours de la production, de la manufacture et du stockage des denrées.

## Production des denrées alimentaires : l'exemple des pesticides

L'agriculture industrielle a contribué à la production de quantités importantes de nourriture. La logique de rendement et la volonté de limiter les pertes liées aux contaminations biologiques ou aux attaques par des parasites ont permis le développement de l'industrie des pesticides prenant le relais d'une partie de l'industrie chimique d'après-guerre (2<sup>ème</sup> guerre mondiale). Les pesticides sont des substances qui agissent sur des organismes vivants (insectes, plantes, champignons) pour les détruire, les contrôler et les repousser. Ce terme générique recouvre 4 réglementations différentes dont celle des produits phytosanitaires ou des biocides [3]. L'utilisation de pesticides est justifiée par les professionnels du secteur agro-alimentaire, par exemple pour les fongicides du fait des contaminations par les champignons [4]. La contamination par des moisissures peut parfois être dramatique car conduisant à l'ingestion de mycotoxines (métabolites secondaires produits par les moisissures, dont certains induisent des cancers). Les mycotoxines les plus préoccupantes sont les aflatoxines (aflatoxine B1 - Asie du Sud-Est - cancers hépatiques), la zearalenone, la patuline, l'ochratoxine A, le deoxynivalenol, les toxines T-2 et HT-2 ainsi que les fumonisines.

En 2013, l'INSERM a publié un rapport d'expertise commandé par la direction générale de la santé, visant à évaluer : (1) les liens potentiels entre

une exposition professionnelle aux pesticides (en particulier dans le secteur agricole), et la survenue de pathologies chroniques, (2) les effets sanitaires d'une exposition précoce chez le fœtus et le jeune enfant, (3) des familles ou substances actives pouvant être impliquées sur la base des études disponibles [5]. Ce travail a permis de déterminer une présomption de lien forte entre exposition professionnelle (agriculteurs, applicateurs de pesticides ou ouvriers de l'industrie) aux pesticides et cancers de la prostate, lymphomes non-hodgkiniens et myélomes multiples. Une présomption forte a également été démontrée entre expositions professionnelles mais aussi non professionnelles et la maladie de Parkinson ; cette association a été identifiée parce que le nombre d'études sur cette pathologie et son lien avec les pesticides est important. Pour les jeunes enfants, des associations ont été observées avec des expositions résidentielles en période prénatale comme une augmentation du risque de malformations congénitales, une diminution du poids de naissance, des atteintes de la motricité, de la mémoire, des difficultés attentionnelles et/ou une hyperactivité. Certaines conclusions étaient incertaines mais parfois du fait d'une fiabilité statistique faible (peu d'études réalisées, incidence de la pathologie faible et donc effectifs restreints) ; d'autres expertises devront être réalisées pour assurer un suivi de ces associations. En conclusion, les deux recommandations principales étaient la nécessité d'améliorer les connaissances sur l'exposition des populations et rechercher le lien entre exposition et pathologies en prenant en considération les périodes de vulnérabilité (grossesse).

## Manufacture des denrées alimentaires

Fumage, cuisson des aliments (qui dépend de la source de chaleur, de la distance aliment-source, de la forme de l'ustensile de cuisson) et plus généralement procédés de manufacture industriels influencent

la production de contaminants comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) [6]. Ce sont des composés produits plus généralement par les procédés de combustion (moteurs, raffineries, déchetteries, fumée de cigarette ou barbecues). Ce sont des composés aromatiques, hydrophobes qui sont heureusement pris en charge par les systèmes de détoxification des organismes exposés (récepteurs, enzymes, transporteurs).

L'alimentation est la source principale de HAP, particulièrement chez les personnes non-fumeurs [7]. Compte tenu de cette contamination grandissante, l'union européenne a défini des niveaux maximum dans l'alimentation pour les HAP, dès 2006 (mise à jour en 2011 : EU N°835/2011) [8]. En effet, les HAP ont des propriétés mutagènes (formation d'adduits à l'ADN puis erreur dans le processus de réplication) bien connues. Toutefois, des études récentes montrent que ceux-ci pourraient perturber l'homéostasie glucidique et la fonction des cellules bêta du pancréas, aboutissant potentiellement à un diabète de type 2 et à un syndrome métabolique [9].

## Stockage et conditionnement : l'exemple des emballages et du bisphénol A

Les emballages en contact avec les aliments peuvent contenir des molécules mobiles qui contaminent les denrées alimentaires. Un exemple bien connu est celui du bisphénol A, molécule produite depuis la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. En raison de ses propriétés mécaniques et physicochimiques favorables, elle est utilisée dans la synthèse des papiers thermiques, des résines époxy et des polycarbonates. En conséquence, elle est retrouvée dans un grand nombre d'objets quotidiens (papiers, équipements électriques et électroniques, jouets) [10] ; mais le BPA a également été utilisé pour la fabrication des emballages alimentaires (boîtes de conserve, bouteilles en plastique) [11].

Le BPA contamine l'alimentation de plusieurs manières : hydrolyse des polymères de polycarbonates

[11] qui peut être facilitée par une exposition à haute température (répétée) ou libération par les résines époxy couvrant les boîtes de conserve (utilisées pour protéger l'aliment des risques de corrosion ou de contamination par les métaux) qui peut être favorisée par une pasteurisation trop longue.

Les modes d'action du BPA sont variés : liaison à plusieurs récepteurs cellulaires (récepteur des œstrogènes, des androgènes, de la dioxine, PPARs, ERR) et nombreuses toxicités associées en tant que perturbateur endocrinien, agent mutagène, pro-oxydant, ...[12, 13]. Il est suspecté d'être un neurotoxique, un tératogène et potentiellement inducteur de maladies métaboliques [14, 15]. Des solutions alternatives au BPA ont été proposées (bisphénol S imposé par l'UE dès 2011) mais la toxicité de ces nouvelles molécules est encore mal appréhendée malgré la forte similarité structurale des "alternatives".

## Nouveaux concepts en toxicologie

L'exemple du bisphénol A est particulièrement intéressant en toxicologie car les nombreuses études qui ont été menées sur cette molécule, ont permis de confirmer que dans certains cas particuliers, les contaminants alimentaires pouvaient exercer des effets à des concentrations très faibles.

## La dose fait le poison ? Un concept parfois remis en question

Le bisphénol A peut activer de nombreuses voies de signalisation, comme vu précédemment. En plus des récepteurs aux œstrogènes (activés à des doses fortes), d'autres candidats ont été identifiés parmi lesquels des formes membranaires des récepteurs des œstrogènes (GPR30, ER membranaire)[16] et d'autres récepteurs nucléaires (ERR $\gamma$ ) [17] qui possèdent une affinité très importante (de l'ordre du nanomolaire,

plus pertinente sur le plan environnemental). De ce fait, le concept de courbes non monotones a pris un poids certain en toxicologie avec les travaux d'Ana Soto sur les faibles doses de polluants [18]. Une courbe non monotone se définit par un tracé dont la pente n'évolue pas de manière linéaire avec la dose. Lorsqu'un paramètre exprimant une toxicité est mesuré, cela signifie que le contaminant exercera une toxicité à des doses élevées et qu'il sera alors possible en diminuant progressivement les doses de définir une "Lowest Observed Adverse Effect Level" (LOAEL) et une "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL), doses pour lesquelles l'effet toxique sera encore observé et non observé, respectivement. Toutefois, de manière surprenante, une nouvelle diminution des doses peut restaurer une toxicité laissant sous-entendre que pour certains composés, une exposition inférieure à la NOAEL peut s'avérer toxique ce qui peut être problématique sur le plan réglementaire.

Comment expliquer ce phénomène ? Plusieurs hypothèses sont avancées : (1) une toxicité aiguë à fortes doses non spécifique ; (2) une combinaison de plusieurs réponses monotones qui se superposent ; (3) la liaison non spécifique à plusieurs récepteurs à hautes doses vs la liaison spécifique à un récepteur à basse concentration ; (4) la dégradation des récepteurs par la cellule à haute dose ou leur désensibilisation (exemple des récepteurs membranaires) ; (5) une compétition entre récepteurs ; (6) des rétrocontrôles négatifs ; (7) une induction des enzymes de détoxification au niveau de la LOAEL/NOAEL mais trop faible à des doses plus basses (pour des mécanismes plus détaillés, voir [18]).

## Faibles concentrations et exposition chronique : le défi en toxicologie

Pendant longtemps, les études toxicologiques sur modèles *in vivo* et *in vitro* se sont appuyées sur des protocoles d'intoxication ou d'exposition

aiguë à des concentrations relativement élevées permettant d'observer un effet biologique. Il est en effet difficile sur des modèles cellulaires en culture permettant de modéliser les mécanismes d'action d'effectuer des expositions à long terme. De plus en plus de protocoles notamment sur les modèles animaux, utilisent des protocoles d'exposition sur le long terme à des doses qui se rapprochent des doses d'exposition, pertinentes sur le plan environnemental. Ces démarches sont légitimées par les travaux mettant en évidence les courbes non-monotones précédemment décrites.

Des études épidémiologiques complétées par des mesures d'exposition légitiment ce travail sur les basses doses de polluants. Ainsi en 2012, les travaux de Rauh et al. ont permis de montrer que chez 40 enfants âgés de 6 à 11 ans, ceux qui possédaient les niveaux les plus élevés de chlorpyrifos, un insecticide organophosphoré neurotoxique (inhibiteur de l'acétylcholine-estérase), présentaient des anomalies de développement du cerveau et un amincissement du cortex [19]. Les niveaux les plus élevés de chlorpyrifos ( $\geq 4,39$  pg/g) mesurés étaient toutefois encore très faibles par rapport à certaines études expérimentales.

## Conclusion

L'avènement de l'ère industrielle a contribué à court terme aux progrès des sociétés tout en enrichissant la palette des molécules susceptibles d'exercer des effets toxiques sur le long terme. Certains des effets toxiques présentés dans cet article sont encore mal connus, car résultant de l'effet de mélanges de ces molécules, peu étudiés. De très nombreux critères doivent être pris en compte pour définir des contaminants alimentaires ; la durée (avec la difficulté d'anticiper le développement de pathologies chroniques sur le long terme : cancer, diabète, maladies neurodégénératives) et la période d'exposition (en considérant les embryons, fœtus, enfants et adolescents comme des populations sensibles car en développement). Les doses d'exposition sont réglementées avec les DJA (ou

doses journalières admissibles), résultant d'une extrapolation de données produites chez l'animal. Mais la formulation d'une DJA est parfois difficile et la remise en question du dogme de Paracelse (effets de basses doses) impose une remise en question de la part des toxicologues (nouveaux protocoles expérimentaux d'exposition longue à basses doses). De plus en plus d'articles démontrent également un effet dimorphique sexuel. Ces éléments sont de plus en plus pris en compte par les agences de financements ou d'expertises qui favorisent les rapprochements entre épidémiologistes, modélisateurs de l'exposition et toxicologues et représentent les nouveaux défis de la toxicologie moderne.

## Points essentiels

- La toxicité d'une substance dépend de très nombreux paramètres : dose, temps d'exposition, espèce considérée, ...
- Grossesse, allaitement, développement au cours de l'enfance et de l'adolescence sont des périodes sensibles d'exposition à des toxiques.
- L'ensemble de la chaîne de production peut conduire à une contamination des denrées alimentaires (production, manufacture, emballage).
- Pour limiter une exposition à des contaminants, il est préférable d'utiliser des produits les plus "bruts" et cuisiner, d'utiliser des produits issus de l'agriculture biologique et de ne pas utiliser de plastiques contenant (exemple : pour la cuisson aux micro-ondes).

## Remerciements

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM); Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (PNRPE); Région Ile de France; Société Française de Nutrition, Université de Paris, France.

## Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

## Références

1. Borzelleca JF. Paracelsus: herald of modern toxicology. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2000;53(1):2-4.
2. Swenberg JA et al. Biomarkers in toxicology and risk assessment: informing critical dose-response relationships. *Chem Res Toxicol.* 2008;21(1):253-65.
3. Barzman M et al. Comparative analysis of pesticide action plans in five European countries. *Pest Manag Sci.* 2011;67(12):1481-5.
4. Raiola A et al. Risk analysis of main mycotoxins occurring in food for children: an overview. *Food Chem Toxicol.* 2015;84:169-80.
5. INSERM. Pesticides : Effets sur la santé: une expertise collective de l'Inserm. 2013. Disponible sur: "<http://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/synthese-pesticides-effets-sur-la-sante>".
6. Bansal V et al. Review of PAH contamination in food products and their health hazards. *Environ Int.* 2015;84:26-38.
7. Xia Z et al. Health risk assessment on dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Taiyuan, China. *Sci Total Environ.* 2010;408(22):5331-7.
8. Raters M et al. Quantitation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH4) in cocoa and chocolate samples by an HPLC-FD method. *J Agric Food Chem.* 2014;62(44):10666-71.
9. Alshaarawy O et al. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and diabetes mellitus. *Occup Environ Med.* 2014;71(6):437-41.
10. Flint S et al. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage.* 2012;104:19-34.
11. Michałowicz J. Bisphenol A sources, toxicity and biotransformation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37(2):738-58.
12. Michałowicz J et al. Chlorobenzenes, lindane and dieldrin induce apoptotic alterations in human peripheral blood lymphocytes (in vitro study). *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(3):979-88.
13. Richter CA et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2007;24(2):199-224.
14. Shankar A et al. Bisphenol A and peripheral arterial disease: results from the NHANES. *Environ Health Perspect.* 2012;120(9):1297-300.
15. Teppala S et al. Bisphenol A and Metabolic Syndrome: Results from NHANES. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:598180.
16. Ge LC et al. Involvement of activating ERK1/2 through G protein coupled receptor 30 and estrogen receptor  $\alpha/\beta$  in low doses of bisphenol A promoting growth of Sertoli TM4 cells. *Toxicol Lett.* 2014;226(1):81-9.
17. Matsushima A et al. Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *J Biochem (Tokyo).* 2007;142(4):517-24.
18. Vandenberg LN et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012;33(3):378-455.
19. Rauh VA et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(20):7871-6.