

## Évaluation des risques chimiques liés à l'alimentation tout au long de la vie

Manon Pruvost-Couvreur<sup>1,2</sup>, Bruno Le Bizec<sup>1</sup>, Gilles Rivière<sup>2</sup>

Auteur correspondant : [gilles.riviere@anses.fr](mailto:gilles.riviere@anses.fr)

<sup>1</sup> Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (Liberca), INRAE, Oniris, Nantes, France

<sup>2</sup> Anses, Direction de l'Évaluation des Risques, Maisons-Alfort, France

### Résumé

Apportées par des activités anthropiques ou naturellement présentes dans l'environnement, de nombreuses substances chimiques contaminent nos aliments. Afin d'évaluer le risque chronique associé à l'ingestion de ces substances, nous proposons une approche innovante permettant d'estimer des trajectoires d'exposition vie-entière à un contaminant chimique à l'échelle individuelle. Cette méthode permet de considérer l'évolution des comportements de consommation au cours de la vie, les variations des contaminations alimentaires au cours des décennies, mais aussi la potentielle accumulation vie-entière des substances dans l'organisme.

Trois exemples contrastés de dangers chimiques ont été retenus : le cadmium, les polychlorobiphényles et le bisphénol A. Nous présentons ici quelques résultats d'évaluation des risques sanitaires pour ces trois substances retrouvées dans de nombreux aliments mais présentant des propriétés physico-chimiques différentes.

La méthodologie développée dans ces travaux permettra de prédire les risques sanitaires associés à la présence de substances chimiques dans les aliments, en fonction du profil sociodémographique vie-entière des individus.

### Mots-clés

Sécurité des aliments, modélisation, évaluation des risques sanitaires, contaminants chimiques, cadmium, polychlorobiphényles, bisphénol A

### Abstract

#### Lifetime risk assessment associated with dietary chemical contaminants

Many chemical substances are present in food as the result of human activities or naturally occurring in the environment. To assess the health risk associated with the ingestion of these substances, we are developing an innovative approach for estimating lifetime exposure trajectories to a chemical contaminant at the individual level. This method makes it possible to consider the evolution of consumption behaviours over the entire life, the variations in food contamination over the decades, but also the potential lifetime accumulation of substances in the body.

We have selected three contrasting examples of chemical hazards: cadmium, polychlorinated biphenyls and bisphenol A. We present here some results of health risk assessment for these three substances, which are found in many foods but have different physicochemical properties.

The methodology developed in this work will make it possible to predict the health risks associated with the presence of chemical substances in food, based on the sociodemographic lifetime profile of individuals.

### Keywords

Food safety, modelling, health risk assessment, chemical contaminants, cadmium, polychlorinated biphenyls, bisphenol A

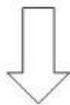
## Introduction

L'identification des expositions environnementales et la compréhension de leurs effets sur la santé humaine sont, depuis de nombreuses années, des problématiques importantes de la recherche en santé publique. Aujourd'hui, le concept d'exposome est au cœur de la démarche d'évaluation des risques sanitaires (Sillé *et al.* 2020 ; Siroux *et al.* 2016). Ce concept regroupe tous les facteurs environnementaux auxquels l'Homme est exposé depuis sa conception jusqu'à sa fin de vie, allant des facteurs biologiques et chimiques jusqu'au contexte social et économique. L'étude de l'exposome a pour objectif la compréhension des facteurs de risques non-génétiques contribuant au développement de pathologies chroniques, en considérant notamment le risque induit par l'exposition simultanée à de nombreux facteurs, ainsi que l'accumulation des expositions tout au long de la vie.

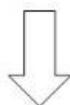
L'exposome intègre en particulier les dangers de nature chimique dont ceux issus de l'alimentation. Dans ce cadre, nos travaux s'intéressent à l'évaluation des risques sanitaires pour le consommateur, induits par la présence de contaminants chimiques dans les aliments consommés tout au long de la vie.

Classiquement, l'exposition alimentaire aux substances chimiques est estimée à partir d'enquêtes de consommation sur quelques jours et d'analyses d'aliments collectés sur plusieurs mois

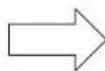
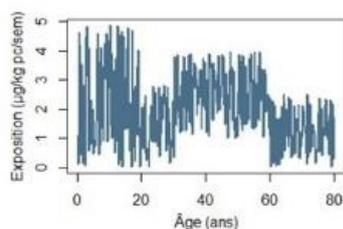
Étude de la relation entre caractéristiques individuelles et exposition alimentaire



Simulation de trajectoires de vie pour un individu



Simulation de la trajectoire d'exposition alimentaire



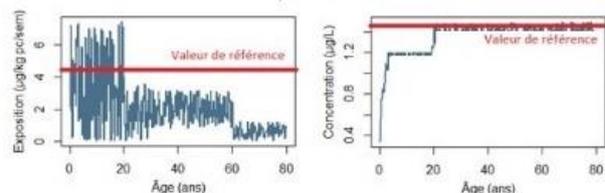
(Vin *et al.* 2014). L'exposition est alors comparée à une valeur de référence déterminée le plus souvent à partir d'études de toxicologie animales, et sous laquelle un risque pour la santé du consommateur peut être écarté. Cette approche ne permet cependant pas de tenir compte, au niveau individuel, des changements d'habitudes alimentaires au cours de la vie, des variations de contamination environnementale et de la potentielle accumulation des contaminants dans l'organisme depuis la conception. Bien que des techniques de modélisation estimant la bioaccumulation au cours du temps existent, elles ne sont aujourd'hui que peu employées dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires.

Nous proposons ici une méthodologie applicable à de nombreuses substances chimiques, permettant de simuler au niveau individuel des trajectoires d'exposition vie-entière, considérant à la fois l'évolution des pratiques de consommation et des contaminations alimentaires, et étudiant la potentielle bioaccumulation au cours de la vie. Nous proposons également, sur la base de plusieurs exemples, une interprétation de ces trajectoires en termes d'évaluation des risques pour le consommateur.

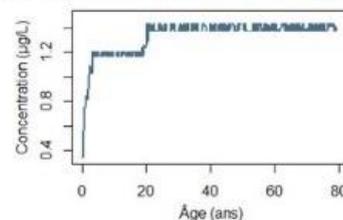
## Méthodologie développée

L'approche développée est décomposée en plusieurs étapes, adaptables en fonction des propriétés physico-chimiques de la substance étudiée (Figure 1).

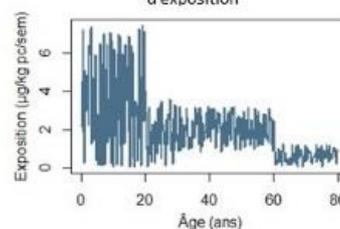
Comparaison des trajectoires aux valeurs de référence et évaluation des risques sanitaires



Modélisation de la trajectoire de concentration dans l'organisme par PBTK



Étude des expositions historiques et potentielle correction de la trajectoire d'exposition



**Figure 1.** Schéma de la méthodologie développée pour l'évaluation des risques vie-entière liés à la présence de contaminants chimiques dans les aliments

Elle repose sur l'hypothèse selon laquelle les expositions alimentaires sont corrélées à diverses caractéristiques individuelles au niveau sociodémographique et économique. La première étape est donc d'étudier ce lien, entre expositions alimentaires à la substance étudiée et profil individuel, à partir d'études de consommation qui peuvent être relativement courtes. Dans notre étude, l'impact de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, de la région de domiciliation, du revenu du foyer, du niveau d'étude de l'individu ou du chef de ménage, du statut matrimonial (chez les adultes) et de la fréquence des repas à la cantine (chez les enfants), a été pris en compte à l'aide de régressions multivariées. Une fois les caractéristiques individuelles significativement corrélées à l'exposition identifiées, des trajectoires vie-entière sont simulées pour ces caractéristiques, au niveau individuel, selon le profil de la population générale. À partir de ces trajectoires de vie, des trajectoires d'exposition alimentaire sont prédites, en fonction des corrélations étudiées précédemment.

La méthodologie développée intègre également une étape permettant de considérer l'évolution des contaminations alimentaires au cours du temps, à partir d'une étude de la littérature. Si les données historiques de contamination alimentaire ne sont pas disponibles, il est possible d'utiliser un modèle cinétique (reliant à chaque pas de temps l'exposition alimentaire à la concentration de contaminants dans l'organisme grâce à une constante d'élimination spécifique de la substance étudiée) pour estimer ces données de contamination historique à partir de données de biosurveillance par exemple. La connaissance de l'évolution de la contamination alimentaire permet d'appliquer un facteur correctif aux trajectoires d'exposition simulées précédemment, en fonction de l'année de naissance de l'individu étudié.

Si la substance étudiée présente des propriétés de bioaccumulation, c'est-à-dire si la concentration de contaminant dans l'organisme augmente au cours de la vie, cette accumulation est étudiée grâce à l'utilisation d'un modèle toxicocinétique basé sur la physiologie (PBTK). Ce modèle, représentant l'organisme comme un ensemble de compartiments échangeant les uns avec les autres au cours du temps, est paramétré en fonction du mode d'action de la substance étudiée, de sa propension à être distribuée entre les différents compartiments et à s'y accumuler. Un tel modèle permet donc, à partir d'une trajectoire d'exposition alimentaire à un contaminant chimique (exposition externe), de prédire la concentration de ce contaminant dans différents organes et tissus d'intérêt au cours de la vie (exposition interne). De

nombreux modèles PBTK ont aujourd'hui été développés pour les substances les plus étudiées. Par ailleurs, l'étude de modèles génériques est en cours (Tebby *et al.* 2020).

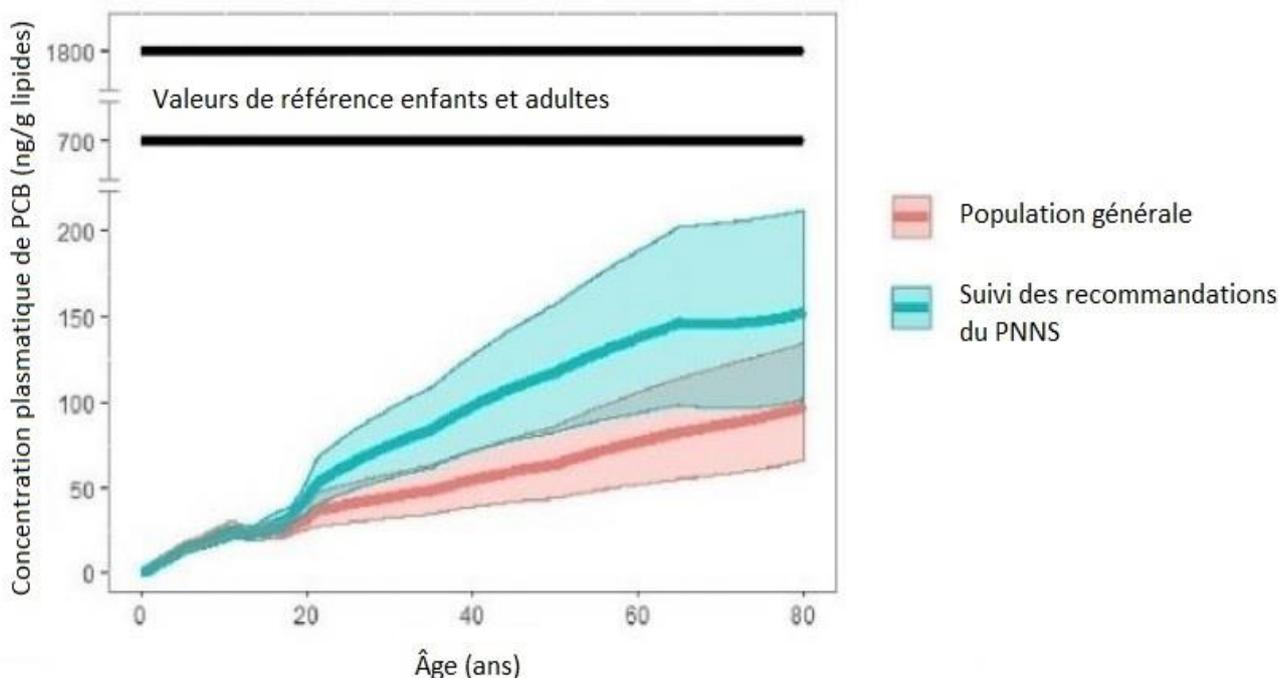
Les trajectoires d'exposition alimentaire et de concentrations dans les tissus sont alors comparées à différentes valeurs de référence issues de la littérature, afin d'évaluer le risque potentiel des expositions étudiées pour la santé. La sélection d'une valeur de référence plutôt qu'une autre dépendra, notamment, du mécanisme d'action toxicologique de la molécule étudiée. Pour les substances persistantes (ex : PCB), une valeur d'imprégnation (sang, tissu adipeux) donne, même considérée seule, une bonne indication de l'exposition passée d'un individu, ceci sur une période proportionnelle au temps de vie biologique de la molécule, en partie lié à sa lipophilicité. Pour les substances non persistantes (ex : bisphénols), une valeur d'imprégnation (urine, sang) considérée seule ne reflète que l'exposition des dernières heures étant donné le temps de vie biologique court de ces molécules. Il est nécessaire de disposer de plusieurs mesures d'imprégnation pour un même individu pour être en mesure de caractériser une plus longue période d'exposition. Pour certaines substances de cette famille, l'exploration de certaines matrices biologiques alternatives (e.g. ongles, cheveux, poils), permet d'allonger la fenêtre d'exposition. La comparaison des trajectoires avec les valeurs de référence permet notamment d'identifier des profils d'individus plus susceptibles que d'autres d'être sujets à des effets néfastes du fait de leur exposition alimentaire, ou encore d'étudier l'exposition pendant des périodes de vulnérabilité particulières ou d'appréhender l'impact de l'effet générationnel des expositions sur le risque sanitaire.

La validité de la méthodologie développée a été éprouvée en comparant les charges corporelles simulées (concentrations plasmatiques en PCB et concentrations urinaires en cadmium et en BPA obtenues sur la base des expositions externes) à celles mesurées dans des études de biosurveillance. Les valeurs modélisées étant du même ordre de grandeur que les données présentées dans la littérature, cela a permis de valider l'approche proposée (Pruvost-Couvreur *et al.*, 2020a, 2021a, 2021b).

## Applications de la méthodologie développée

La méthodologie présentée a notamment été éprouvée sur l'exemple de l'exposition alimentaire au cadmium, élément trace métallique présent dans de très nombreux aliments (Anses, 2011, 2016). Le cadmium s'accumulant dans le cortex rénal est éliminé très lentement de l'organisme et sa concentration dans les aliments a relativement peu varié au cours des dernières années. Nous avons mis en évidence que les expositions alimentaires au cadmium sont liées au sexe et à l'IMC quel que soit l'âge, et au revenu du foyer ainsi qu'au niveau d'étude chez les adultes. Après simulation de trajectoires d'exposition alimentaire vie-entière et des trajectoires correspondantes de concentration de cadmium dans les urines, nous avons conclu que même si les expositions alimentaires dépassent parfois la valeur de référence de 2,5 µg/kg pc/semaine définie par l'Anses (Anses, 2017), en particulier chez les jeunes enfants, ces expositions ne conduisent que rarement à des concentrations de cadmium dans l'organisme pouvant induire des effets néfastes au niveau des reins et des os (effets connus comme étant les plus sensibles), et de telles concentrations ne sont qu'exceptionnellement atteintes avant l'âge de 50 ans (Pruvost-Couvreur et al. 2020a).

La méthodologie développée a également été utilisée pour évaluer l'impact vie-entière de différentes recommandations de consommation du Plan National Nutrition Santé (PNNS) sur les expositions au cadmium et aux polychlorobiphényles (PCB) (Pruvost-Couvreur et al. 2020b). Les PCB, tout comme le cadmium, sont éliminés très lentement par l'organisme et peuvent induire de nombreux effets néfastes sur la santé. Nous avons ainsi montré que les recommandations concernant la consommation de poisson (c-à-d. consommer au moins deux portions de poisson chaque semaine (SpF, 2019)) augmentent significativement les expositions aux PCB par rapport aux expositions de la population générale. Cependant, en considérant les concentrations actuelles de PCB dans les aliments, consommer au moins deux portions de poisson chaque semaine n'induit pas de concentrations de PCB dans l'organisme suffisamment élevées pour engendrer des effets néfastes pour la santé des consommateurs, au vu des valeurs de référence retenues par l'Anses (Afssa, 2010) (Figure 2). Concernant le cadmium, l'étude vie-entière a permis de constater que le suivi des recommandations du PNNS ne conduit pas à une différence significative d'exposition par rapport à celle mesurée actuellement dans la population générale.



**Figure 2.** Trajectoires de concentrations (moyennes et intervalles de prédiction à 95 %) plasmatiques en PCB au cours de la vie en fonction du suivi des recommandations nutritionnelles du PNNS

**Tableau 1.** Valeurs de référence (VR) d'exposition fœtale en BPA et BPA-G et pourcentages de dépassement de ces valeurs de référence modélisées

Valeur de référence maternelle <i>Effet concerné sur l'enfant à naître</i>	VR fœtale pour le BPA libre (ng/L)	Pourcentage de fœtus dépassant la VR fœtale pour le BPA libre	VR fœtale pour le BPA-G (ng/L)	Pourcentage de fœtus dépassant la VR fœtale pour le BPA-G
<b>0,33 µg/kg pc/j</b> <i>Appareil reproducteur femelle</i>	0,62	2,5 % [2,1 ; 2,9]	341	0,1 % [0,01 ; 0,2]
<b>0,29 µg/kg pc/j</b> <i>Métabolisme et obésité</i>	0,54	4,3 % [3,7 ; 4,9]	303	0,3 % [0,1 ; 0,5]
<b>0,17 µg/kg pc/j</b> <i>Cerveau et comportement</i>	0,32	26,2 % [25,0 ; 27,4]	176	6,0 % [5,3 ; 6,7]
<b>0,083 µg/kg pc/j</b> <i>Glande mammaire</i>	0,16	78,6 % [77,5 ; 79,7]	86,6	54,5 % [53,1 ; 55,9]

Les valeurs entre crochets correspondent aux intervalles de prédiction à 95 %.

La méthodologie de simulation de trajectoires d'exposition alimentaire permet également d'étudier des fenêtres de susceptibilité particulières. En effet, l'étude des trajectoires d'exposition dans le cadre de l'investigation de l'exposome, doit par exemple considérer les expositions fœtales, lorsque cela est pertinent au vu des propriétés de la substance étudiée. C'est notamment le cas du bisphénol A (BPA), classé comme perturbateur endocrinien reprotoxique par l'agence européenne des substances chimiques (Echa, 2020). La simulation de trajectoires vie-entière a souligné que bien que la valeur de référence pour la population générale ne soit pas dépassée, il existe des dépassements récurrents chez les femmes en âge de procréer de la valeur de référence de 0,083 µg/kg pc/j proposée par l'Anses pour les femmes enceintes en raison des effets du BPA sur le développement de la glande mammaire de l'enfant à naître (Anses, 2013 ; Pruvost-Couvreur et al., 2021a). Un modèle cinétique a par ailleurs été utilisé afin de simuler les expositions fœtales au BPA et au BPA glucuroconjugué (BPA-G) induites par les expositions alimentaires maternelles. Comme il n'existe pas actuellement de valeur critique pour l'exposition fœtale au BPA et à ses métabolites, le modèle a également été utilisé pour définir des valeurs de référence d'exposition fœtale correspondant aux valeurs de référence pour les expositions alimentaires maternelles protégeant d'effets sur l'enfant à naître. Cette démarche de modélisation des expositions fœtales a conclu à l'existence de nombreux cas de dépassement des valeurs de référence fœtales pendant le troisième trimestre de grossesse (Tableau 1). Bien que les expositions alimentaires actuelles au BPA n'induisent pas de risque pour la population générale, une étude de la population spécifique des femmes en âge de procréer révèle un risque ne

pouvant être exclu pour l'enfant à naître. D'autres fenêtres de susceptibilité comme la petite enfance ou l'adolescence existent et pourraient mériter le développement de valeurs de référence spécifiques.

## Conclusion

Nous avons proposé une méthodologie permettant de simuler des trajectoires d'exposition vie-entière et d'évaluer les risques sanitaires à partir de ces trajectoires. Cette méthodologie se veut généralisable, afin de pouvoir être appliquée dans la démarche d'évaluation des risques pour le consommateur, dès que les données concernant la substance étudiée le permettent. Une des principales limites de la méthodologie développée est que la modélisation est très dépendante des connaissances liées aux substances étudiées, et notamment, en termes de qualité des données d'expositions externes et de celles des données liées à la toxicocinétique.

L'approche vie-entière est d'un intérêt particulier pour l'étude d'expositions aux substances bioaccumulatives, mais également pour l'étude des expositions aux substances chimiques lors de fenêtres de susceptibilité spécifiques telles que la grossesse.

L'approche présentée ici s'est principalement intéressée aux expositions alimentaires. Cependant, afin de pouvoir étudier l'exposome et ses conséquences sur la santé dans leur globalité, il sera nécessaire de poursuivre ces travaux afin d'intégrer d'autres voies d'exposition (inhalation, contact cutané, etc.) mais également de prendre en compte les « effets cocktails », c'est-à-dire les effets induits par des expositions à de nombreuses substances chimiques en même temps.

## Références bibliographiques

Afssa. 2010. Avis de l'Afssa relatif à l'interprétation sanitaire des niveaux d'imprégnation de la population française en PCB. Maisons-Alfort, France: Agence française de sécurité sanitaire des aliments. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP2008sa0053.pdf>.

Anses. 2011. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT2) - Tome 1. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>

Anses. 2013. Évaluation des risques du bisphénol A pour la santé humaine - Tome 1. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf>

Anses. 2016. Étude de l'alimentation totale infantile : composés inorganiques. Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf>

Anses. 2017. Exposition au cadmium - Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urine, ...). Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf](http://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf)

Echa. 2020. Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>.

Pruvost-Couvreur Manon, Le Bizec Bruno, Béchaux Camille, Rivière Gilles. 2020a. A method to assess lifetime dietary risk: Example of cadmium exposure. *Food Chem Toxicol*, 137(111130). doi: 10.1016/j.fct.2020.111130.

Pruvost-Couvreur Manon, Le Bizec Bruno, Margaritis Irène, Volatier Jean-Luc, Béchaux Camille, Rivière Gilles. 2020b. Impact of dietary guidelines on lifetime exposure to chemical contaminants: divergent conclusions for two bioaccumulative substances. *Food Chem Toxicol* (111672). doi: 10.1016/j.fct.2020.111672.

Pruvost-Couvreur Manon, Picard-Hagen Nicole, Le Bizec Bruno, Rivière Gilles. 2021a. Lifetime dietary exposure to bisphenol A in the general population and during pregnancy: foetal exposure and health risk assessment. *Int J Hyg Environ Heal*, 234(113733). doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113733.

Pruvost-Couvreur Manon, Béchaux Camille, Rivière Gilles, Le Bizec Bruno. 2021b. Impact of sociodemographic profile, generation and bioaccumulation on lifetime dietary and internal exposures to PCBs. *Sci Total Environ*, 800 (149511). doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.149511.

Sillé Fenna C M, Karakitsios Spyros, Kleensang Andre, Koehler Kristen, Maertens Alexandra, Miller Gary W, et al. 2020. The exposome - a new approach for risk assessment. *ALTEX* 37(1). doi: 10.14573/altex.2001051.

Siroux Véronique, Agier Lydiane, Slama Rémi. 2016. The exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur Respir J*, 25. doi: 10.1183/16000617.0034-2016.

SpF. 2019. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes. Saint-Maurice, France: Santé publique France. [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

Tebby Cleo, van der Voet Hilko, de Sousa Georges, Rorije Emiel, Kumar Vikas, de Boer Waldo, et al. 2020. A generic PBTK model implemented in the MCRA platform: Predictive performance and uses in risk assessment of chemicals. *Food Chem Toxicol*, 142 (111440). doi: 10.1016/j.fct.2020.111440.

Vin Karine, Papadopoulos Alexandra, Cubadda Francesco, Aureli Federica, Basegmez Hatice Imge Oktay, D'Amato Marilena, et al. 2014. TDS exposure project: relevance of the total diet study approach for different groups of substances. *Food Chem Toxicol*, 73. doi: 10.1016/j.fct.2014.07.035.

### Pour citer cet article :

Pruvost-Couvreur M., Le Bizec B., Rivière G. 2022. « Évaluation des risques chimiques liés à l'alimentation » *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* 95 (4) : 1- 6

Le Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation est une publication conjointe de la Direction générale de l'alimentation et de l'Anses.

**Directeur de publication :** Roger Genet

**Directeur associé :** Bruno Ferreira

**Directrice de rédaction :** Emilie Gay

**Rédacteur en chef :** Julien Cauchard

**Rédacteurs adjoints :** Hélène Amar, Jean-

Philippe Amat, Céline Dupuy, Viviane Hénaux,

Renaud Lailler, Yves Lambert

**Comité de rédaction :** Anne Brisaboïs, Benoit

Durand, Françoise Gauchard, Guillaume

Gerbier, Pauline Kooch, Marion Laurent, Sophie

Le Bouquin Leneveu, Elisabeth Repérant,

Céline Richomme, Sylvain Traynard

**Secrétaire de rédaction :** Isabelle Stubljar

**Responsable d'édition :**

Fabrice Coutureau Vicaire

**Anses -** [www.anses.fr](http://www.anses.fr)

14 rue Pierre et Marie Curie

94701 Maisons-Alfort Cedex

**Courriel :** [bulletin.epidemiologie@anses.fr](mailto:bulletin.epidemiologie@anses.fr)

**Dépôt légal :** parution/ISSN 1769-7166