



DANGERS CHIMIQUES des ALIMENTS

Professeur Denis Corpet

École Nationale Vétérinaire Toulouse

UMR INRA-INPT-ENVT-UPS 1331 **ToxAlim**

équipe E9 : **Aliments & Cancer**

Cours en ligne <http://Corpet.net/Denis>

Version 2014



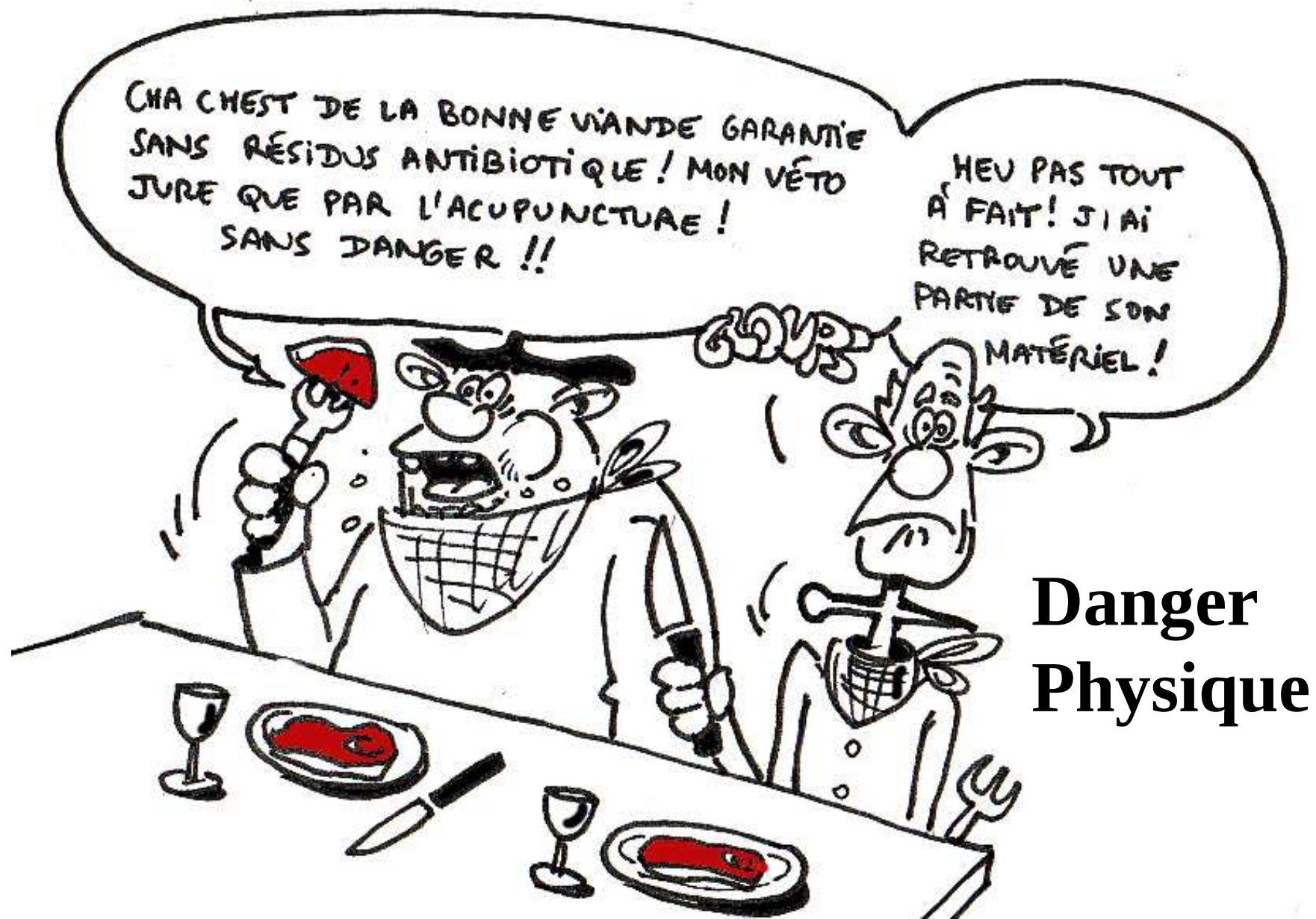
D. Corpet – Dangers chimiques des aliments - 2014



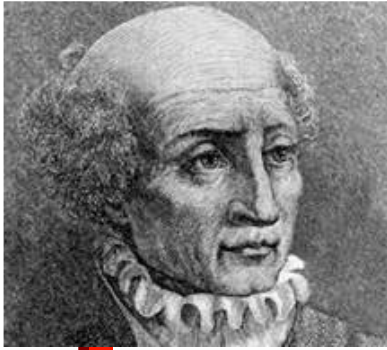
Risques Sanitaires des Aliments

- Le paradoxe de l'omnivore
- Les végétaux toxiques
- Origine des dangers
 - Production primaire: Agriculture et élevage
 - Transformation: IAA & cuisine consommateur
 - Industries (hors aliment): pollutions
- Nature des dangers
 - Biologiques (peu graves, mais fréquents)
 - Physiques (évidents, mais très gênants)
 - **Chimiques** (long terme, plus grave)



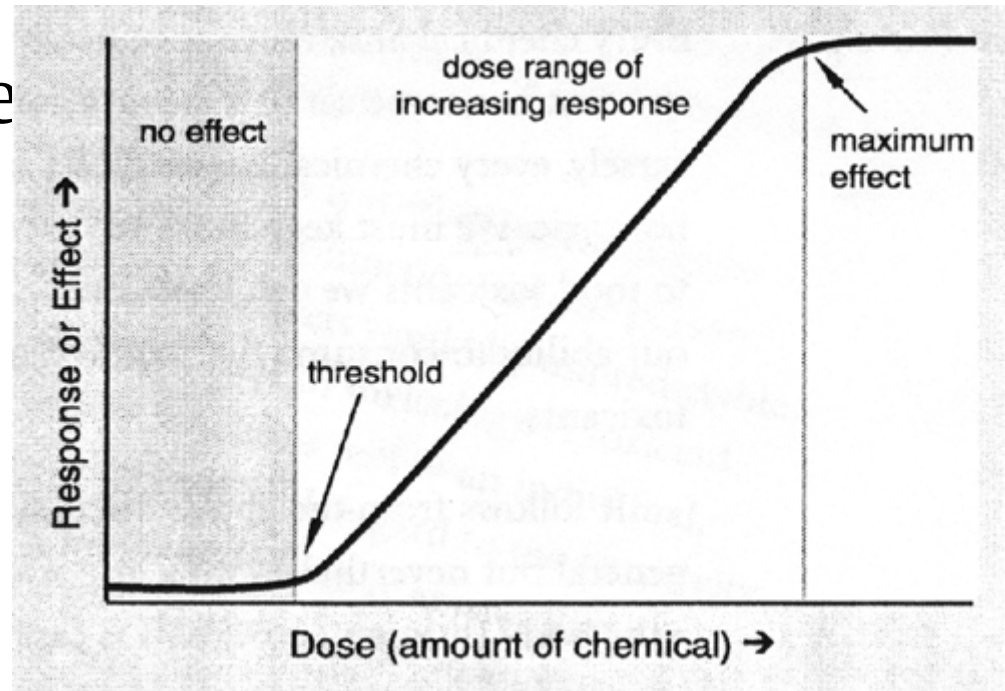


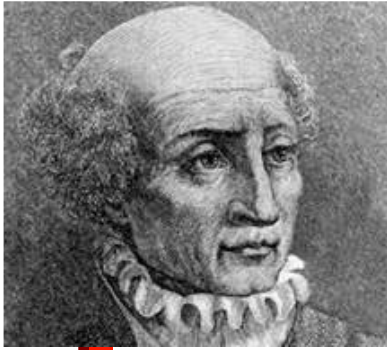
Danger Physique



Relations Dose-Effet

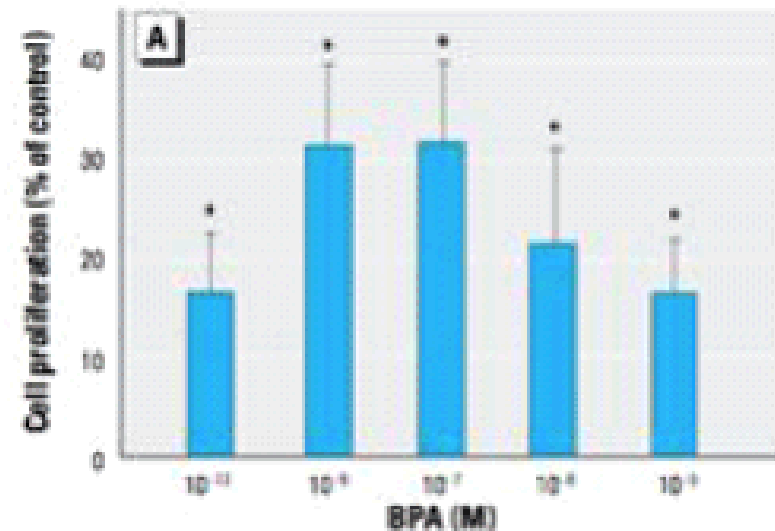
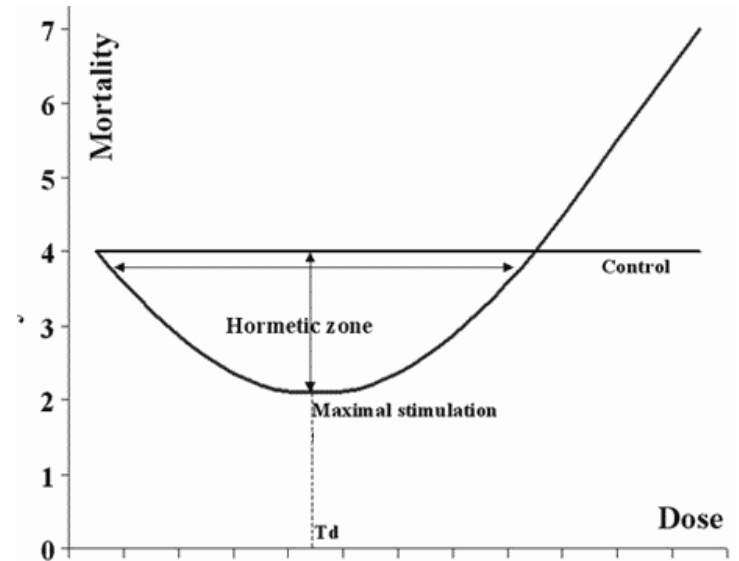
- La toxicité dépend de la dose
- *C'est la dose qui fait le poison* (Paracelce)
- **Relation dose-effet linéaire, au dessus d'un seuil**





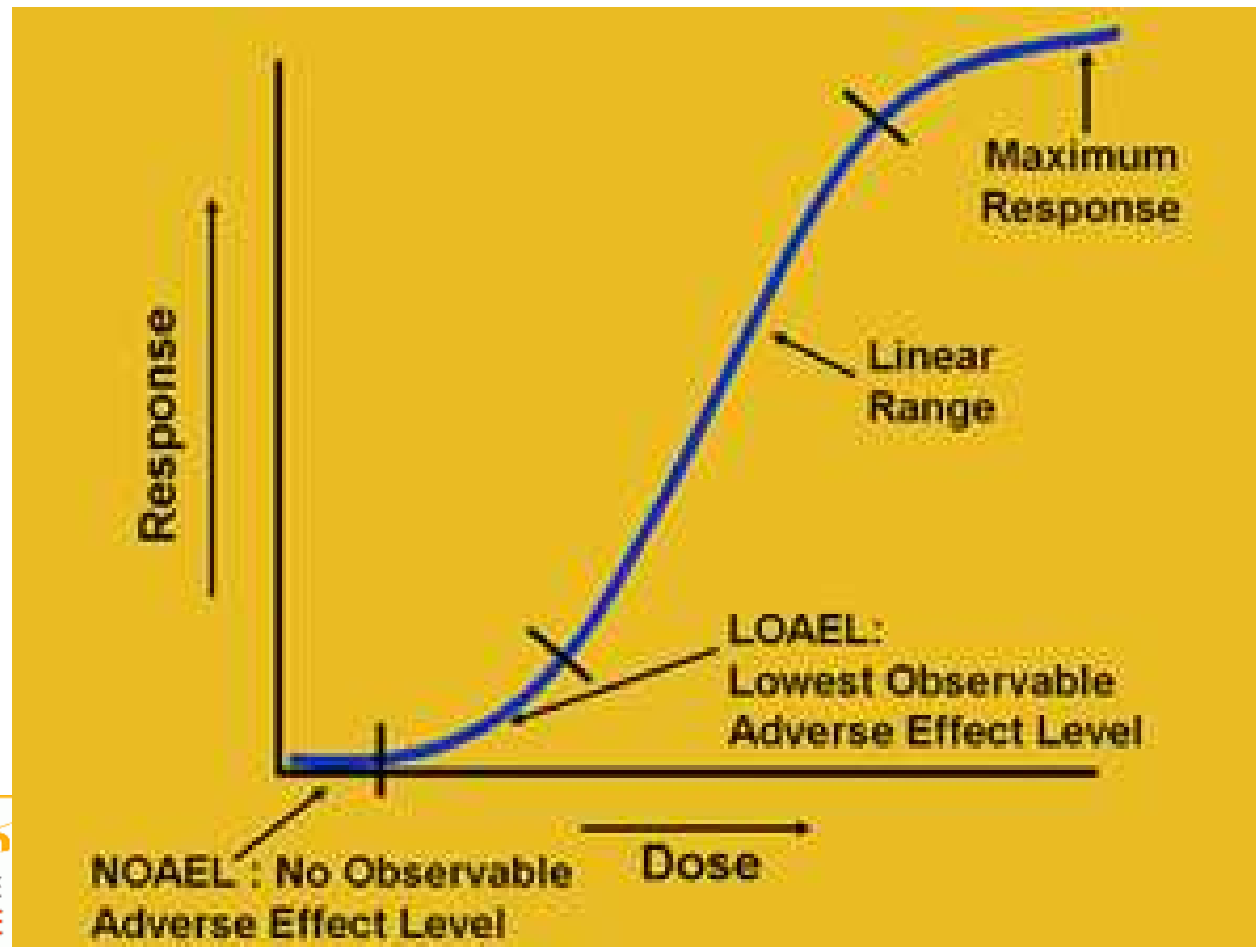
Relations Dose-Effet

- Relation dose-effet linéaire (sigmoïde) mais vers le zéro deux courbes rares et bizarres
- **Hormésis** = effets bénéfiques des très faibles doses.
Courbe U
- Paradoxe de certains **Perturbateurs Endocriniens** = plus toxiques à faible dose qu'à forte dose.
Courbe N



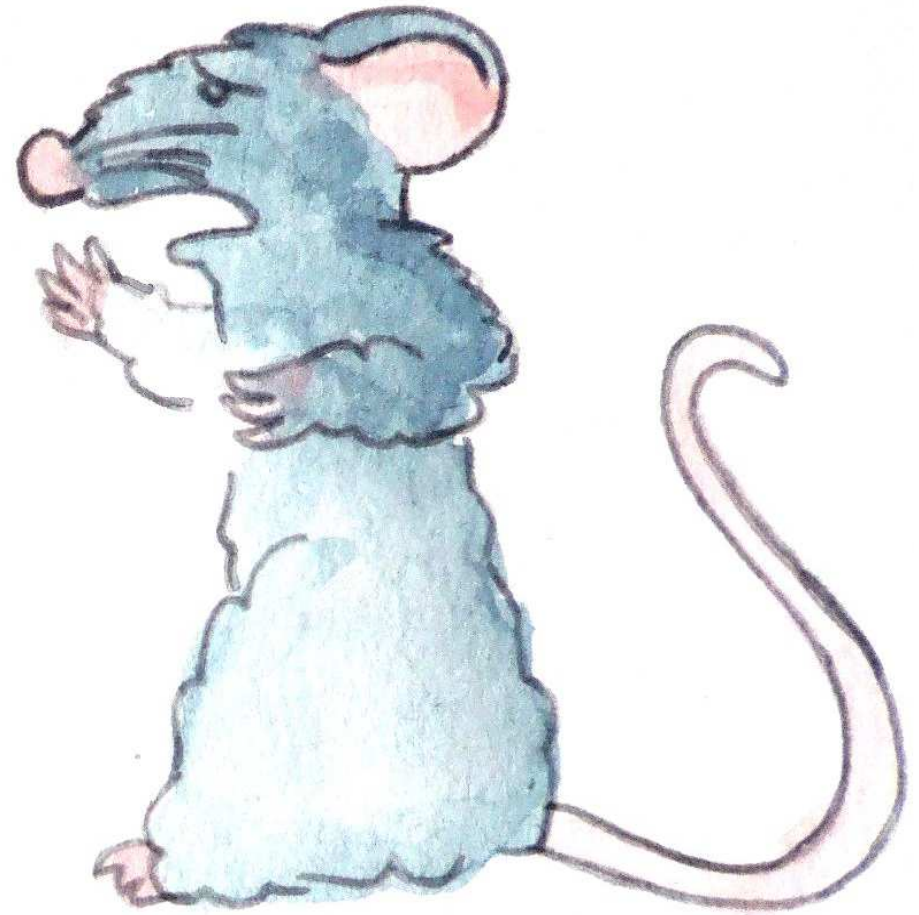
Fixation des limites maximales acceptables

- DSE: Déterminer la dose sans effet $\mu\text{g/kg/j}$
(*en anglais NOEL et NOAEL*)



Miam!

Non! Attends!
Ça dépasse la NOËL!



Seyja
d'après Walt Disney

Fixation des limites maximales acceptables

- DSE: Déterminer la dose sans effet $\mu\text{g/kg/j}$ (*en anglais NoEL, LoAEL et NoAEL*)
- Attribuer un facteur de sécurité (100 ou plus)
- DJA: Estimer dose journalière admissible $\mu\text{g/j}$
- LMR: Fixer les limites maximale de résidus en ppb (partie par billion) = $\mu\text{g/kg}$ d'aliment
- Pour les médicaments, fixer un temps d'attente avant abattage

Danger ou Risque ?

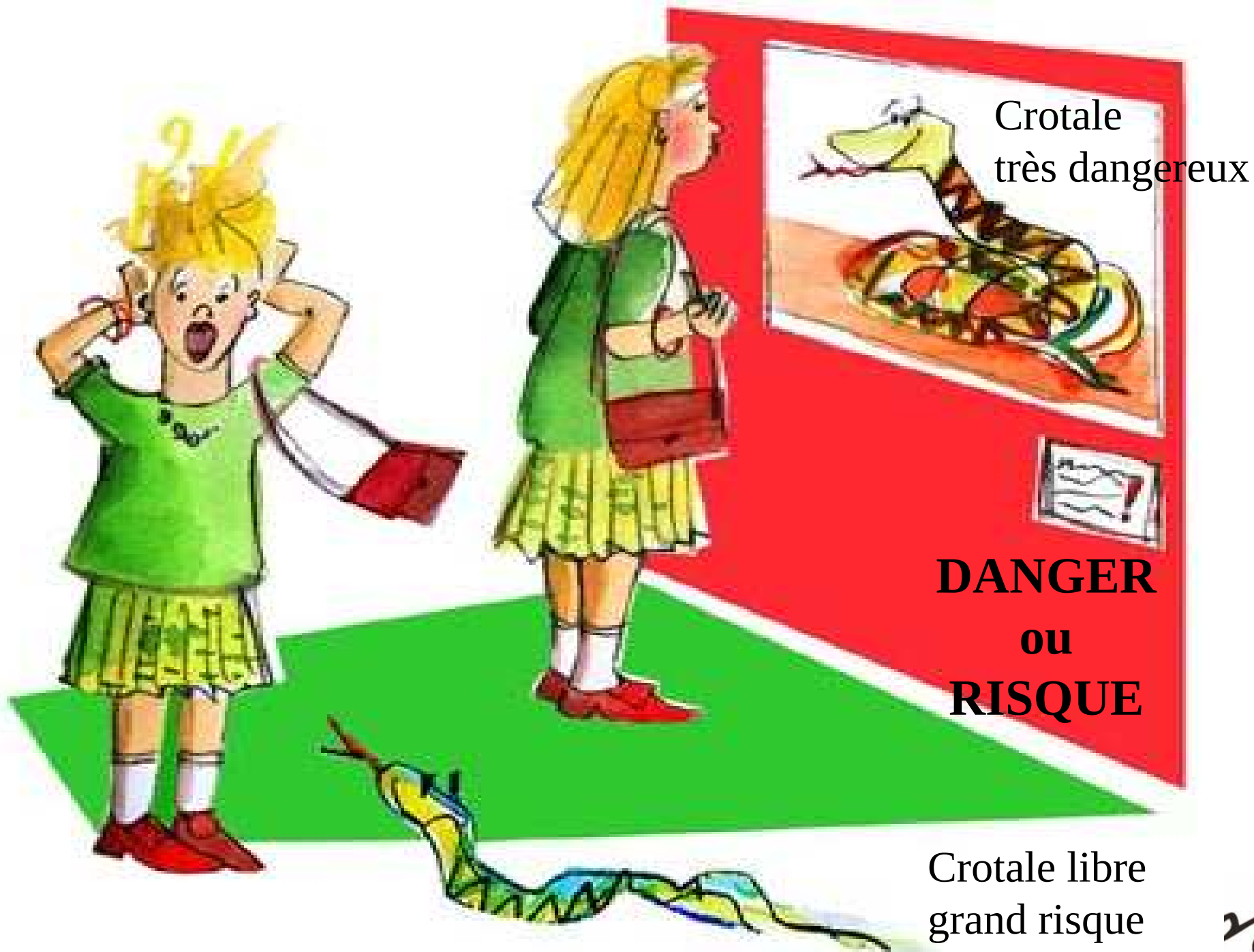
Un danger, c'est **concret, ça menace la sécurité** d'une personne
(*hazard= the potential to cause harm*).

(toxine, microbe, métal, produit chimique...)

Un **risque** est la **probabilité** de manifestation du danger
(*risk* en anglais). Une valeur dans un ordinateur.

Toxine botulique ou Bombe atomique = grands dangers, mais risque faible

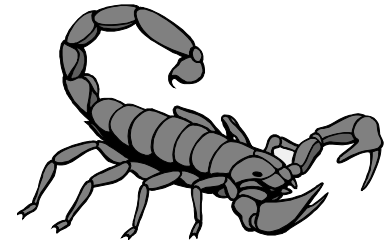
Le risque de marcher dans une crotte de chien est grand, mais ...



Dangers Chimiques des Aliments

- Produits **A**ajoutés ou **G**énérés dans les aliments
- **R**ésidus de médicaments vétérinaires
- **P**olluants industriels ou agricoles
- **T**oxines bactériennes, fongiques, marines
- **A**llergènes

@Aj.Gé.Ré.Po.To.All : à gérer poteau all
PLAN de contrôle et de surveillance



La dose fait le poison

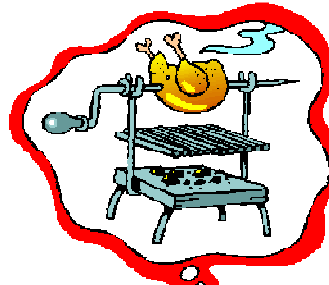


Senga
d'après Gosciniy
et Uderzo

pudding à l'arsenic

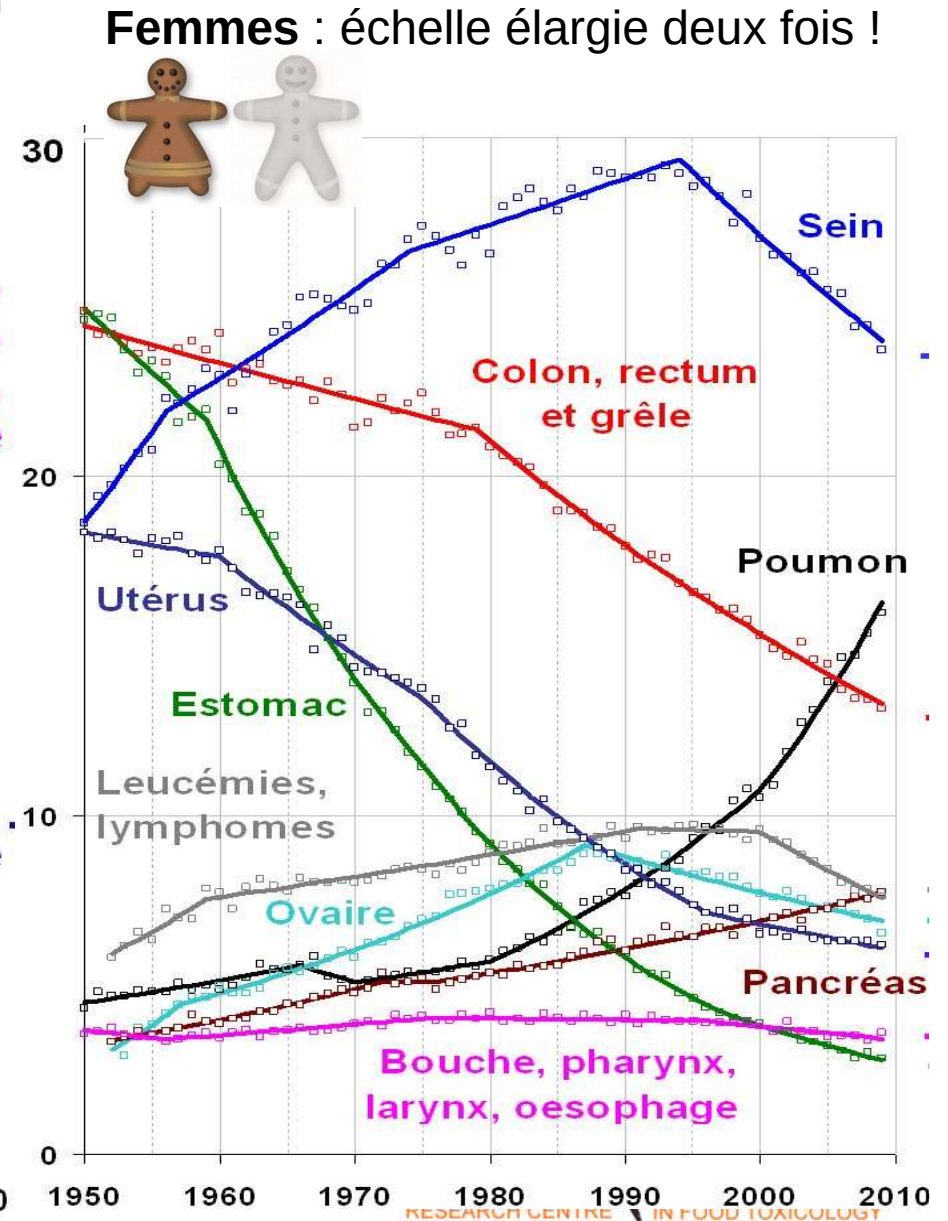
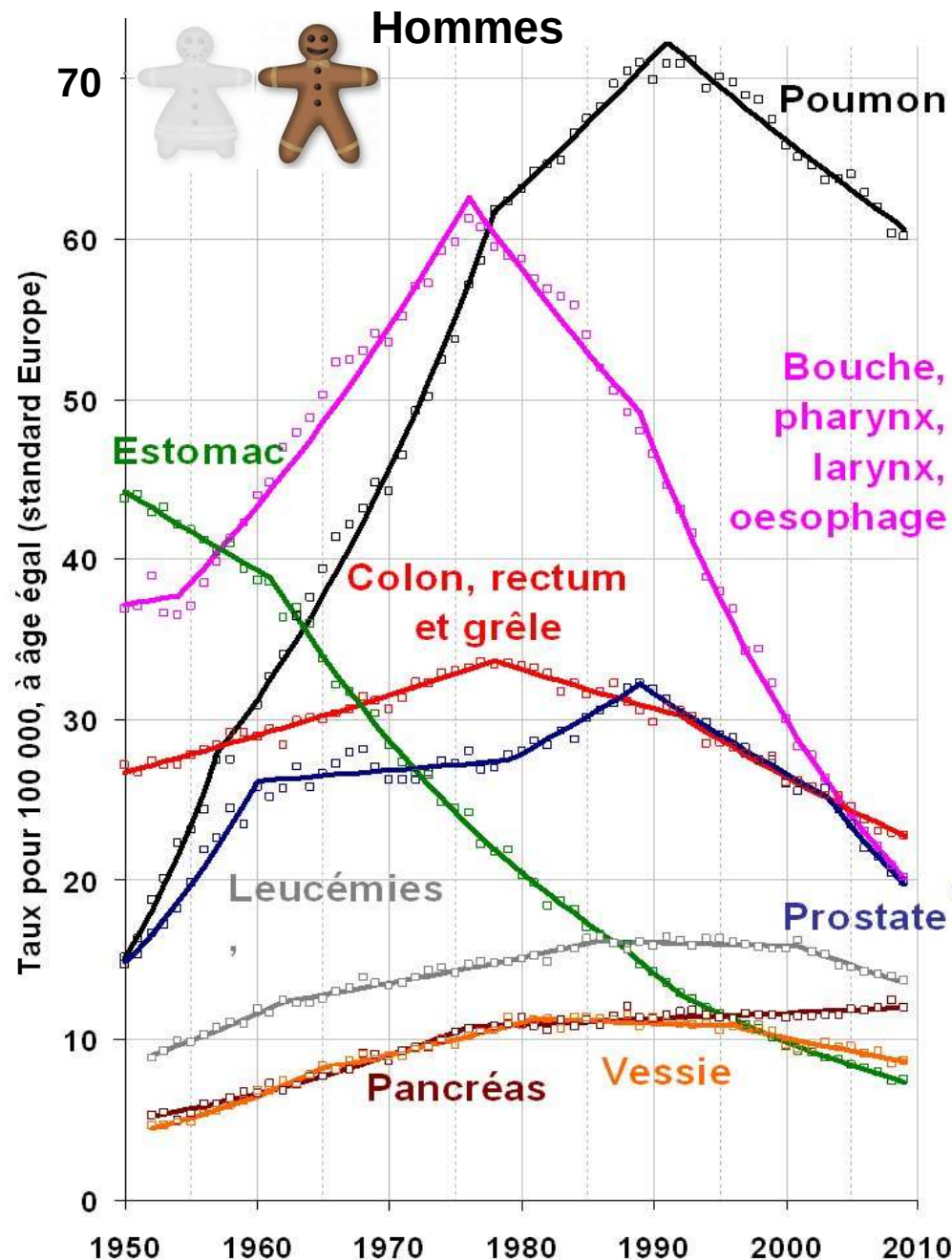
Risques Chimiques: **Produits Ajoutés** **ou Générés dans les Aliments**

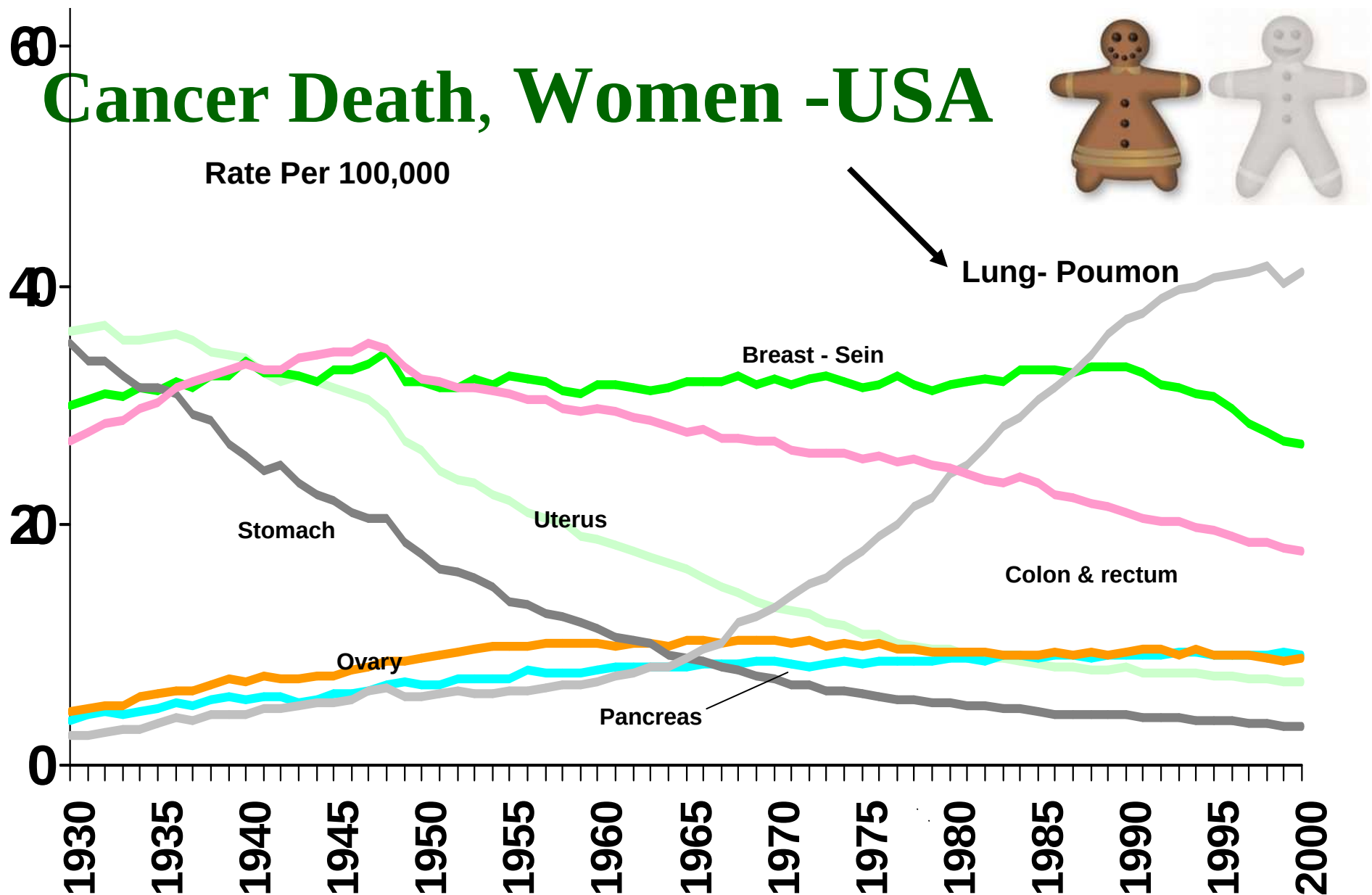
- Toxiques ingérés intentionnellement:
Tabac & Alcool = problème majeur de santé publiques (1 cancer/2, 1 CVD/3, ...)
- Équilibre du régime alimentaire: fruits+ légum.+ calories- sédentarité-
- Produits de cuisson
- Additifs alimentaires



Mortalité par cancer - France 1950-2010 – Hommes & Femmes

Hill C, Doyon F, Jan P





*Age-adjusted to the 2000 US standard population.

Source: US Mortality Public Use Data Tapes 1960-2000, US Mortality Volumes 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2003.

Alcool Favorise certains cancers même à petites doses

“There is *sufficient evidence* in humans for the carcinogenicity of alcohol consumption. Alcohol consumption causes cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, oesophagus, colorectum, liver and female breast” (IARC-CIRC Monographs 2011)

- **Bouche**, pharynx, œsophage.
Ex.: 1 litre et demi de vin /j → 20 fois plus de cancer œsophage que 1 verre/j
- **Cancer Sein** pour les femmes:
3 verres /j → risque +50% !
10g /jour → risque + 7 à 12% !
- **Cancer Rectum** : buveurs bière

WCRF: l'alcool protège probablement / maladies cardio- et cérébro-vasculaires

Femmes, max 1 verre vin/j

Hommes, max 2 verres vin/j

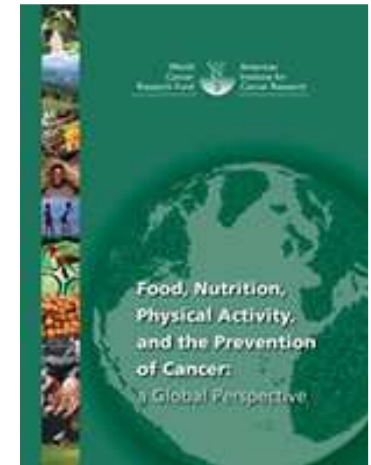


INCa 2009: « La consommation d'alcool est déconseillée »

WCRF/AICR 2007 Report

Food & Prevention Cancer

- 1- Mince : Soyez mince (limites raisonnables)
- 2- Actif : Soyez actif physiquement (tous les jours)
- 3- Peu Gras-Sucré: Limitez alim. 'denses'. Pas de sodas
- 4- Max légumes-fruits: Manger surtout des végétaux
- 5- Bœuf: peu, Charcuterie: pas: Eviter les charcuteries, Limiter la viande rouge (personne < 500 g/semaine, population < 300 g/s)
- 6- Peu d'alcool: Limiter boissons alcoolisées (Hom.2v/j - Fem.1v/j)
- 7- Peu salé, pas moisi: Limiter sel, éviter céréales & oléagineux moisis
- 8- Suppléments inutiles: L'alimentation doit suffire
- **Mères:** Allaitiez votre bébé/ **Cancer-survivant:** même 8 conseils

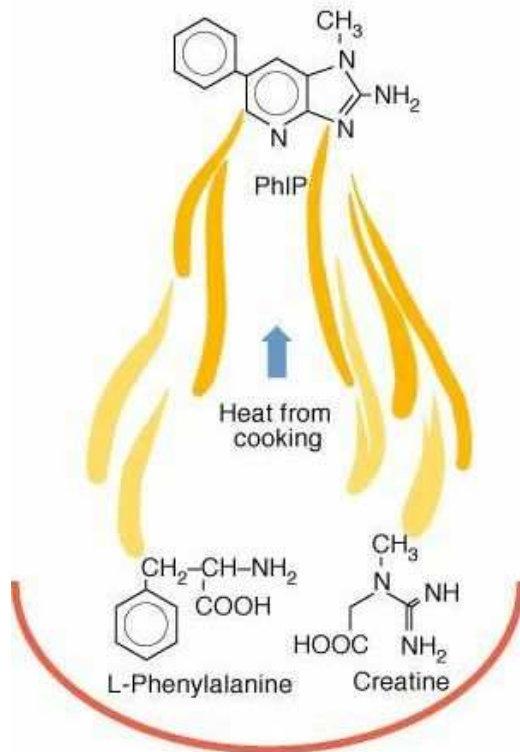


Produits de cuisson agents cancérigènes néoformés

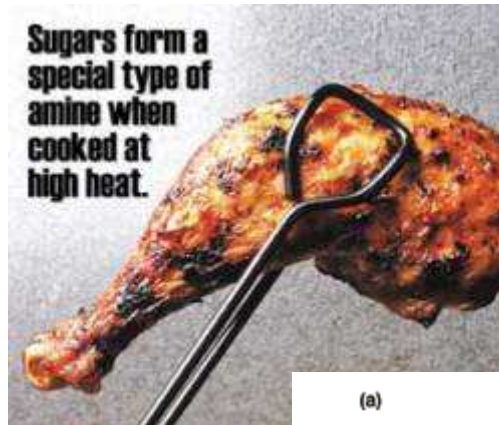
- Viande grillée => **amines hétérocycliques**
IQ, PhIP (ac.aminé+créatine chauffé $>150^{\circ}\text{C}$)
- Fumée BarBQ =>
hydrocarbures polycycliques
Benzo-Pyrène (BaP)
- Cancérigènes vrais. Mais doses suffisantes ?



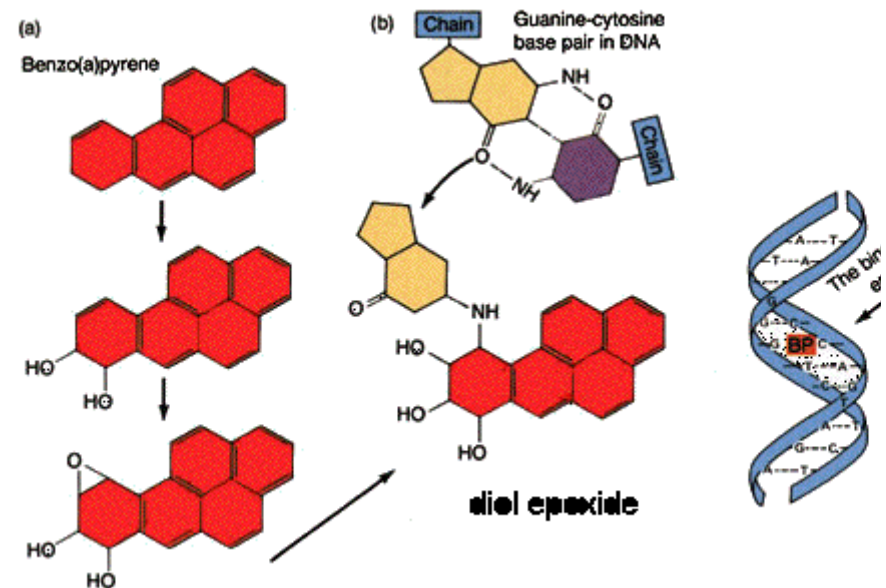
Cancérigène néoformés lors de la cuisson



Amines Hétérocycliques:
PhIP, MeIQ, ...



**Hydrocarbures
Polycycliques :
Benzo-a-Pyrène**



Les additifs alimentaires

E100-E180	Colorants
E200-E321	Conservateurs et antioxygènes
E325-E380	Acidifiants et correcteurs d'acidité
E400-E495	Agents de texture
E500-E585	Divers
E620-E650	Exhausteurs de goût
E900-E914	Agents d'enrobage
E938-E949	Gaz propulseurs
E950-E967	Édulcorants



Additifs alimentaires autorisés donc normalement non toxiques

Mais certains colorants (Jaune orangé S (E 110) Jaune de quinoléine (E 104) Carmoisine (E 122) Rouge allura (E 129) Tartrazine (E 102) Ponceau 4R (E 124) favoriseraient l'**hyperactivité** et le déficit d'attention chez les enfants

Lancet. 2007. McCann D, ...Stevenson J. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial.

Règlement (CE) n° 1333/2008:

Denrées alimentaires contenant l'un de ces colorants alimentaires doit porter la mention «peut avoir des effets indésirables sur l'activité et l'attention chez les enfants».

Additifs alimentaires autorisés donc normalement non toxiques

Mais certains conservateurs comme les

Sulfites E220-8 bactéricides et antioxydants

Chez personnes sensibles => crises asthmatiformes, céphalées. 5-10% de la population > DJA

- **Nitrites E250-51** indispensables en salaison:
Bactériostatique. améliore couleur et flaveur.
Mais provoque méthémo-globinémie du nourrisson.
Nitrosation (inhibée par vit. C, additif systématique)
Synthèse endogène de nitrosamines cancérigènes ?
(cancer œsophage, estomac, colon ?)

Additifs alimentaires autorisés donc normalement non toxiques

- **Antioxygènes BHA & BHT E320-1:**
Fortes doses promotrices tumeurs estomac antérieur rongeurs. Mais protecteurs à faible dose contre tumeurs colorectales.
- **Caraghénanes E407:** gélifiant-épaississant extrait d'algues (Flamby & glaces)
Ulcères et cancer colon du cobaye, mais dans aucun autre modèle animal.
Une question de microbiote ?

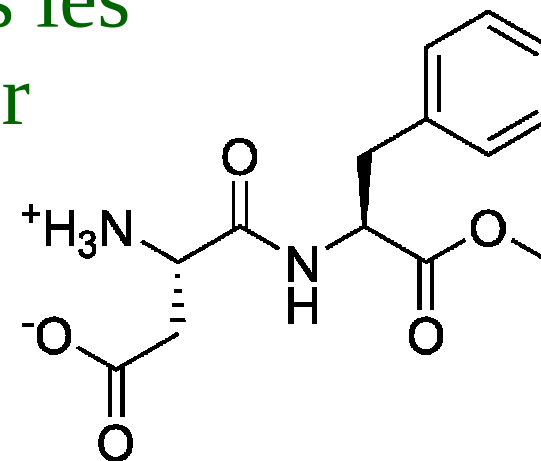
Additifs alimentaires autorisés mais les édulcorants intenses font peur

Aspartame E951

(vu en TD étiquetage des aliments)

acide aspartique + phénylalanine

(goût très proche du sucre aucun arrière-goût)

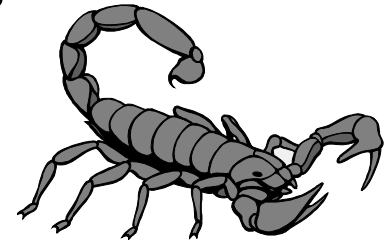


Récemment: publication d'une méga-expérimentation animale (1800 rats) de la fondation Ramazzini (Soffritti 2005, 2006) montrant certaines tumeurs que l'EFSA juge sans signification toxicologiques (liées au modèle animal)

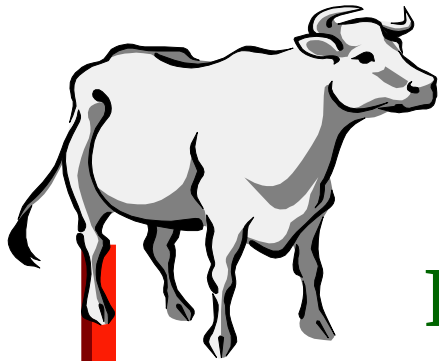
Exposition humaine très en dessous de la DJA,
pas d'absorption d'aspartame même quand on donne dose forte à des volontaires

Dangers Chimiques des Aliments

- Produits ajoutés ou générés dans les aliments
- **Résidus de médicaments vétérinaires**
4A+T: Anabolisants, Antibiotiques, Antiparasitaires, Additifs, Tranquillisants
- Polluants industriels ou agricoles
- Toxines bactériennes, fongiques, marines
- Allergènes



PLAN de contrôle et de surveillance



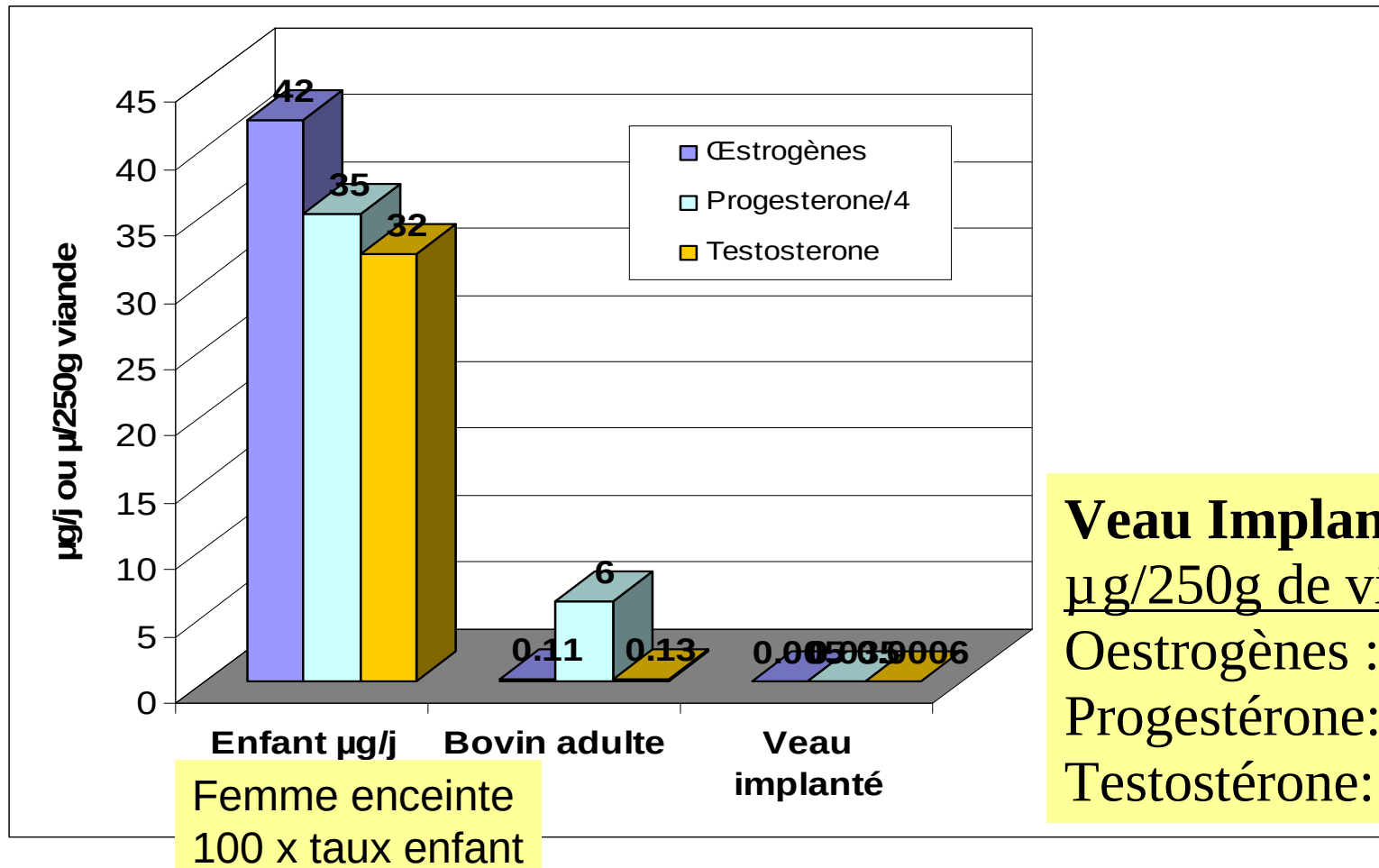
Résidus Médicaments Vét.

Pb. = Non respect du délais d'attente

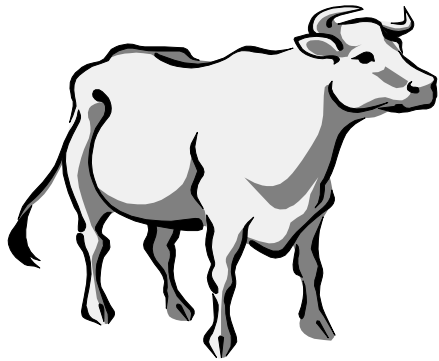
- **Anabolisants** (hormones), tous interdits /UE
 - Inoffensifs: hormones stéroïdes naturelles
synthèse endogène humaine = 10000 x résidus
 - Dangereux, DES = diethylstilboestrol (cancer),
béta-agonistes (+muscle/gras, cardio-toxiques)

Hormones Stéroïdes

Naturelles : Quel Danger ?



Veau Implanté
 µg/250g de viande
 Oestrogènes : 0.005
 Progestérone: 0.15
 Testostérone: 0.0006



Résidus Médicaments Vét.

Pb. = Non respect du délais d'attente

- Anabolisants (hormones), tous interdits /UE
 - Inoffensifs, hormones stéroïdes naturelles
 - Dangereux, DES = diethylstilboestrol, béta-agonistes
- Antibiotiques (résidus si non respects du temps d'attente).
« Inhibiteurs » en fabrication yaourt/fromage
Allergies /sensibilisés,
Sélection de bactéries résistantes
- Additifs (antibiotiques interdits, anticoccidiens)
- Antiparasitaires (DDT interdit, Ivermect. permis)
- Tranquillisants (porcs: acépromazine)



Les
antibiotiques
c'est pas
automatique



Polluants Industriels & Agricoles

- Détergents & Désinfectants : contamination accidentelle
- Nitrates (→ Nitrites, Nitrosamines): polluant agricole eau
cf. Toxicologie des cours / additifs aliments homme. Pour mémoire:
 - Nitrates, non toxiques. Additifs 150 ppm maxi.
 - Nitrites peu toxiques: méthémoglobinémie nouveau né
 - Nitrosamines cancérigènes: synthèse endogène ?
- Métaux lourds: Toxicité cumulative, apport alimentaire
Plomb (saturnisme / peinture), Pb & Cadmium (foie cheval), Hg (poisson)
- Pesticides: résidus doses minimales
- Dioxines: fraudes / huiles, fumée incinérateur



Métaux lourds: Pb & Cd

PLOMB

Saturnisme: peintures, tuyaux

Polluant: essence → fruits, légumes, vins. En baisse

CADMIUM

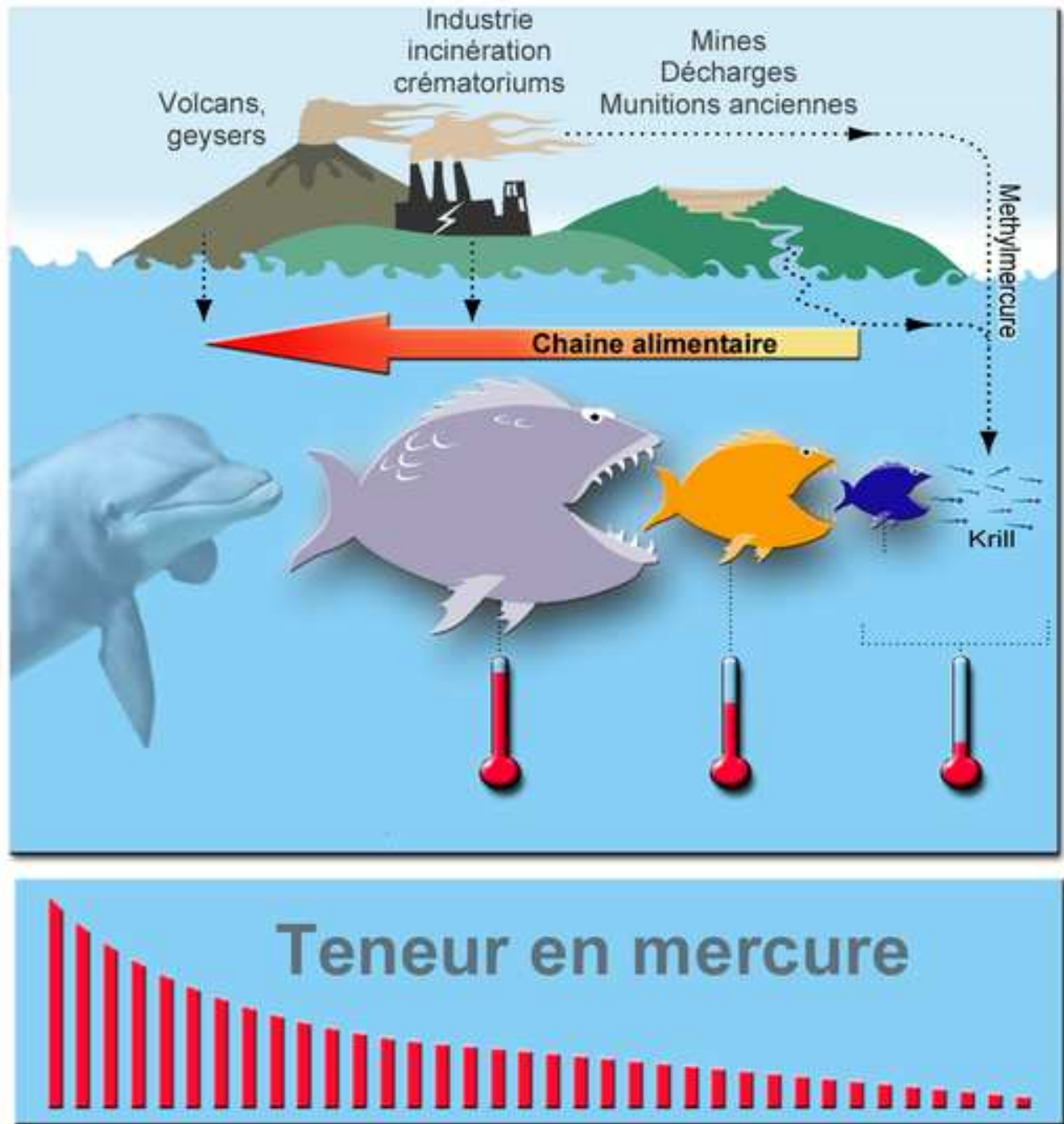
s'accumule dans foie
animaux âgés (chevaux, gibier): Saisie

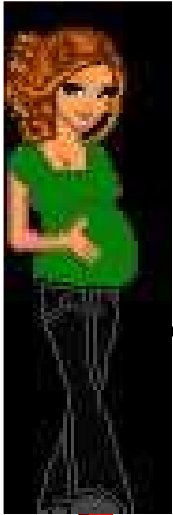




Minamata © W.Eugene Smith -1956

l'impact de l'environnement
exemple : accumulation du mercure le long





Poissons & Grossesse

- La consommation régulière de poissons gras (sardine, maquereau, saumon, thon) pendant la grossesse améliore le développement cérébral du bébé : les AGPI n-3 !
- Mais les "gros" poissons carnivores (comme le thon) contiennent du mercure: en bout de chaîne alimentaire et concentrent dans leur chair le mercure, toxique.
- 2-3 fois du poisson par semaine, c'est bien. Plus c'est trop !
- Enceinte il vaut mieux **ne pas manger du tout de thon frais, requin, espadon, marlin ou mérrou**
Pas plus d'une fois par semaine du thon en boîte, de la roussette, du grenadier ou de la lingue bleue (*P. Verger*)
- *Enceinte, penser aussi aux autres dangers: Listeria, ..*





Relache moi,
je suis trop petit !

Ne l'écoute pas,
je suis plein
de mercure !

Jeyen

Résidus de Pesticides

Herbicides, fongicides, insecticides

- Toxicité aiguë à « forte dose » démontrée (ex. Paraquat mortel)
- **Toxicité chronique** à faible dose, difficile à évaluer car effets minimes.

Exposition professionnelle directe : Agriculteurs, ...

+ jardiniers amateurs + propriétaires d'animaux.

Epidémiologie : comparaison agriculteurs / urbains. Plus de:

- **Parkinson +30%** : RR études cohortes = 1,28* [1.03-1.59]
- Cancer prostate +10% : RR= 1,10 pas ou peu signif.), mais RR=1,30* /fabricants
- Leucémie myéloïde RR= 1,03 (+3% non signif.)
- Leucémie chez l'enfant RR=1,7-2,2* quand mère enceinte exposée (jardiniers)

Au total les agriculteurs ont moins de cancers (-20% environ)

Exposition indirecte : consommateurs.

Exposés à des doses minimes via les résidus des aliments

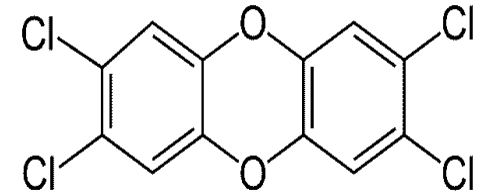
*Quelle extrapolation des agriculteurs aux consommateurs ? **10⁻⁴** ?*



Dioxines & PCB

PolyChloroBiphényles

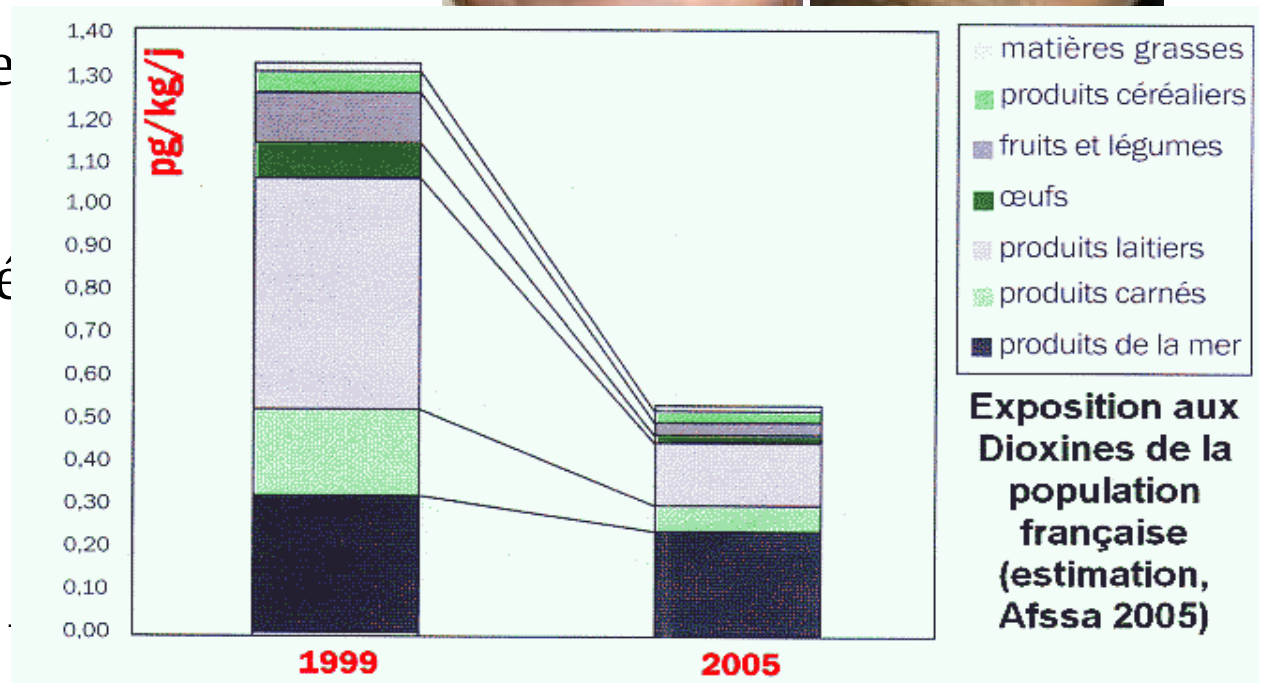
- La TCDD (Tetra-Chloro-Dibenzo-Dioxine) présente dans toute fumée (ex. incinérateur) retombe au sol, herbe consommée, lait contaminé
- Dioxine classée "cancérigène" mais, c'est très controversé (vote IARC 14 pour 10 contre)
- **Seveso**, accident majeur 1976, milliers de gens contaminés, plusieurs kg de TCDD relâchée, nbx lapins morts, mais,
- **Aucun mort, aucun cancer** "typique" ni "en excès" Enfants très touchés (10 000 fois DMA)
=> 100 cas de chloracnée (éruption cutanée réversible)
- Crise du Poulet Belge (1999): 50mg TCDD + 1g dioxines





Dioxines (et PCB)

- Empoisonnement criminel en 2004 de Viktor Iouchtchenko
- LMR très basses (2pg/g gras de viande, 4pg/g gras du lait, 10 pg/g poisson)
- Normes sur fumée incinérateur (0.1 pg/m³)
- L'exposition baisse régulièrement
- Danger probablement très surestimé en raison de la sensibilité des animaux modèles

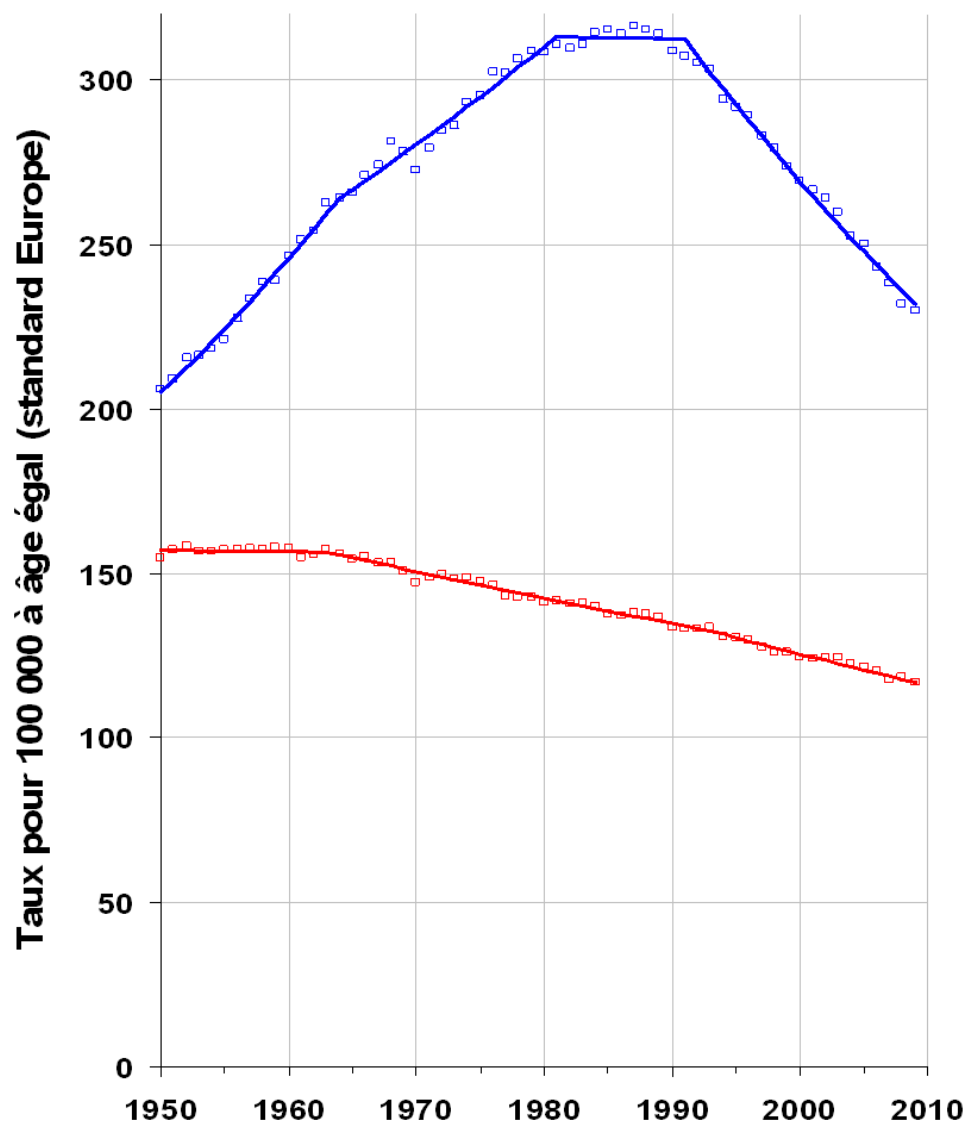


Et finalement qu'est-ce qui donne le cancer ?

Comment relativiser ces dangers les uns par rapport aux autres ?

Epidémiologie ?

Expérimentation animale ?



**La mortalité par cancer
diminue**

**chez les hommes,
depuis 1991 de 1,6% par an**

**chez les femmes,
de 1963 à 1993, de 0,6% par an
depuis 1993, de 0,8% par an**



Potentiel Cancérigène des Aliments

Comment relativiser l'effet des différents "cancérigène"?

Bruce Ames (inventeur du test de Ames)
& **Lois Gold** (Science 1992, La Recherche 1999)

- Base de données de **tous les cancérigènes connus testés chez rats et souris** <http://potency.berkeley.edu>
- **Effet-Dose** TD_{50} : Tumor Dose 50% = dose journalière qui donne un cancer à 50% des rats (ou des souris)
- Comment extrapoler à l'Homme ces données "rongeurs"?
Règle-de-trois entre la **DOSE ingérée de chaque cancérigène** (dans l'aliment humain), et la dose cancérigène chez un rongeur.
Calcul $HE/RP = 10^5 \times \text{ingéré (mg)} / (TD50 \text{ (mg/kg)} \times 70 \text{ kg})$
- **HE/RP**: Human Exposure / Rodent Potency



Potentiel Cancérigène des Aliments

Bruce Ames & Lois Gold (Science 1992, La Recherche 1999)

HE/RP: Human Exposure/Rodent Potency, TD₅₀: Tumor Dose 50%

Relative Risk HE/RP	Daily Food intake g/d	Carcinogen intake /day	TD ₅₀ mg/kg/d rat-mice
4,7	Wine (250ml)	Alcohol 30ml	9000
0,1	Mushroom (15g)	Hydrazines 10mg	20000
0,1	Apple (230g)	Cafeic acid 25mg	300
0,07	Mustard (5g)	Isothiocyanate 4,6mg	100
0,03	Spices	Safrole 1.2mg	60
0,03	Peanut butter (32g)	Aflatoxin 64ng	0,003
0,006	Fried bacon (85g)	Nitrosamine 85ng	0,02
0,005	Coffee (4g sec)	Furfural 630µg	200
0,002	AntiOxidant (<i>additive</i>)	BHA 700 µg	600
0,001	Tap water (1l)	Chloroforme 83µg	90
0,0003	Carbaryl (pesticide)	Carbaryl 2,6µg	14
0,0001	Fried Salmon (85g)	MeIQx 111ng	2
0,00008	DDE/DDT (<i>pesticide</i>)	DDE 659ng	12
0,00006	Fried Hamburger (85g)	PhIP 176ng	4
0,000001	Lindane (<i>pesticide</i>)	Lindane 32ng	31

D.Corpet – Dangers chimiques des aliments - 2014



<http://potency.berkeley.edu/herp.html>

Molécules Cancérigènes

Ranking possible carcinogenic hazards: rodent carcinogens in the American diet (heterocyclic amines in italics)

Possible hazard: HERP (%)	Daily human exposure	Human dose of rodent carcinogen	TD ₅₀ (mg/kg)	
			Rats	Mice
4.7	Wine (250 ml)	Ethyl alcohol, 30 ml	9110	(-)
0.3	Lettuce, 1/8 head (125 g)	Caffeic acid, 66.3 mg	284	(4970)
0.1	1 Mushroom (15 g)	Mix of hydrazines, etc.	(?)	20,300
0.1	Basil (1 g of dried leaf)	Estragole, 3.8 mg	(?)	52
0.07	Mango, 1 whole (245 g; pitted)	D-Limonene, 9.8 mg	204	(-)
0.07	Brown mustard (5 g)	Allyl isothiocyanate, 4.6 mg	96	(-)
0.06	Diet cola (12 oz; 354 ml)			
0.06	Parsnip, 1/4 (40 g)			
0.03	Saffron: US avg from soil			
0.03	Peanut butter (32 g; 1 oz)			
0.03	Comfrey herb tea (1.5 g)			
0.006	Bacon, pan fried (85 g)	Diethylnitrosamine, 85 ng	0.02	(+)
0.005	Coffee, 1 cup (from 4 g)	Furfural, 630 µg	(679)	197
0.003	1 Mushroom (15 g)	Glutamyl <i>p</i> -hydrazino-benzoate, 630 µg	(?)	277
0.003	Bacon, pan fried (85 g)	<i>N</i> -nitrosopyrrolidine, 1.45 µg	(1.05)	0.679
0.002	Apple juice (6 oz; 177 ml)	UDMH, 5.89 µg (from Alar, 1988)	(-)	3.94
0.002	Bacon, pan fried (85 g)	Dimethylnitrosamine, 255 ng	(0.2)	0.2
0.002	Coffee, 1 cup (from 4 g)			
0.002	Coffee, 1 cup (from 4 g)			
0.001	Tap water, 1 liter			
0.001	Heated sesame oil			
0.0005	1 Mushroom (15 g)			
0.0003	Carbaryl: daily dietary avg	Carbaryl, 2.6 µg (1990)*	14.1	(-)
0.0002	Toxaphene: daily dietary avg	Toxaphene, 595 ng (1990)*	(-)	5.57
0.0001	<i>Salmon steak, baked</i> (3 oz; 85 g)	<i>PhIP</i> , 306 ng	4.29 ^a	(28.6) ^a
0.00008	<i>Salmon steak, baked</i> (3 oz; 85 g)	<i>MeIQx</i> , 111 ng	1.99	(24.3)
0.00008	DDE/DDT: daily dietary avg	DDE, 659 ng (1990)*	(-)	12.5
0.00006	<i>Hamburger, pan fried</i> (3 oz; 85 g)	<i>PhIP</i> , 176 ng	4.29 ^a	(28.6) ^a
0.00003	Whole wheat toast, 2 slices (45 g)	<i>Linthene</i> , 540 ng	(41.2)	22.1
0.00003	<i>Hamburger, pan fried</i> (3 oz; 85 g)			
0.00002	Dicofol: daily dietary avg			
0.00002	Cocoa (4 g)			
0.000005	<i>Hamburger, pan fried</i> (3 oz; 85 g)			
0.000001	Lindane: daily dietary avg			
0.0000004	PCNB: daily dietary avg	PCNB (Quintozone), 19.2 ng (1990)*	(?)	71.1
0.0000001	Chlorobenzilate: daily dietary avg	Chlorobenzilate, 6.4 ng (1989)*	(-)	93.9
<0.00000001	Chlorothalonil: daily dietary avg	Chlorothalonil, <6.4 ng (1990)*	828	(-)
0.000000008	Folpet: daily dietary avg	Folpet, 12.8 ng (1990)*	(?)	2280
0.000000006	Captan: daily dietary avg	Captan, 11.5 ng (1990)*	2690	(2730)

1- En premier, les plus "risqués"
Cancérigènes naturels: alcool, plantes

2- Ensuite, moins "risqués"
Cancérigènes néoformés: cuisson viande

3- En dernier, pratiquement aucun risque
Cancérigènes contaminants, pesticides



Même pouvoir cancérigène

Un verre de **Vin**

➤ contient 13 g d'**Alcool**



6 700 **Steaks**
de bœuf grillés

➤ contiennent 1 mg **PhIP**
(très cancérigène, dans le "grillé")



25 million **Pommes**
traitées aux pesticides

➤ contiennent 3 g **Captan**
(pesticide dans la peau)

Carcinogen Potency Database: B.N. Ames, HERP, Berkeley 2003

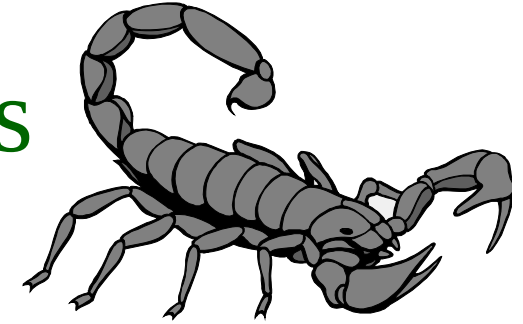


Si je mange bio, je n'aurai pas le cancer ?



N'oublie pas de
manger la peau ;o)

Toxines: dangers biologiques



- Toxines bactériennes : *voir cours TIAC*
- Mycotoxines : aflatoxine... : *voir cours JD.Bailly*
- Toxines marines: *voir TD produits de la pêche*

Phycotoxines thermorésistantes produites par des dinoflagellés

- Accumulées /bivalves mers tempérées:
Diarrhéique, Paralytique, Amnésique
- Cigatera poissons gratteurs (tox. nerveuse):
Iles des mers chaudes : Polynésie, Caraïbes

Allergènes des Aliments

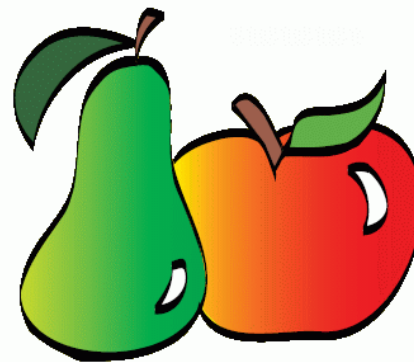
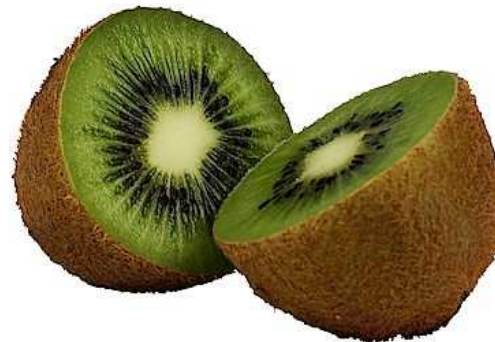
cf. TD étiquetage des aliments

Prévalence en France (Kanny 2001)

8% en population pédiatrique (prot. animales, décroît avec l'âge)

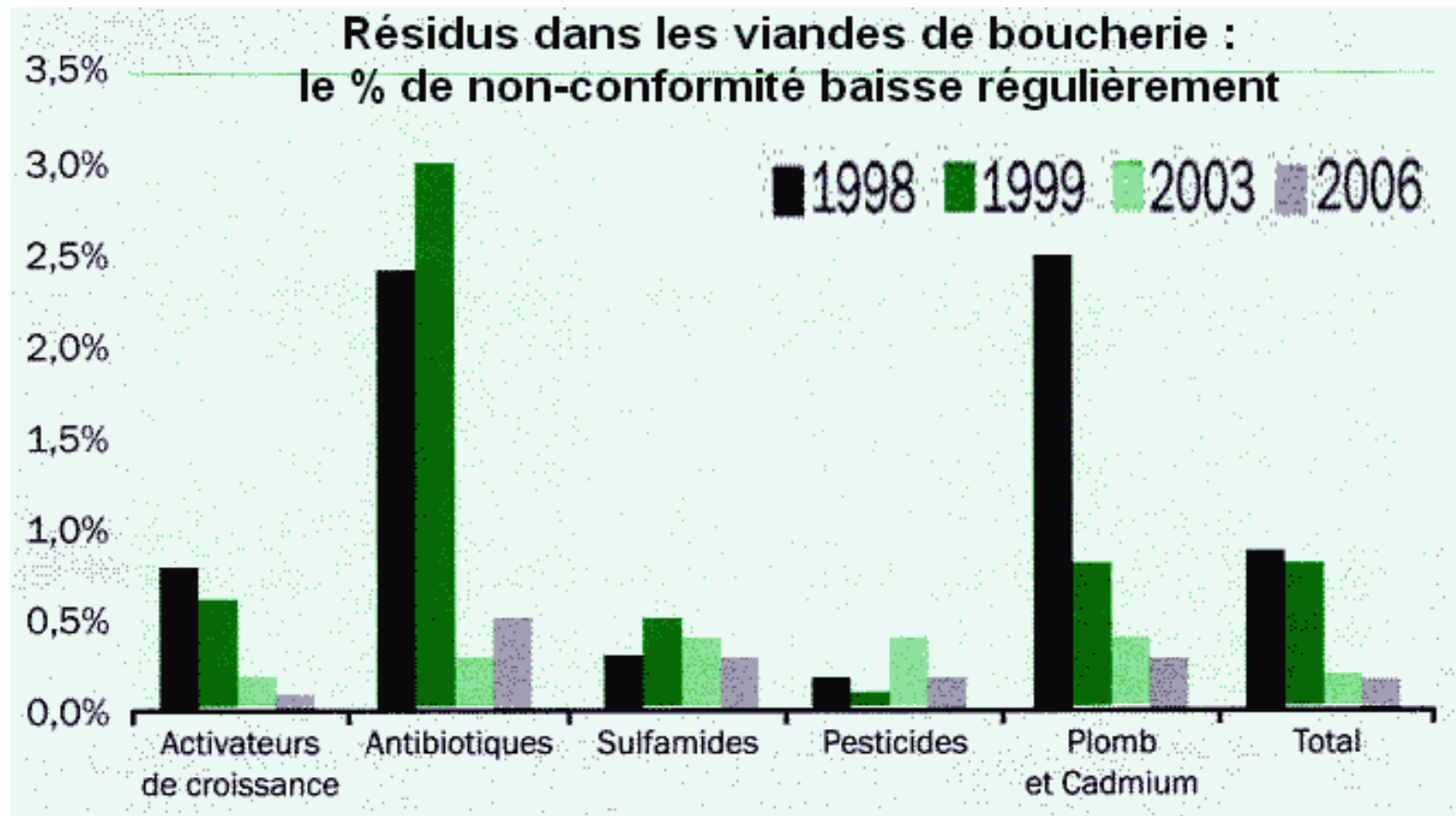
3% d'allergiques adultes (végétaux)

Principaux allergènes animaux et végétaux :



Plan de Surveillance échantillonnage des aliments & Plan de Contrôle

Que aliments ciblés, suspects. PSPC



Plan de Surveillance recherche systématique /aliments.

Viandes	1998	Viandes	2012
Antibiotiques	2.5 %	Antibiotiques	0.4%
Antiparasitaires	1.0 %	Antiparasitaires	0.0 %
Métaux lourds	1.0 %	Cadmium	0.2 %
Pesticides	0.2 %	Pesticides	0.0 %
Tranquillisants	0.1 %		

Impact *réel* de ce que mange le consommateur sur sa santé

- (1) drogues volontaires, alcool, tabac, drogues dures
- (2) nutriments "mal équilibrés"
- (3) microbes des aliments (bactéries virus) +parasites
- (4) "produits chimiques naturels": mycotoxines, amines hétérocycl., loin devant les "industriels" (pesticides, dioxine)
- (5) agents peu connus mais terrorisant le public: "OGM", nano-particules, prions, ...
- *Factum negantis Probatio nulla est*

La toxicité d'un poison est démontrable, mais

L'innocuité d'un produit sain est indémontrable

Tu manges une pomme avec la PEAU?!
T'as pas peur du cancer?

Mais bien sûr...

