

*« Une passion : Connaître,
Une ambition : Transmettre »*

Recherche et Évaluation du risque sanitaire; amies ou ennemies ?

Séance du 20 janvier 2021

Introduction

à partir d'une expérience personnelle

Gérard PASCAL

Membre émérite de l'AAF,
Section 8

Une mission confiée en 1967 par mon chef de département à l'INRA

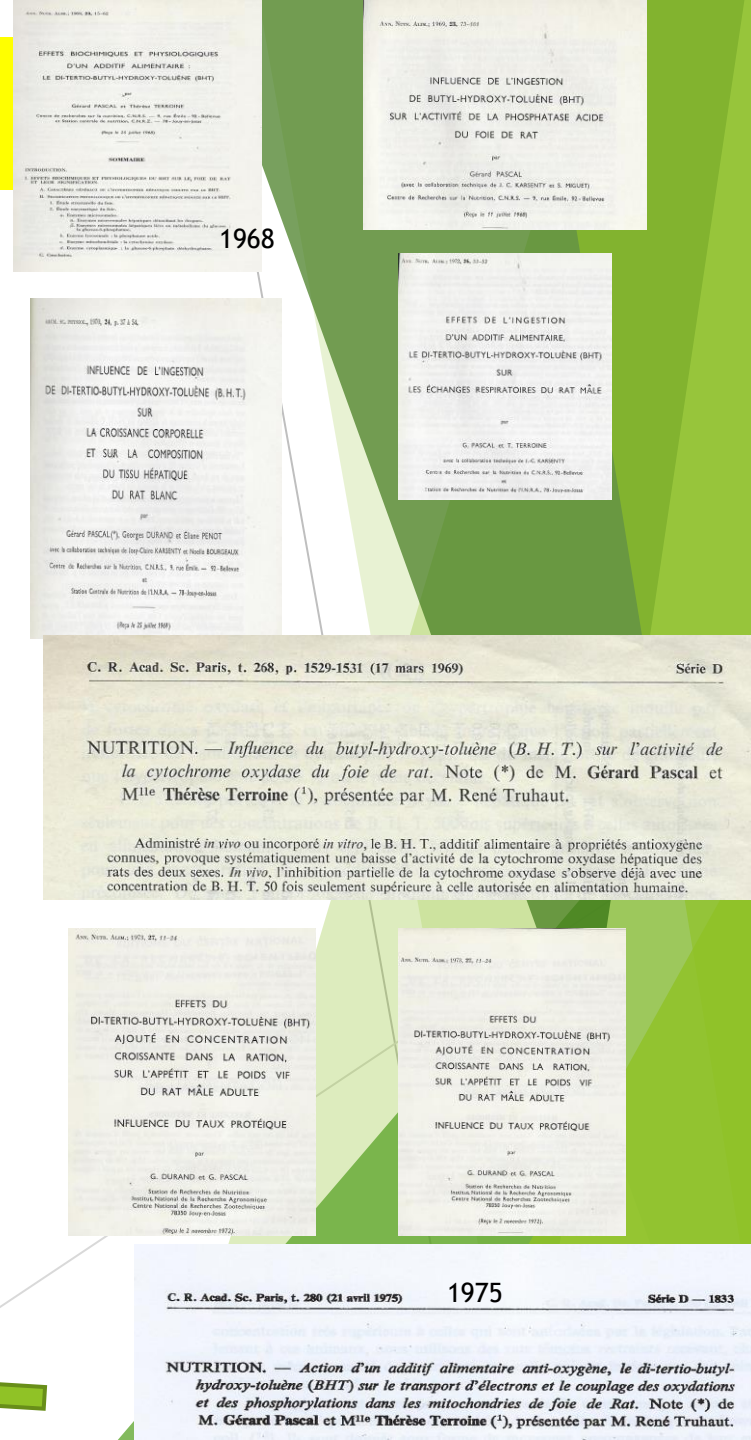
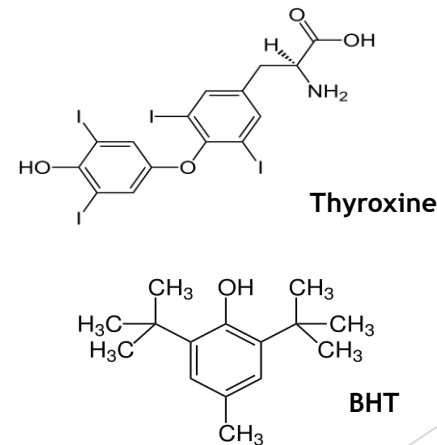
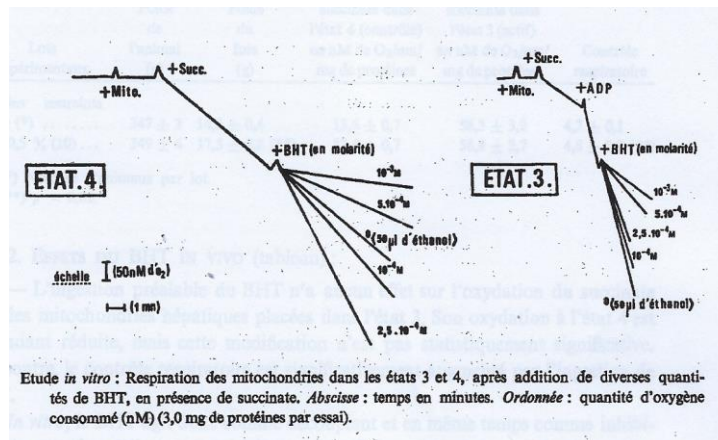
- ▶ Engager une recherche toxicologique sur des additifs alimentaires autorisés en alimentation humaine, les antioxydants:
 - ▶ BHT: t-butyl-hydroxy-toluène (E320);
 - ▶ BHA: t-butyl-hydroxy-anisole (E321);
 - ▶ Gallates de propyle (E310) et d'octyle (E311).
- ▶ En raison de questions posées par les comités d'experts, le BHT jugé prioritaire:
 - ▶ Soupçon de risque de cancer hépatique;
 - ▶ Cancers de la thyroïde à long terme avec de fortes doses.

Premiers résultats

- Une revue d'ensemble;
- Le BHT stabilise les membranes lysosomales hépatiques;
- Le BHT réduit l'activité de la cytochrome-oxydase hépatique;

Le BHT joue donc au niveau cellulaire un rôle d'antioxydant

- Le BHT provoque une réduction de la croissance corporelle et une réduction de la prise alimentaire;
- Le BHT entraîne une diminution des lipides corporels à ingestion d'aliments égale et une augmentation de l'oxydation des lipides évaluée par la mesure des échanges respiratoires;
- Ces actions sont dues à un découplage des oxydations et phosphorylations au niveau des mitochondries hépatiques, donc à un **gaspillage d'énergie**:



Analogie stérique entre BHT et thyroxine. Hyperfonctionnement: cancer à long terme.

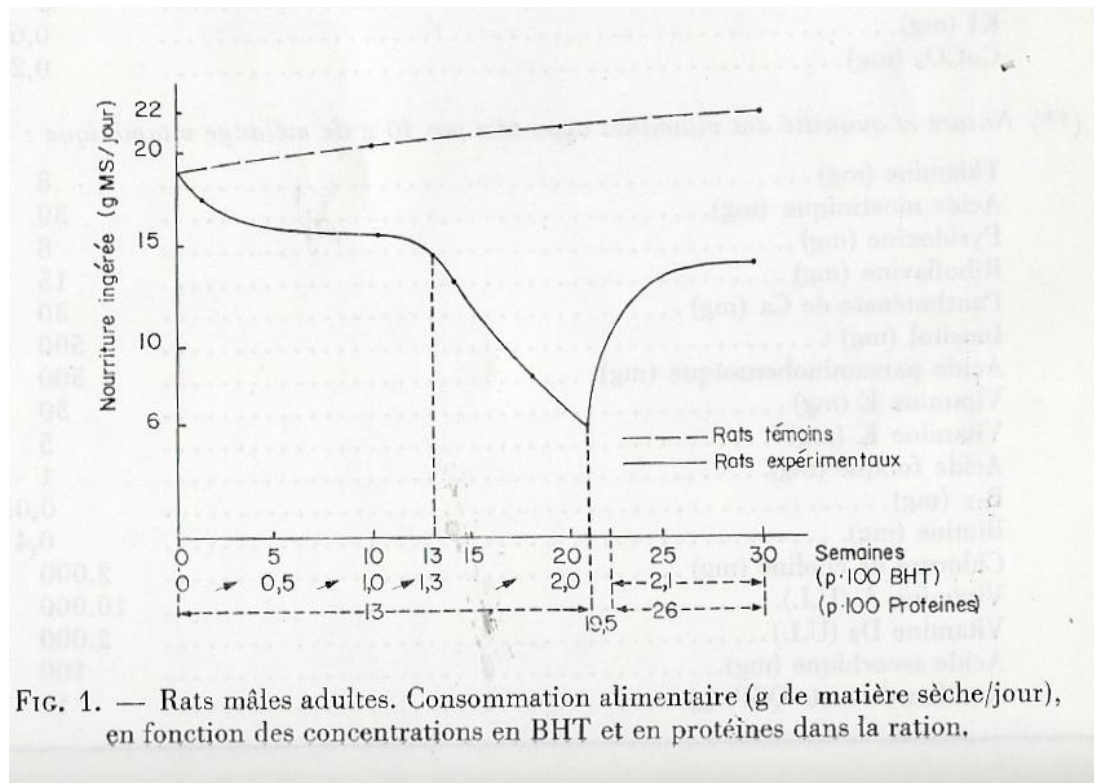
Premiers résultats

- Le BHT, qui assure un rôle d'antioxygène *in vivo*, induit une hypertrophie hépatique essentiellement par hypertrophie des hépatocytes et dans une moindre mesure par une hyperplasie; des foies avec une bonne trame protéique;

Ces résultats ont apporté des éléments complémentaires des études « réglementaires » disponibles, utiles à l'évaluation du risque de l'utilisation du BHT comme additif alimentaire: ➡ invitation puis nomination au CSHPF (1980- 1999) puis nomination comme membre du SCF (1986-1997). Invitation à une réunion d'experts de l'OMS sur le BHA puis invitation aux réunions du JECFA (FAO-OMS) (1993-2016), enfin, participation à la réflexion préalable à la mise en place de l'AFSSA et de l'EFSA.

Premiers résultats

- Le BHT entraîne une réduction de la prise alimentaire dose-dépendante qui dépend de la composition du régime alimentaire et en particulier du taux protéique de la ration:



Ce résultat montre bien que la toxicité d'un composé dépend de la composition du régime alimentaire: taux protéique, mais aussi apport de vitamines (A, C et E en particulier)



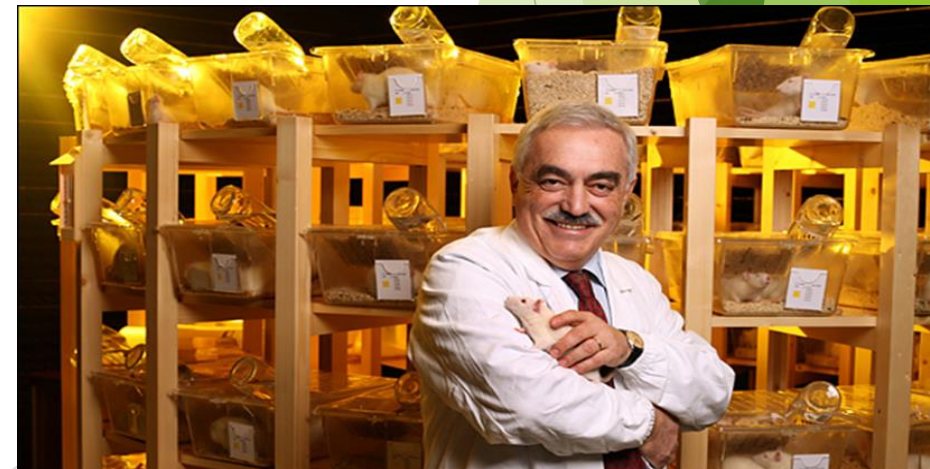
Thèse de Véronique BRAESCO sur les relations toxicité et apports de vitamine A



Sur un sujet d'actualité: l'effet potentiel des nitrites dans les charcuteries ne se manifeste pas si les apports alimentaires, vitaminiques et en fibres, sont suffisants (Bastide et al, 2016) et (DellaValle 2014)

Un rappel à l'ordre

- Satisfait des résultats obtenus, je dépose une demande de soutien financier en réponse à un appel à proposition du Ministère de la recherche, pour une étude de l'effet des gallates sur la reproduction, données manquantes dans leur dossier toxicologique réglementaire:
 - Aide refusée suite à l'avis du titulaire de la chaire de toxicologie de la faculté de pharmacie de l'Observatoire (Pr. Jean-Roger Claude) au motif que mon étude ne respectait pas les lignes directrices de l'OCDE et que mon laboratoire n'était pas sous assurance qualité: mes résultats ne pourraient donc pas faire l'objet d'une reconnaissance internationale (mon animalerie n'était pas Specific Pathogen Free).
Colère sur le coup, puis reconnaissance du refus justifié.
- Une critique du même type relative à un travail sur l'effet cancérigène de l'aspartame, réalisé par une équipe italienne à l'Institut Ramazzini (M. Soffritti et al) a été l'objet d'une longue polémique dans le milieu médiatique, mais d'un consensus dans le milieu scientifique: soupçon d'infections pulmonaires chez les animaux.



Sur un autre sujet, objet de nombreuses polémiques; les OGM. Cette fois, un avis « d'expert »

- Un article publié en septembre 2012, prétendant démontrer un effet tumorigène (cancérigène?) d'un OGM, le NK 603, mais résistant au glyphosate, a été l'objet de nombreuses critiques scientifiques, y compris de ma part pour les raisons suivantes:
 - Si l'on veut étudier le risque cancérigène, le nombre d'animaux par lot selon les lignes directrices de l'OCDE doit être de 50; il n'était que de 10 dans l'étude en question (*même pas 20 comme pour une étude long terme*);
 - Pour une étude de tumorigenèse, on ne choisit pas une lignée de rats hypersensibles aux tumeurs mammaires, le rat Sprague Dawley Harlan:



Lignée	% Adénomes	%Adéno-carcinomes	%Fibro-adénomes
S.D. Harlan	7	9	57
	3	11,3	70,9
S.D. Charles River	6,5	16,8	31,3
	3,5	8,9	17,0
	6,0	17,7	31,4

Quelques exemples anecdotiques

- ▶ Qui montrent que des chercheurs/enseignants-chercheurs peuvent et doivent participer à des activités d'évaluation de risques; c'est un enrichissement respectif des acteurs;
- ▶ Suggèrent fortement que le dialogue entre recherche, CRO et « experts » est essentiel pour assurer une évaluation de risques digne de confiance.

Les quelques aspects du dialogue recherche/évaluation du risque sanitaire évoqués dans cette introduction et bien d'autres, vont être maintenant développés par nos orateurs.

Les interventions qui vont suivre

- ▶ **Philippe STOOP**, Membre correspondant de la section 9 de l'AAF, Directeur Recherche et Innovation d'ITK (Agrofournitures) : *Les causes scientifiques et législatives des divergences entre expertise sanitaire et recherche*;
- ▶ **Isabelle OSWALD**, Membre correspondant de la section 8 de l'AAF, Directrice de recherche INRAE, Directrice de l'UMR Tox'Alim et experte à l'European Food Safety Authority (EFSA) : *Approche de Tox'Alim en recherche et évaluation du risque*;
- ▶ **Georges KASS**, Membre associé de la section 8 de l'AAF, Scientifique principal et chef d'unité adjoint à l'EFSA, Professeur de toxicologie (University of Surrey, GB): *La sécurité sanitaire des aliments en Europe: Comment l'EFSA intègre-t-elle les travaux de recherche dans ses évaluations?*
- ▶ **Dominique PARENT-MASSIN** Membre de la section 8 de l'AAF, Professeure honoraire de toxicologie, Présidente d'honneur de la Société Française de Toxicologie et **Jean-Yves LE DEAUT**, Membre émérite la section 6 de l'AAF, Membre honoraire du Parlement (député de Meurthe et Moselle de 1986 à 2017), ex Président de l'OPECST: *Conclusions*