



Carrefours de l'innovation
agricole



Contaminants alimentaires : approches émergentes pour connaître et prévenir le risque

19 décembre 2018 | APCA, Avenue George V | PARIS

Caractérisation des Dangers des Contaminants Alimentaires : ce qui change.

Conséquences pour la recherche et l'évaluation

JP CRAVEDI

Directeur de Recherches. INRA TOXALIM Toulouse
Chef de département Adjoint Alimentation Humaine



Quelques chiffres...

- En 2018, on dénombre près de 150 000 000 de substances chimiques (<https://www.cas.org/about/cas-content>) et plus de 100 000 substances chimiques différentes sont actuellement commercialisées.
- Plus de 2 000 substances chimiques nouvelles sont produites par année.
- *ca* 30 000 substances chimiques produites ou importées en Europe à plus d'une tonne par an.
- En 2018 l'ECHA a publié sur son site l'accès aux données de 21 000 substances (règlement REACH).



Etudes toxicologiques requises dans le cadre du dépôt du dossier d'AMM d'un produit phytopharmaceutique

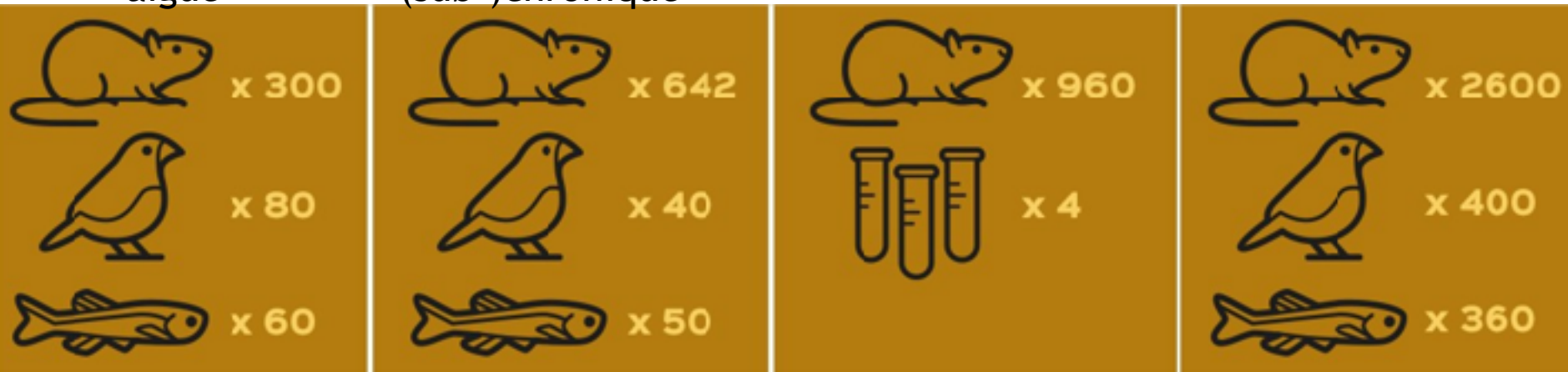
Toxicologie
aiguë

Toxicologie
(sub-)chronique

Cancérogénèse

Reprotoxicité

(d'après Human Toxicology Project Consortium <https://human-toxicology-project.org/>)



Soit : + de 10 ans, 2 à 3 millions d'euros, environ 10 000

animaux



Carrefours de l'innovation
agronomique

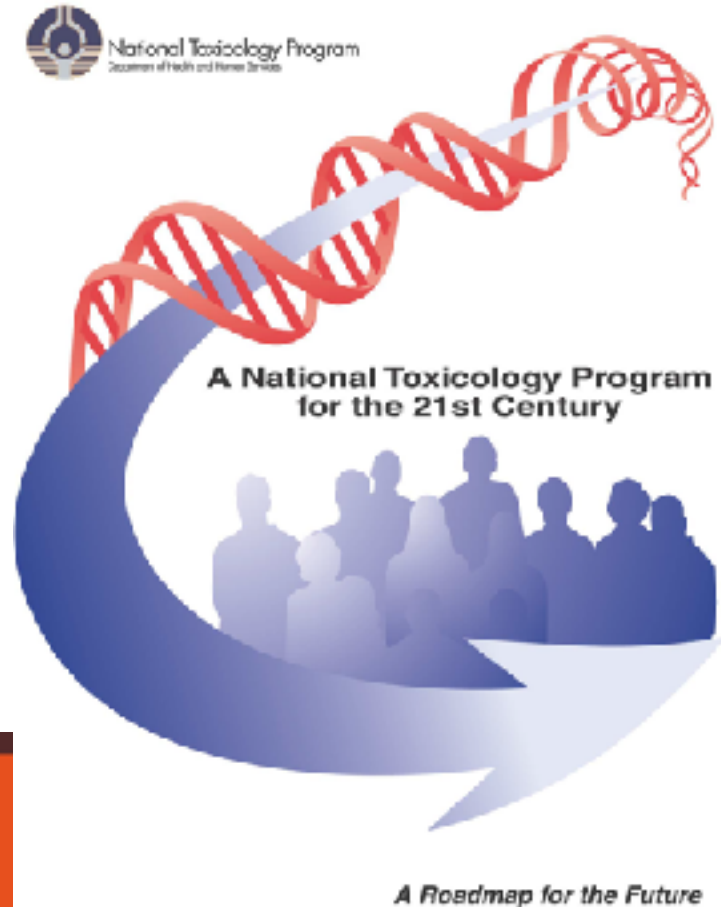


19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PARIS

Dès 2004, la feuille de route du NTP

US NTP & NIEHS, 2004:

Faire évoluer la toxicologie d'une science essentiellement observationnelle basée sur des modèles *in vivo* spécifiques d'une maladie à une science prédictive intégrant un criblage à haut débit et axée sur une large prise en compte d'observations biologiques *in vitro* basées sur un mécanisme spécifique à une cible.



Carrefours de l'innovation
agronomique



En 2007, le rapport du National Research Council (NRC)

Tox21

Dans un avenir proche, tous les essais de toxicité de routine seront conduits *in vitro* sur des cellules humaines ou des lignées cellulaires et évalueront les perturbations des réponses cellulaires à partir d'une série d'essais sur les voies de toxicité

US National Academy
of Sciences
2007

TOXICITY TESTING IN THE 21ST
CENTURY: A VISION AND STRATEGY

Andersen and Krewski (2009). Toxicity Testing in the 21st Century: Bringing the Vision to Life. *Tox. Sci.*, 107, 324-330.



Carrefours de l'innovation
agronomique



19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PARIS

2009 - : Toxcast : le volet opérationnel de Tox21

- Depuis 2009, environ 10 000 substances ont été soumises à près de 70 tests robotisés incluant l'endommagement à l'ADN, l'activation des récepteurs nucléaires, les voies de réponse au stress.

Criblage de 40 plaques de 1536 puits par heure, soit environ 1 500 000 mesures / j. Les substances sont testées à 15 concentrations différentes.

- Depuis 3 ans: Test de mélanges, extraits de fruits et de légumes, développement de modèles prédictifs

- Les données sont consultables sur le site de l'EPA ([ToxCast](#); [Aggregated Computation Toxicology Resource](#)) et du NTP ([Chemical Effects in Biological Systems](#)).

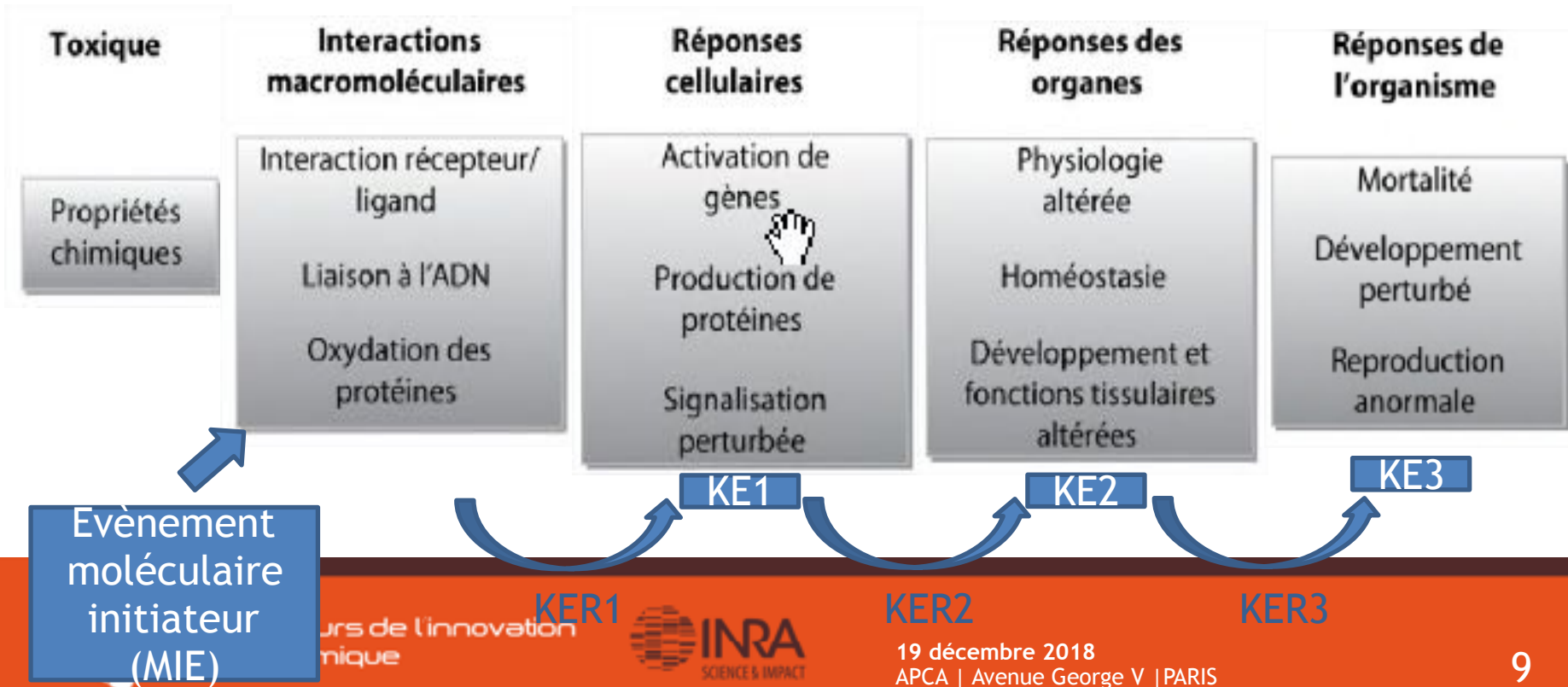


Etudes toxicologiques: présent et futur (proche)

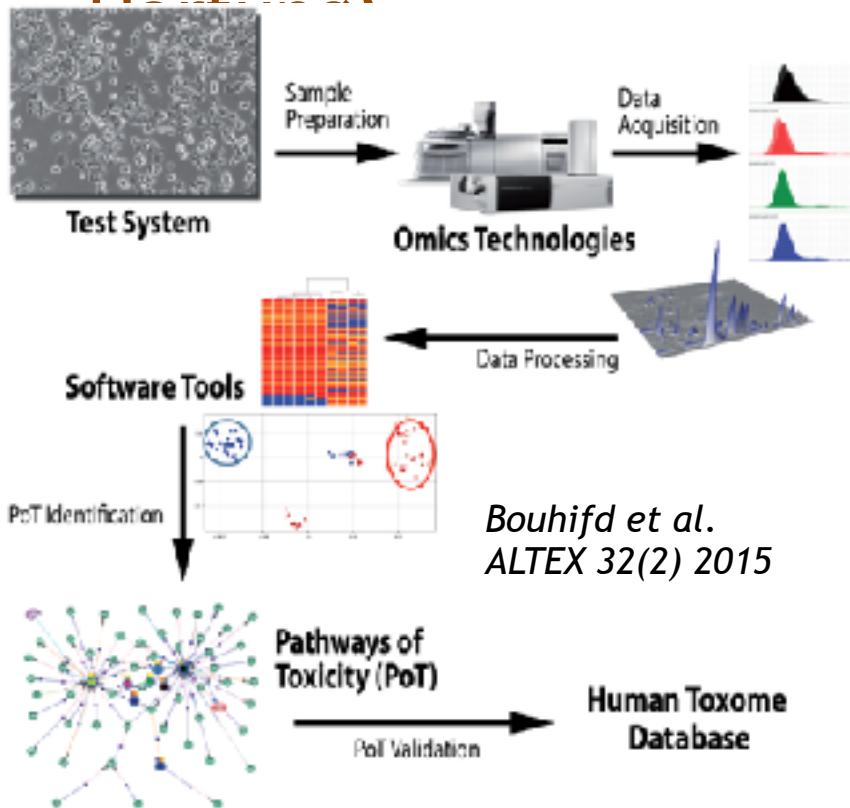


Le concept d'AOP (KE = évènement clé, KER = lien entre KE; d'après Coumoul et al., Dunod, 2017)

Niveau d'organisation biologique



2011: lancement du projet Human Toxome (T. Hartung)



Bouhifd et al.
ALTEX 32(2) 2015

Le projet « Toxome humain »

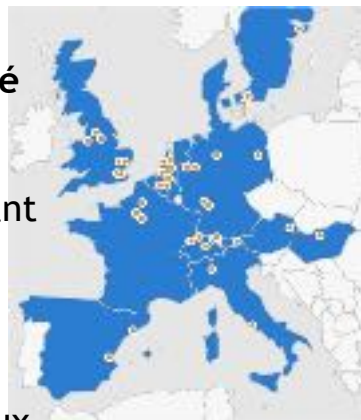
Déterminer *in vitro* toutes les voies biochimiques impliquées dans les réactions des cellules aux substances toxiques : telle est l'ambition du projet « Toxome humain », financé par le gouvernement américain. Les perturbateurs endocriniens sont les premiers sur la liste. « Nous allons d'abord étudier, sur deux lignées de cellules mammaires, la réponse aux œstrogènes, précise Thomas Hartung, de l'université Johns Hopkins, qui coordonne ce projet. Il s'agit de répertorier les gènes exprimés et les protéines produites après stimulation par l'hormone naturelle. Puis nous étudierons l'effet de plusieurs composés dont on sait qu'ils interfèrent, tel le bisphénol A. » L'idée est de faire ressortir les changements moléculaires caractéristiques d'une perturbation endocrinienne, et de s'en servir comme référence pour évaluer des milliers de molécules.

N° 476- JUIN 2013/La Recherche - 47

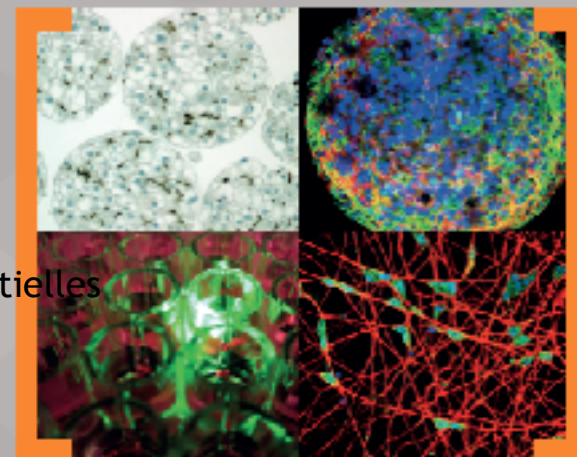
Et l'Europe ? (H2020)

Objectifs du programme EU-ToxRisk coordonné par Bob van der Water (U de Leyde):

- Mieux connaître les voies de toxicité en utilisant les études de cas
- Développer les stratégies de test pertinentes pour l'Homme et axées sur les AOP.
- Étendre les approches in silico et in vitro
- Développer les stratégies de test conformes aux besoins des industriels et aux exigences des instances réglementaires
- Privilégier le poumon, le rein et le système nerveux comme cibles potentielles de toxicité chronique, ainsi que la toxicologie de la reproduction et du développement



EU-ToxRisk:
An Integrated European
'Flagship' Programme
Driving Mechanism-Based
Toxicity Testing
and Risk Assessment
for the 21st Century



Carrefours de l'innovation
agronomique



19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PARIS

Prise en compte des nouvelles approches de caractérisation du danger par les instances d'évaluation du risque

SPECIAL ISSUE



doi: 10.2900/j.eha.2016.40500

Novel chemical hazard characterisation approaches

Emilio Benfenati¹, Elisabet Berggren², Ellen Fritsche³,
Thomas Hartung⁴, William Slikker Jr⁵, Horst Spielmann⁶,
Emanuela Testai⁷, Raymond R. Tice⁸, Manuela Tiramani⁹
and Remi Villenave¹⁰

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on Testing and Assessment (2017) No. 184

Revised Guidance Document on Developing and Assessing Adverse Outcome Pathways



Carrefours de l'innovation
agricole



19 décembre 2018
APCA | Avenue George V | PARIS

Et l'INRA ?

Positionnement sur plusieurs fronts:

- la qualité et la normalisation des systèmes cellulaires d'essais toxicologiques à haut débit ;
- l'acquisition de données métabolomiques et transcriptomiques robustes ;
- les outils de bio-informatique pour l'identification, l'annotation, la preuve de causalité ;
- la caractérisation d'une perturbation fondée sur des réseaux ;
- le lien entre les réseaux métaboliques affectés et les effets adverses ;
- les perturbations produites par des mélanges.

Des projets nationaux (ANR, ANSES, ex Fluobiome) et internationaux (H2020 ex: Goliath, Hera)

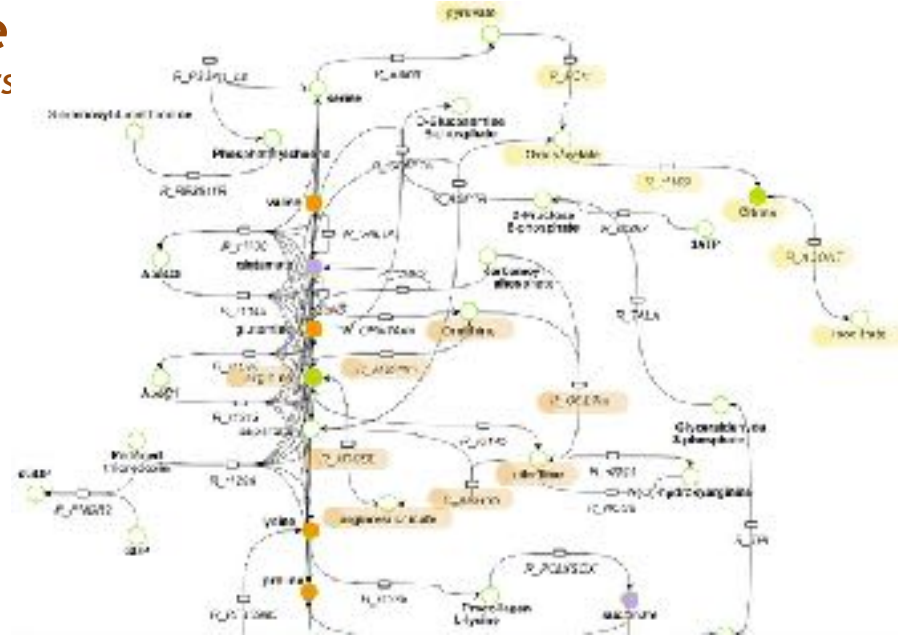
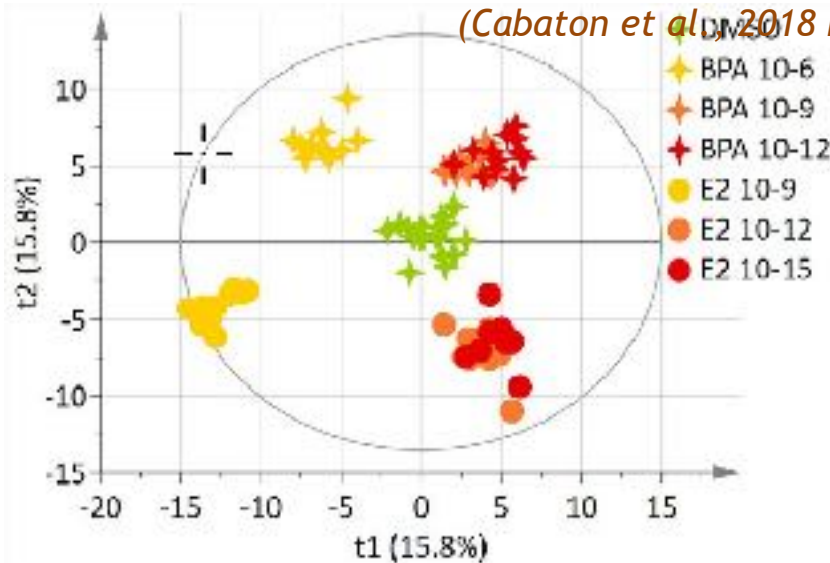
Des plateformes haut débit Metabohub, Genotoul,



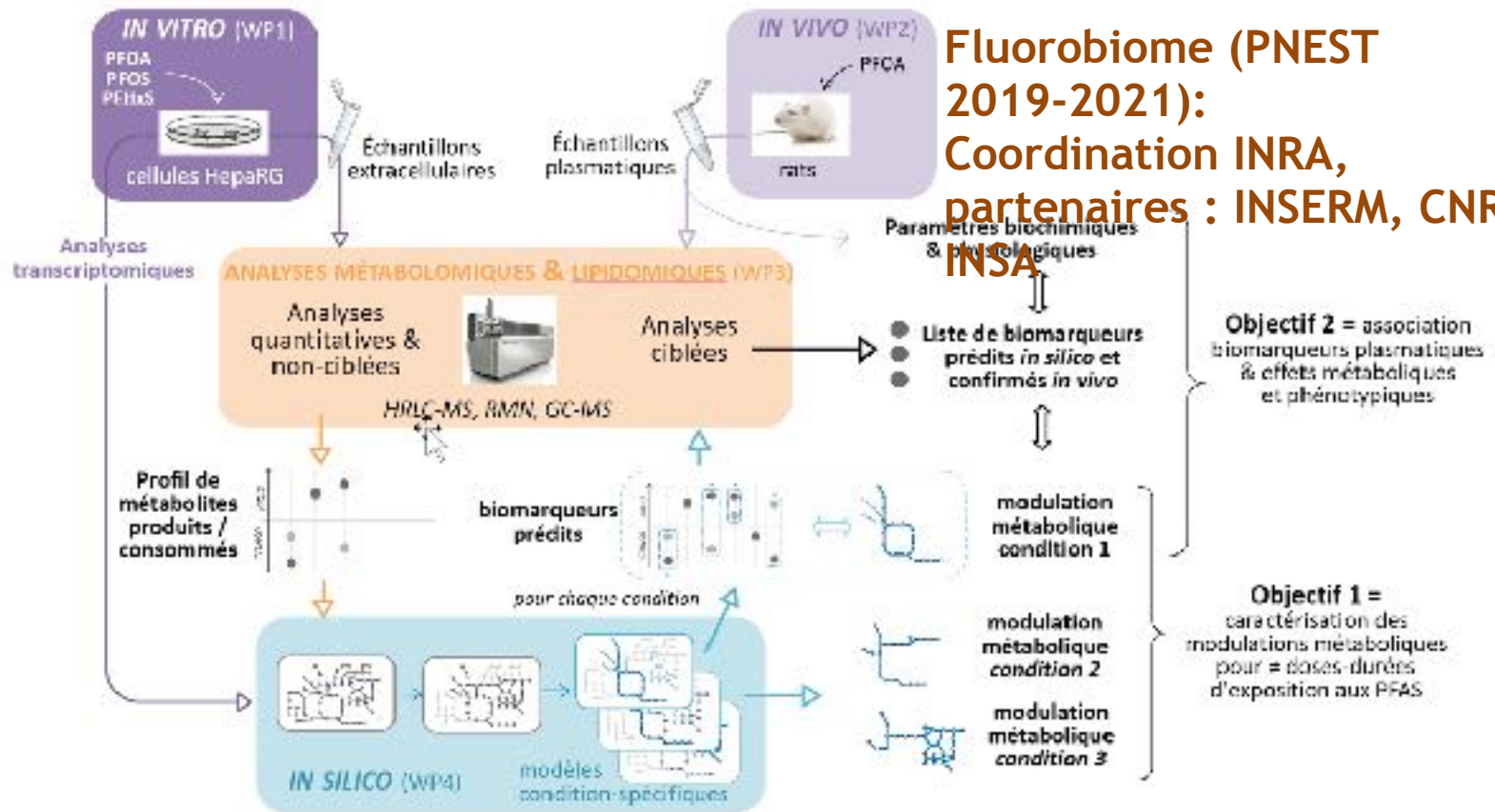
Les effets du bisphénol A : similitudes et différences avec ceux de l'estradiol:

Etude métabolomique sur une lignée hépatocytaire humaine (He

(Cabaton et al. 2018 Frontiers



Fluorobiome (PNEST 2019-2021): Coordination INRA, partenaires : INSERM, CNRS, INSA



CONCLUSIONS

- Les méthodes traditionnelles de la toxicologie ne permettent plus de répondre aux besoins de l'évaluation du risque
- Les approches haut débit, basées sur des tests in vitro, sont aujourd'hui capables, pour un nombre encore limité de substances de renseigner sur le danger qu'elles présentent et de proposer des priorités d'évaluation.
- Même si les défis sont considérables, les parties prenantes sont convaincues de la nécessité de mettre en œuvre une méthodologie tirant meilleur parti des données existantes, limitant le recours à l'expérimentation animale et ayant une valeur prédictive au moins égale à celle établie à ce jour.
- Ces orientations auront un impact sur le recours aux analyses « omiques », les recherches sur les modes d'actions et les réseaux affectés par l'exposition aux xénobiotiques, ainsi que sur les disciplines scientifiques associées aux grands jeux de données





Carrefours de l'innovation
agronomique



MERCI DE VOTRE ATTENTION

19 décembre 2018 | APCA, Avenue George V | PARIS