



AFSSA Priorities, New contaminants, new approaches

Jean François Narbonne

Pr. de Toxicologie, Université Bordeaux 1

LPTC, UMR CNRS 5472

Séminaire international Eurofins Paris 21/02/2008

AFSSA Priorities 2008

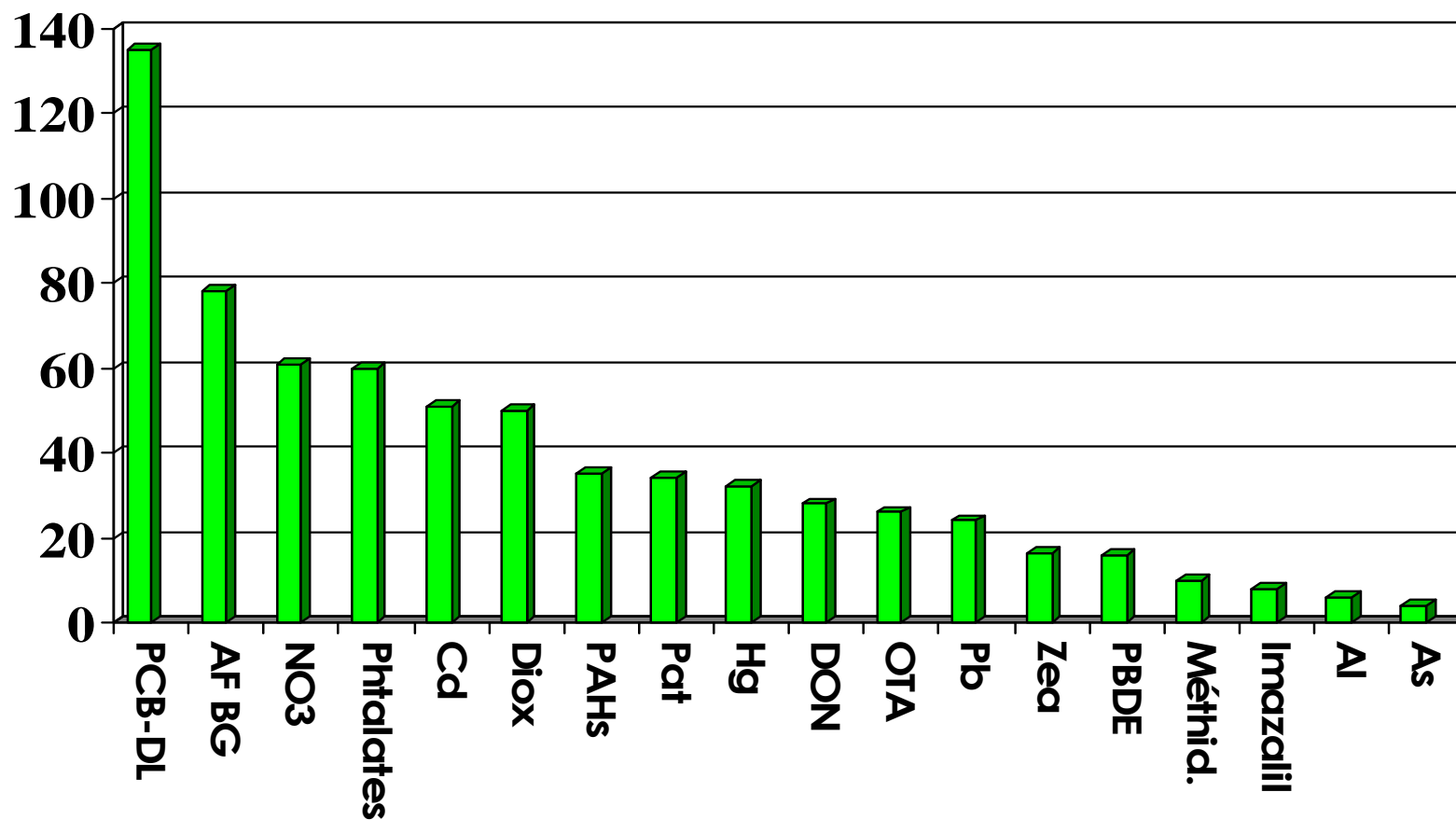
- - **Nanotechnologies**
- - **Perturbateurs endocriniens**
- - **Evaluation des PFOS**
- - **Evaluation des cocktails (migrats, pesticides, mycotoxines...)**

- - **Méthodologique d'aide à la hiérarchisation des risques chimiques**
- - **Changement climatique et émergence de risques dus aux toxines naturelles**
- - **Impact des procédés technologiques**
- - **Approches Bénéfices / Risques**

Setting Priorities

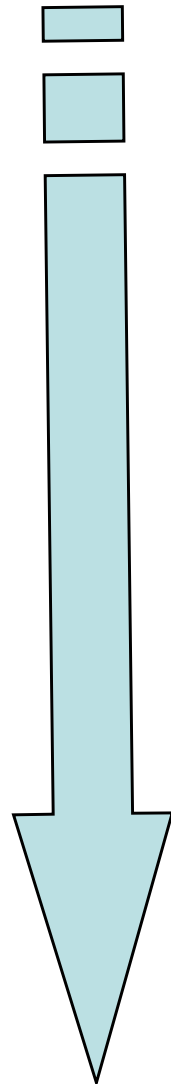
Exposition à quelques contaminants en France (% de la DJT ou DVS* pour la moyenne de la population)

% de la DJA	Conclusions
< à 0,1%	NEGLIGEABLE
entre 0,1% et 10%	ACCEPTABLE
entre 10% et 100%	A SURVEILLER
> à 100 %	DANGEREUX



GRAVITE

Echelle de toxicité



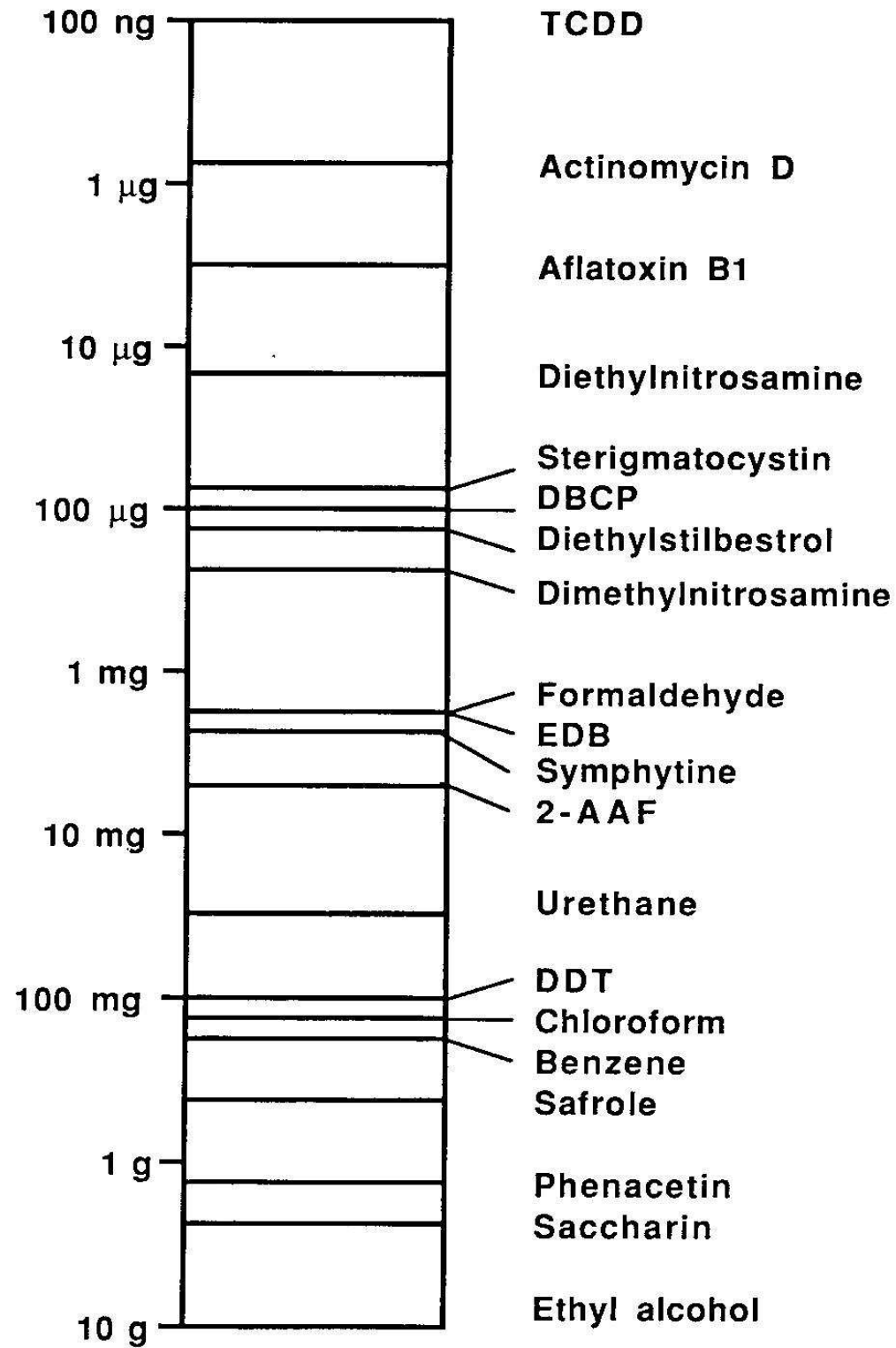
Toxicité orale	Toxicité par contact (Opérateur)	DJA (OMS)
Malathion	Imidaclopride	Malathion
Carbaryl	Malathion	Delta-methrine
Imidaclopride	Carbaryl	Carbaryl
Fipronil	Delta-methrine	Azimphos-methyl
Delta-methrine	Fipronil	Imidaclopride
Carbofuran	Carbofuran	Parathion-methyl
Azimphos-methyl	Azimphos-methyl	Aldicarbe
Parathion-methyl	Parathion-methyl	Carbofuran
Terbufos	Terbufos	Fipronil
Aldicarbe	Aldicarbe	Terbufos

Toxicité à long terme: Cancérogénicité / Mutagénicité

tableau 5 mutagénicité des amines hétérocycliques et de certains cancérigènes connus, vis-à-vis de *Salmonella typhimurium* TA 98 et TA 100

mutagènes	mutagénicité (révertants/ μ g)	
	TA 98	TA 100
IQ	433000	7000
MelQ	661000	30000
MelQx	145000	14000
4,8-DiMelQx	183000	8000
7,8-DiMelQx	163000	9900
PhIP	1800	120
Trp-P-1	39000	1700
Trp-P-2	104200	1800
Glu-P-1	49000	3200
Glu-P-2	1900	1200
Phe-P-1	41	23
Orn-P-1	56800	
A α C	300	20
MeA α C	200	120
aflatoxine B ₁	6000	28000
benzo(a)pyrène	320	660

Daily dose to give 50% of male rats tumors in a lifetime



Estimation des risques pour les cancérogènes alimentaires majeurs

Composés	QRA
PCBs	$2. 10^{-5}$
AFB1	$1-2. 10^{-5}$
DMNA	$1. 10^{-5}$
Dioxines	$5. 10^{-6}$
HAPs	$3. 10^{-6}$
OTA	$1-2. 10^{-6}$
AFM1	$0,5-1,5. 10^{-6}$

Risque total estimé: de **2000** à **10 000** cancers par an en France?

Approaches for Cocktails

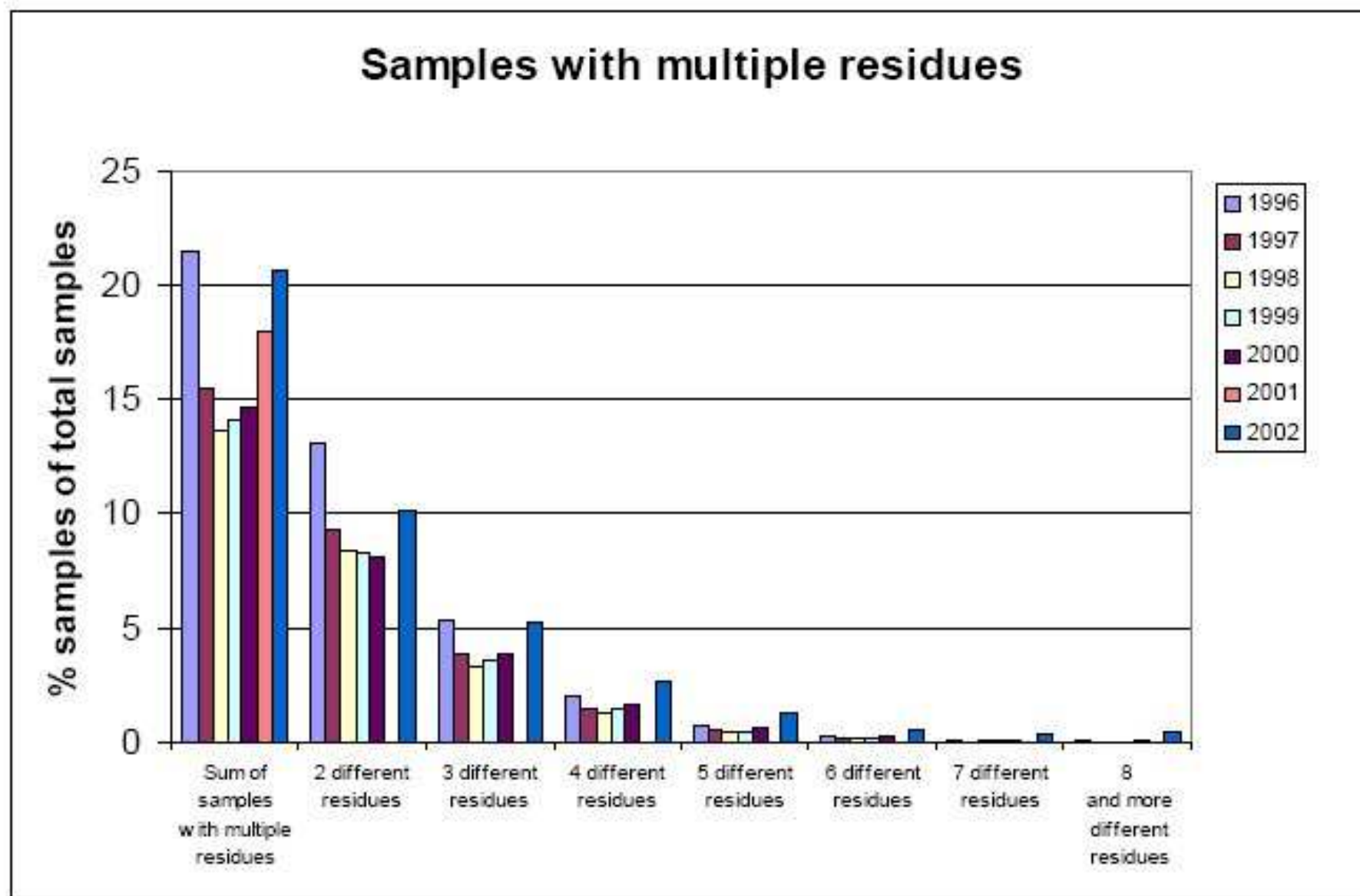


Figure 2: Samples with multiple residues - Comparison of the years 1996 - 2002, fresh (incl. frozen) fruit, vegetables and cereals only, sum of surveillance and enforcement sampling – In 2001 Italy provided only the total number of samples with multiple residues and for this reason detailed data are missing.

Estrogenomimetics present in Corn

Phytoestrogens

Genistein.....

+

Mycotoxins

Zearalenone.....

+

Pesticides

Atrazine.....

Equivalents toxiques (TEQs) attribués pour chaque congénère de PCB pour chaque mode d'action toxique connu. Il s'agit de l'activation des récepteurs Hydrocarbures Aromatiques (AhR) et Ryanodine (RyR), de la liaison à la trans thyrotine (TTR), l'inhibition des Gap Junctions de communications intercellulaires (GJIC) et des effets agonistes ou antagoniste envers le récepteur aux oestrogènes (ER et anti-ER).

PCB No.	Relative potencies					
	AhR	RyR	TTR	GJIC inh.	ER	anti-ER
18		0.174		0.971		
28			0.05	0.324	1.65E-07	0
47			0.05	1		
49		0.226		0.526		
52		0.392	0.07	0.414	1.42E-07	0
66		0.158		0.623	8.56E-08	0
70		0.223		0.534		
74				0.886	1.24E-07	0
77	0.0001	0	0	0		
95		1	0.51	0.594		
99			0.2	0.457	0	0
101		0.258	0.2	0.627		
105	0.0001		0	0.472	0	0
110		0.288	2.6	0.652		
114	0.0005			0.435		
118	0.0001		0	0.587	0	0
126	0.1	0	0	0	0	0
128			0			
132		0.272		0.567		
136		1.021	0	0.62		
138		0.114	1.76	0.495	0	4.94E-06
149		0.7		0.483		
153		0.171	0.55	0.66	0	8.50E-06
156	0.0005		0	0.587	0	0
163		0.182		0.254		
167	0.00001			0.451		
169	0.01		1.15	0		
170		0.324		0.162	0	3.12E-06
180		0.187	0.07	0.142	0	5.36E-06
187		0.268		0.169	0	6.68E-06
189	0.0001			0		



PCB-DL



PCB-DL MO



PCB-NDL(i)

BodyBurden

The Pollution in Newborns

A benchmark investigation of industrial chemicals, pollutants, and pesticides in human umbilical cord blood



ENVIRONMENTAL WORKING GROUP

JANE HOULIHAN
TIMOTHY KROPP, PH.D.
RICHARD WILES
SEAN GRAY
CHRIS CAMPBELL

JULY 14, 2005



Mercury (Hg) - tested for 1, found 1

Resistant from coal-fired power plants, mercury-containing products, and certain industrial processes. Accumulates in seafood. Harms brain development and function.



Polyaromatic hydrocarbons (PAHs) - tested for 18, found 9

Pollutants from burning gasoline and garbage. Linked to cancer. Accumulates in food chain.



Polybrominated dibenzodioxins and furans (PBDD/F) - tested for 13, found 7

Contaminants in brominated flame retardants. Pollutants and byproducts from plastic production and incineration. Accumulate in food chain. Toxic to developing endocrine (hormone) system.



Perfluorinated chemicals (PFCs) - tested for 12, found 9

Active ingredients or breakdown products of Teflon, Scotchgard, fabric and carpet protectors, food wrap coatings. Global contaminants. Accumulate in the environment and the food chain. Linked to cancer, birth defects, and more.



Polychlorinated dibenzodioxins and furans (PBDF/F) - tested for 17, found 11

Pollutants, by-products of PVC production, industrial bleaching, and incineration. Cause cancer in humans. Persist for decades in the environment. Very toxic to developing endocrine (hormone) system.



Organochlorine pesticides (OCs) - tested for 28, found 21

DDT, chlordane and other pesticides. Largely banned in the U.S. Persist for decades in the environment. Accumulate up the food chain, to man. Cause cancer and numerous reproductive effects.



Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) - tested for 46, found 33

Flame retardant in furniture foam, computers, and televisions. Accumulates in the food chain and human tissues. Adversely affects brain development and the thyroid.



Polychlorinated Naphthalenes (PCNs) - tested for 76, found 50

Wood preservatives, varnishes, machine lubricating oils, waste incineration. Common PCB contaminant. Contaminate the food chain. Cause liver and kidney damage.



Polychlorinated biphenyls (PCBs) - tested for 209, found 147

Industrial insulators and lubricants. Banned in the U.S. in 1979. Persist for decades in the environment. Accumulate up the food chain, to man. Cause cancer and nervous system problems.

Chemicals and pollutants detected in human umbilical cord blood

All Ten Babies were born in August and September 2004 In US Hospitals

Chemicals tested: 413
Chemical Found: 287

BodyBurden

The Pollution in Newborns

A benchmark investigation of industrial chemicals, pollutants, and pesticides in human umbilical cord blood

[EWG HOME](#) | [TEST RESULTS](#) | [REPORT CONTENTS](#)

INDIVIDUAL TEST RESULTS

CLICK ON ICON TO SELECT



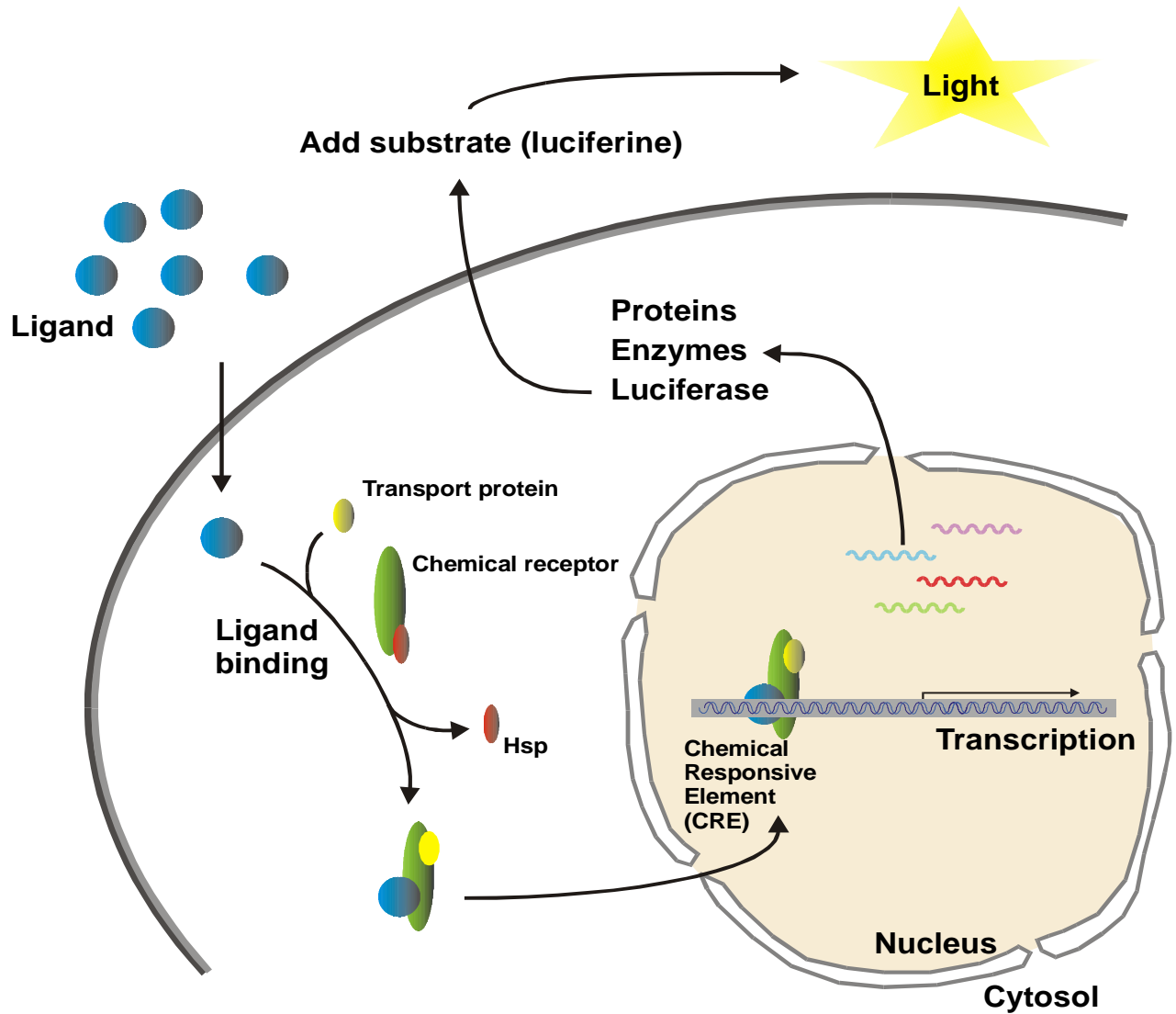
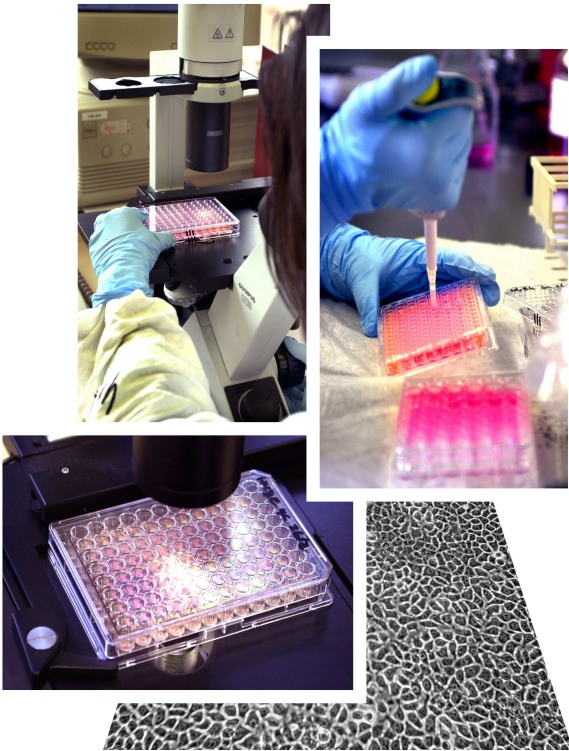
SHOW RESULTS AS



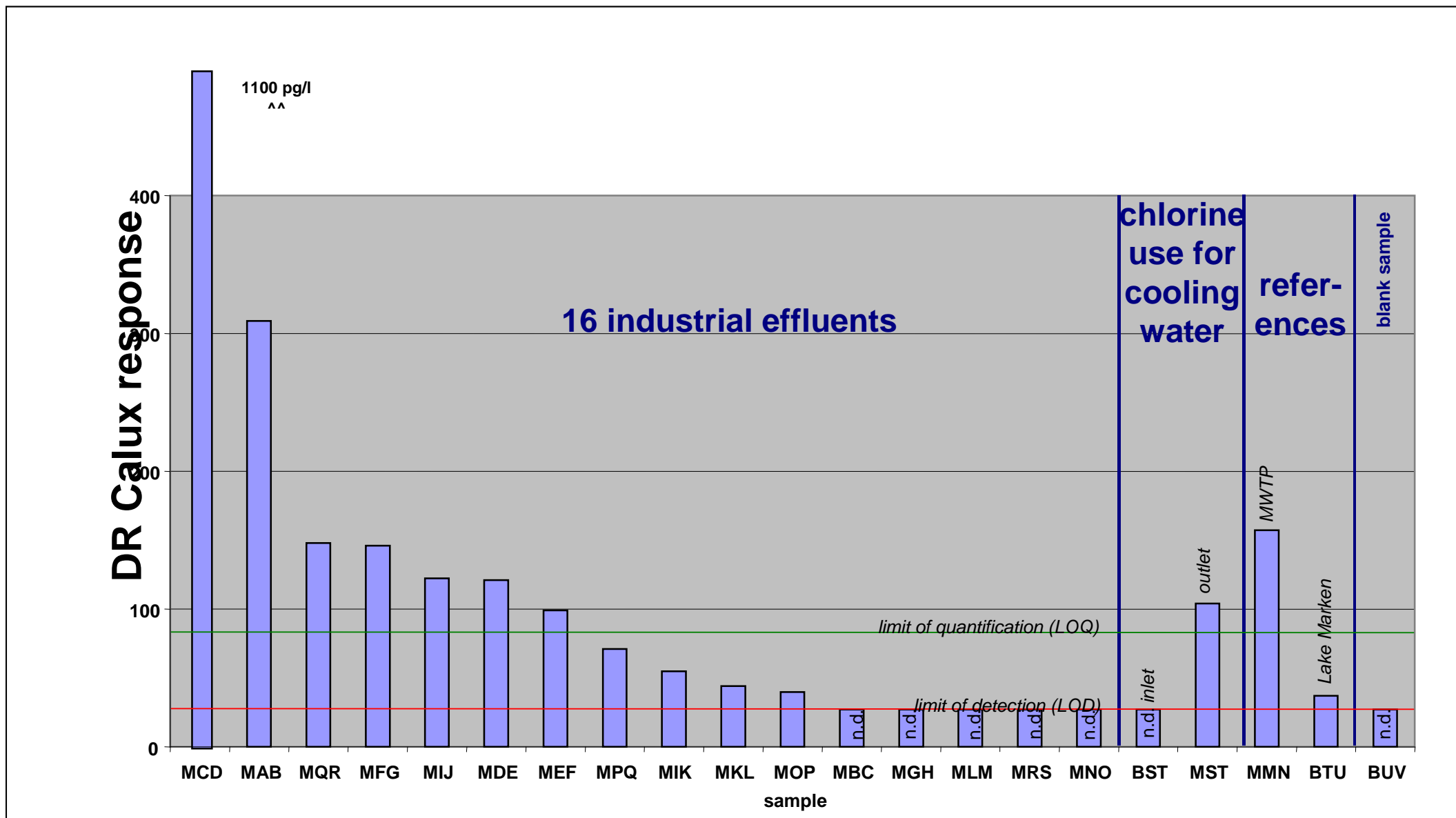
[RETURN TO EXECUTIVE SUMMARY](#)

Liver 46	Skin 226	Lungs/breathing 200	Reproductive System 263
Brain, Nervous System 217	Kidney 174	Stomach Or Intestines 275	Hormone System 211
Birth Defects / Developmental Delays 208	Cardiovascular System Or Blood 226	Immune System 177	Male Reproductive System 245
Cancer 180	Female Reproductive System 196	Hearing 187	Vision 1

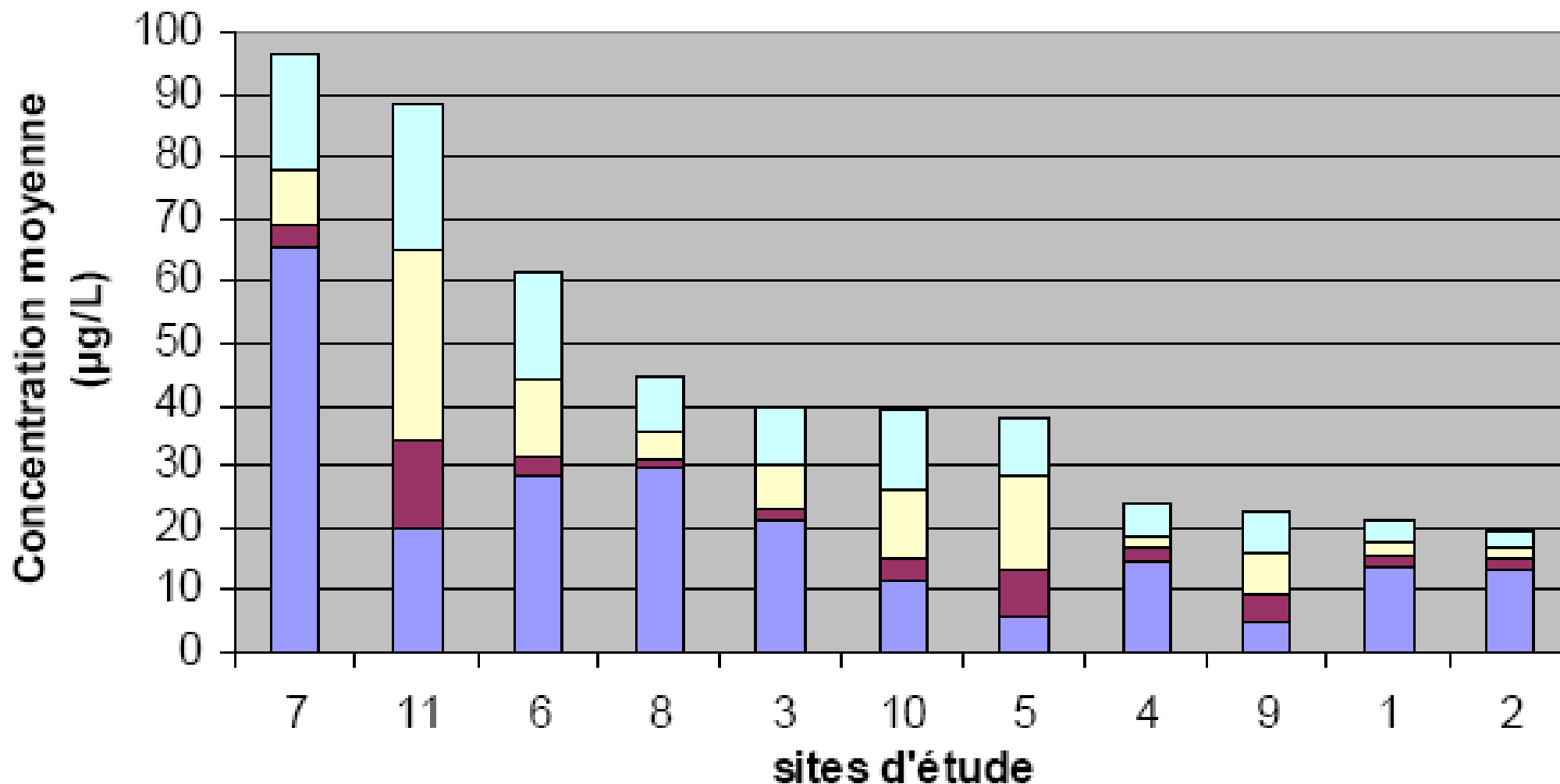
DR CALUX method to screen for AhR or ER active



OVOC: Dioxin-like activity in effluents



Répartition des différentes espèces de THM en fonction des sites d'étude



Trichlorométhane Tribromométhane Dibromochlorométhane Dichlorobromométhane

Detecting New Toxins

Phycotoxines
lipophiles

PHASE DE GESTION

BIO-ESSAI SUR SOURIS

4 jours

NON CONFORME
(2/3 et 3/3)

SUSPECT
(1/3)

CONFORME
(0/3)

**IDENTIFICATION
CHIMIQUE RAPIDE**

**TOXINES
INCONNUES**

**TOXINES
CONNUES**

**PHASE DE RECHERCHE
COURTE**

1 semaine

Bio-essai
oral souris

**BIO-ESSAIS
SUR CELLULES**

**Screening Toxico
générale / Spécifique**

Effet commun
avec toxine
connue:
TEQ

Pas
d'effet
commun

**PHASE DE RECHERCHE
INTERMEDIAIRE**

2 semaines

T.I.E.

**IDENTIFICATION
CHIMIQUE**

**STANDARDISATION
DU DOSAGE**

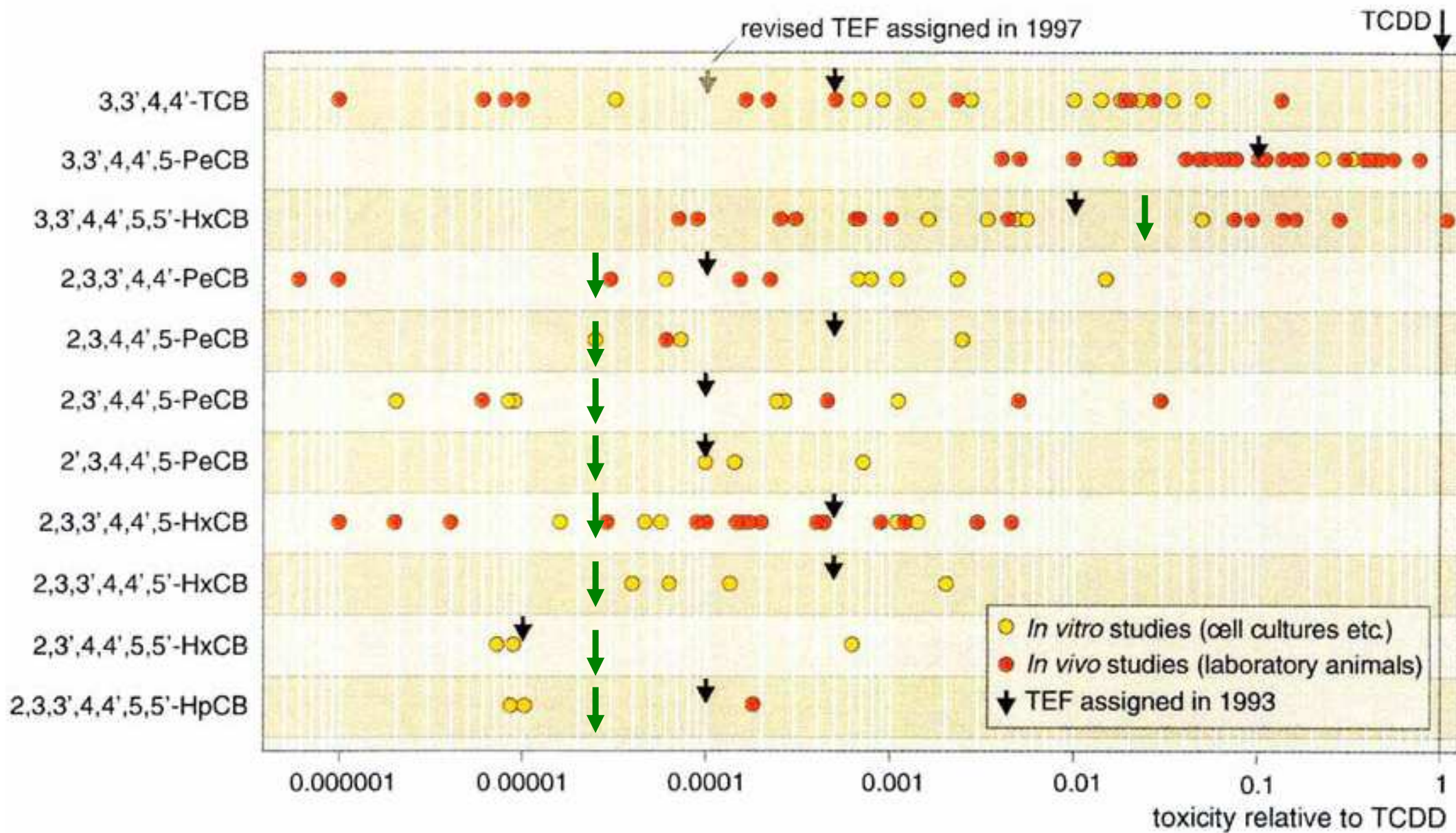
**BIO-ESSAIS
Vitro / Vivo
/omiques
Recherche mécanisme
d'action**

**PHASE DE RECHERCHE
LONGUE**

**1-3
ans**

Boite a outils pour l'évaluation des risques liés aux phycotoxines AFSSA

New Knowledge Gained From Old Pollutants



▼ TEF assigned in 2005

WHO 1998 and WHO 2005 TEF values

chlorinated dibenzo-p-dioxins

2,3,7,8-TCDD	1	1
1,2,3,7,8-PeCDD	1	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01
OCDD	0,0001	0,0003

chlorinated dibenzofurans

2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8-PeCDF	0,05	0,03
2,3,4,7,8-PeCDF	0,5	0,3
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01
1,2,3,6,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01
OCDF	0,0001	0,0003

WHO 1998 and WHO 2005 TEF values

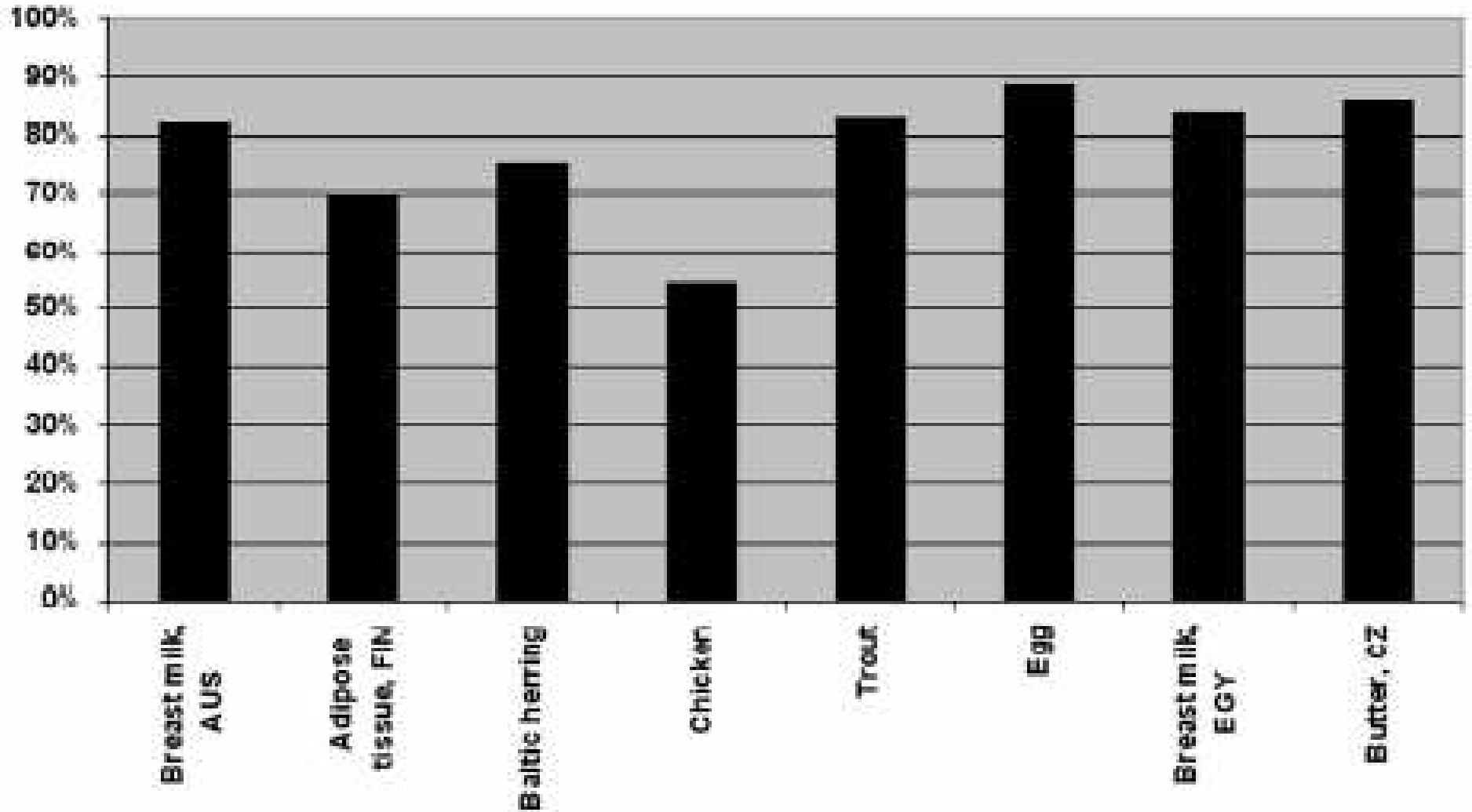
non-ortho substituted PCBs

3,3',4,4'-tetraCB (PCB 77)	0,0001	0,0001
3,4,4',5-tetraCB (PCB 81)	0,0001	0,0003
3,3',4,4',5-pentaCB (PCB 126)	0,1	0,1
3,3',4,4',5,5'-hexaCB (PCB 169)	0,01	0,03

mono-ortho substituted PCBs

2,3,3',4,4'-pentaCB (PCB 105)	0,0001	0,00003
2,3,4,4',5-pentaCB (PCB 114)	0,0005	0,00003
2,3',4,4',5-pentaCB (PCB 118)	0,0001	0,00003
2',3,4,4',5-pentaCB (PCB 123)	0,0001	0,00003
2,3,3',4,4',5-hexaCB (PCB 156)	0,0005	0,00003
2,3,3',4,4',5'-hexaCB (PCB 157)	0,0005	0,00003
2,3',4,4',5,5'-hexaCB (PCB 167)	0,00001	0,00003
2,3,3',4,4',5,5'-heptaCB (PCB 189)	0,0001	0,00003

TEQ total: WHO-2005/WHO-1997

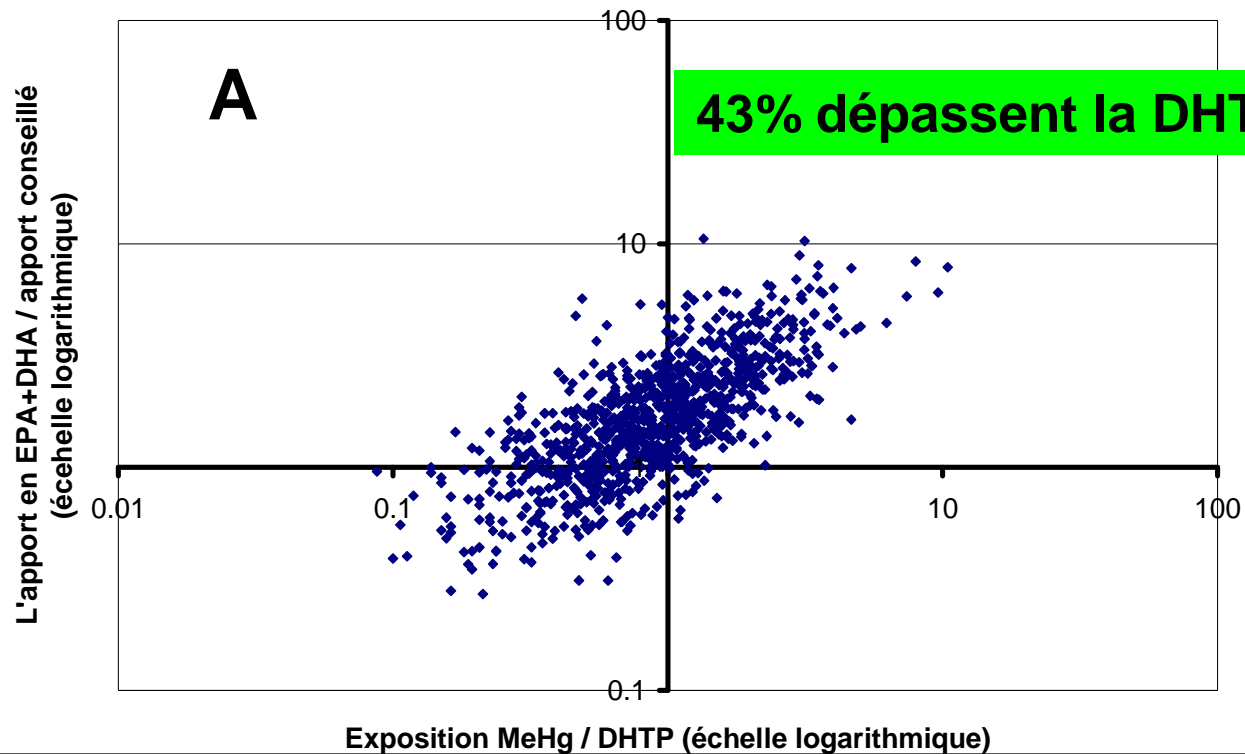


TEQ 2005: 10 to 45% lower

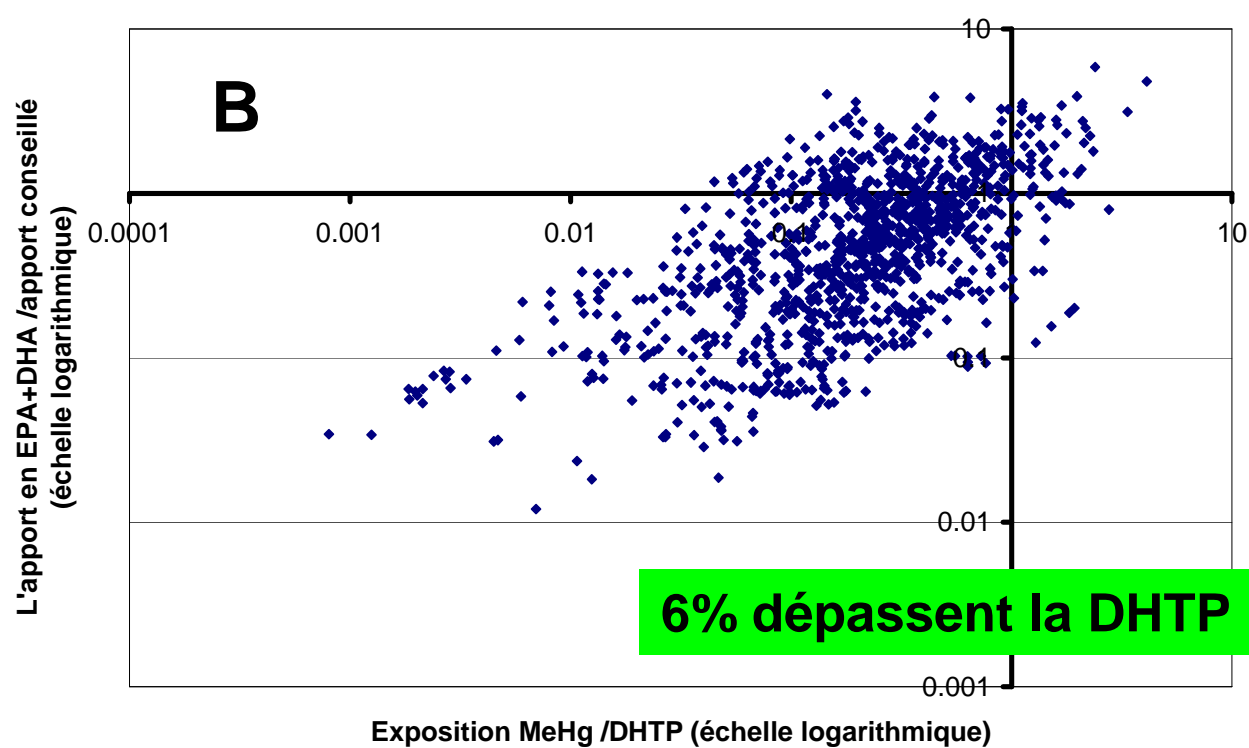
Benefits - Risks

Evaluation des bénéfices et des principaux risques chimiques identifiés, liés à la consommation de PMC

	EPA/DHA	Vit. D (ANC)	Fer (ANC)	Méthyl mercure DHTP 1,6 µg/kg	Cadmium DJT 1 µg/kg p.c./j	Dioxines et PCB-DL ^[1] DMTP = 70 pgTEQ/Kg
foetus/Enfants						
Système nerveux central	Femme enceinte : 200 à 300 mg/j Enfant : 120 à 150 mg/j			Effets neuro-comportementaux		Suspicion d'anomalies du développement, avec risque accru de cancérogénèse (sur la base de travaux chez les animaux)
Système hématopoïétique			7 à 8 mg/lj			
Croissance		5 µg/j				
Organes sexuels					PE: suspicion d'effet	
Adultes						
Système hormonal/ Reproduction						Possibles anomalies menstruelles et diminutions de la fertilité masculine ↗risque de cancer du sein Interaction avec le polymorphisme génétique du CYP1A1 Cancers masculins possibles
hématopoïèse			9 mg			
Maladies cardiovasculaires	↘ risque mortalité CV post-infarctus conso 2 à 3 fois/sem			↗faible et non significative		
Cancers	↘ risque possible (probable colon)				↗ risque cancer (tube digestif, ...)	
Sujets âgés > 75 ans						
Ostéoporose		10 à 15 µg/j				
Maladies oculaires/SNC	↘risque DMLA conso ≥ 1 fois/sem ↘ vieillissement cognitif					

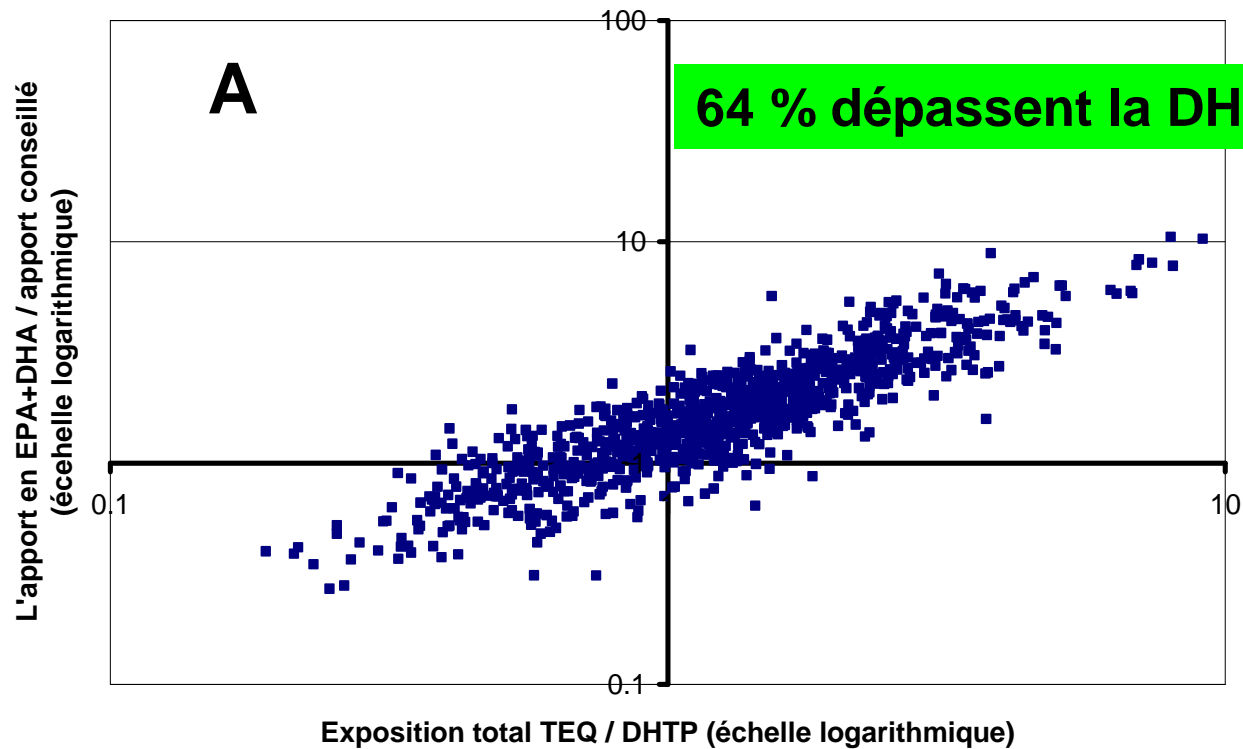


L'exposition en MeHg divisé par le DHTP ($1.6 \mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{semaine}$) en relation avec l'apport en EPA+DHA divisé par l'apport conseillé ($500 \text{ mg}/\text{jour}$)



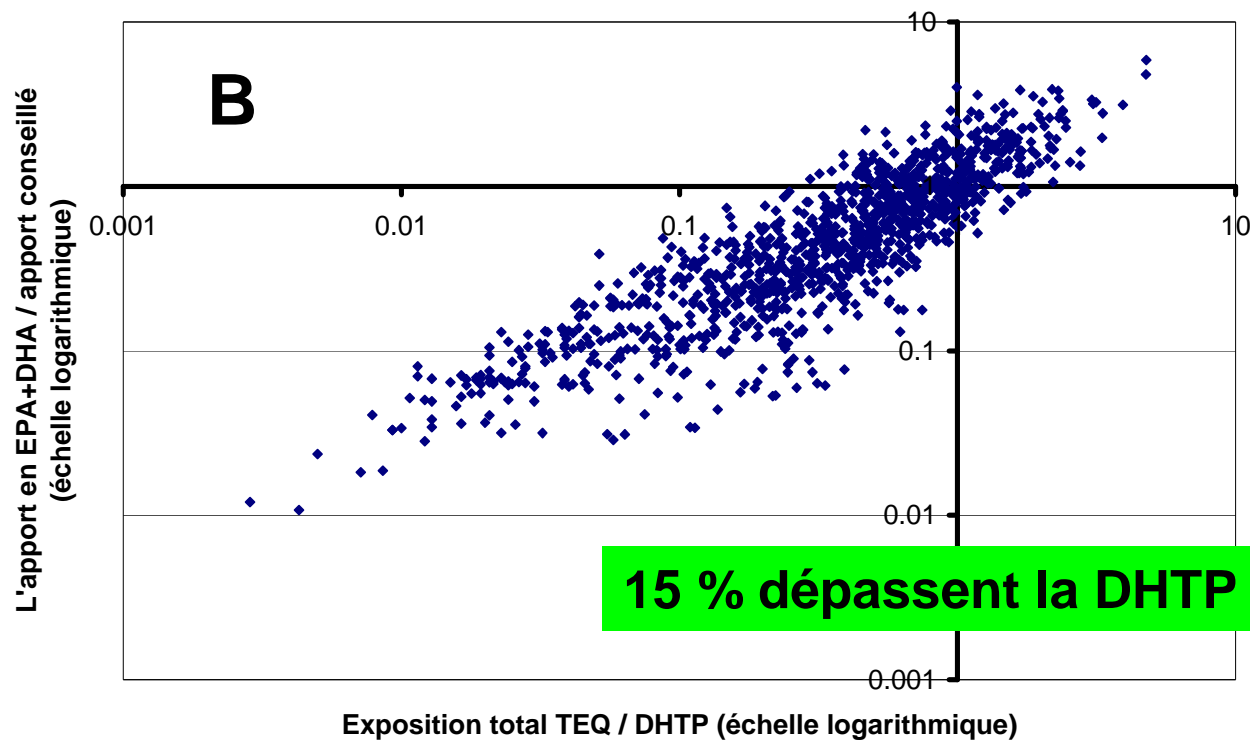
A: pour la population Calipso

B: pour les adultes consommateurs de produits de la mer de l'étude INCA



L'exposition en total TEQ divisé par le DHTP (14 pg/kg pc/semaine) en relation avec l'apport en EPA+DHA divisé par l'apport conseillé (500 mg/jour)

A: pour la population Calipso



B: pour les adultes consommateurs de produits de la mer de l'étude INCA

Résultats du scénario mesurant les impacts du passage d'une consommation de poisson moyenne à une consommation élevée (en année de vie en bonne santé)

	Dose-réponse – exponentielle $\omega 3$	Dose-réponse – log-linéaire $\omega 3$	Dose-réponse – linéaire poisson
Maladies coronariennes, mortalité	102 505	46 892	58 303
Attaques Vasculaires Cérébrales, mortalité	62 845	15 706	19 081
Attaques Vasculaires Cérébrales, morbidité	114 475	28 701	33 467
Système circulatoire, net	279 825	91 299	110 851
Système nerveux central, DHA	209 299	209 299	209 299
Système nerveux central, méthylmercure	-203 350	-203 350	-203 350
Système nerveux central, net	5 949	5 949	5 949
Total	285 774	97 248	116 800

The benefit-risk ratio.

- Benefit cancer risk ratio (BCRR)
- Benefit noncancer risk ratio (BNRR)]

$$BCRR = \frac{\sum_{i=1}^n C_{N-3,i}}{\sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K C_{k,i} CSF_k / 70 \times 10E - 5}$$

$$BNRR = \frac{\sum_{i=1}^n C_{N-3,i}}{\sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K C_{k,i} / 70 \times RfD_k}$$

$C(N-3),i$, and Ck,i are the concentrations of EPA+DHA and contaminant k , respectively (in mg/kg) from fish source i ; the CSF_k and RfD are the Cancer Slope Factor in $(mg \text{ kg}^{-1} \text{ d}^{-1})^{-1}$ and Reference Dose $[mg/(kg \text{ d})]$ for contaminant k , and 70 is the weight in kilograms of a typical adult.

Equations Bénéfice / Risque calculées pour quelques aliments vecteurs d'oméga 3

