

commission du codex alimentarius

ORGANISATION DES NATIONS UNIES
POUR L'ALIMENTATION
ET L'AGRICULTURE

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ

BUREAU CONJOINT: Via delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tél.: +39 06 57051 Téléc.: 625825-625853 FAO I Email: codex@fao.org Facsimile: +39 06 5705.4593

Point 14(b) de l'ordre du jour

CX/FAC 99/15
Novembre 1998

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES
COMITÉ DU CODEX SUR LES ADDITIFS ALIMENTAIRES ET LES CONTAMINANTS
Trente et unième session
La Haye (Pays-Bas), 22-26 mars 1999

DOCUMENT DE SYNTHÈSE SUR LA ZÉARALÉNONE

DEMANDE D'OBSERVATIONS ET DE RENSEIGNEMENTS

Les gouvernements et organisations internationales intéressées qui souhaitent formuler des observations sur le présent document de synthèse sur la zéaralénone sont invités à les faire parvenir par écrit **avant le 15 janvier 1999** à l'adresse suivante: Ms. S.P.J. Hagenstein, Service central de liaison avec le Codex des Pays-Bas, Ministère de l'agriculture, de l'aménagement de la nature et des pêches, boîte postale 20401, 2500 EK, La Haye (Pays-Bas) (télécopie: +31 70 378.6141; courrier électronique:s.p.j.hagenstein@mkg.agro.nl), et d'en adresser une copie au Secrétaire, Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome (Italie).

HISTORIQUE

1. A sa trentième session, le Comité du Codex sur les additifs alimentaires et les contaminants (CCFAC) a décidé de distribuer le document de synthèse (CX/FAC 98/18) pour observations et examen à sa trente et unième session (ALINORM 99/12, par. 86-88). On trouvera en annexe le document de synthèse préparé précédemment par la Norvège.

INTRODUCTION

2. La zéaralénone est une importante mycotoxine des régions chaudes et des zones tempérées. Elle est produite par des champignons du type *Fusarium*. On la trouve essentiellement dans le maïs, mais aussi à de plus faibles concentrations dans le riz, le blé, l'orge et le malt. On a trouvé de la zéaralénone dans la bière dans certains pays d'Afrique australe, tandis qu'en Allemagne, une enquête n'a permis d'en détecter aucune trace dans 42 échantillons (1,2).

3. Cela pourrait être dû au fait qu'en Afrique on utilise du maïs pour faire la bière mais en Europe, on emploie surtout de l'orge. De plus, cette toxine a été détectée dans des produits à base de céréales comme la farine et la bière, dans le soja et dans des produits dérivés (1, 3, 4). On signale aussi la présence de zéaralénone dans des aliments mélangés pour animaux, associée à de l'hyperoestrogénisme et à d'autres problèmes chez les porcins et les bovins dans différents pays.

4. La taxonomie de *fusarium* est complexe et toute classification difficile. En raison de cette complexité, beaucoup d'isolats ont été mal identifiés. De nombreux rapports antérieurs ont été révisés et beaucoup d'erreurs corrigées. On considère actuellement que la zéaralénone est produite par *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. cerealis*, *F. equiseti*, et *F. semitectum*. Les rapports signalant la production de cette toxine par d'autres espèces ont été mis en question (5, 6, 7).

5. Les champignons du type *Fusarium* parasitent les céréales dans les champs. La production de toxines a lieu essentiellement avant la récolte, mais parfois aussi après la récolte si cette dernière n'est pas manipulée et séchée correctement.
6. La zéaralénone est une lactone de l'acide résorcyclique dont la description chimique est la suivante: lactone de l'acide 6-(10-hydroxy-6-oxotrans-1-undecenyl)-b-résorcyclique. Chez les mammifères, le groupe ceto à C-6 est réduit à deux métabolites stéréoisomériques de la zéaralénone (isomères a et b). Ces métabolites sont également produits par les champignons, mais à de plus faibles concentrations que la zéaralénone. Un autre composé ayant une structure similaire est le zéranol, qui est utilisé comme activateur de croissance. Ce composé ne se distingue de la zéaralénone que par l'absence d'une double liaison C1-C2 (3, 4).
7. Plusieurs méthodes analytiques pour l'identification et la quantification de la zéaralénone ont été mises au point. Les premières méthodes étaient essentiellement basées sur la chromatographie sur couches minces (CCM). De nos jours, les méthodes utilisant la CLMR avec détection de la fluorescence sont très répandues, mais il existe aussi une détection aux UV et une détection électrochimique (3, 7, 8). Des tests ELISA de détermination de la zéaralénone sont également disponibles.

EVALUATION TOXICOLOGIQUE

8. La zéaralénone n'a pas été évaluée par la JECFA. Le Centre international de la recherche sur le cancer (CIRC) a évalué le pouvoir cancérigène de la zéaralénone et conclu qu'il y avait peu de preuves du caractère cancérigène de la zéaralénone chez les animaux de laboratoire et que la zéaralénone n'était pas classifiable sur la base de leurs critères d'établissement du pouvoir cancérigène chez l'homme (Groupe 3) (4). Une étude de l'US NTP sur deux ans a fait apparaître un accroissement statistiquement significatif des adénomes hépatocellulaires chez la souris femelle. En outre, un accroissement statistiquement significatif des adénomes hypophysaires et une légère augmentation non significative du point de vue statistique des carcinomes hypophysaires, ont été notés chez la souris, mais pas chez le rat. (9). Cependant, un accroissement de l'incidence des adénomes hypophysaires chez le rat serait difficile à détecter compte tenu de l'incidence naturelle élevée de la maladie dans cette espèce. Aucun effet cancérigène n'a été décelé lors d'une nouvelle étude de deux ans sur le rat (10). Par la suite, on a démontré la formation de produits d'addition à l'ADN chez la souris, mais non chez le rat, après une seule exposition à la zéaralénone (11, 12). Cela correspond bien aux résultats de l'étude biennale de l'US NTP indiquant un effet cancérigène de la zéaralénone chez la souris, mais non chez le rat. En gros, cela indique que la zéaralénone pourrait avoir un effet cancérigène différencié selon les espèces. On ne dispose d'aucun renseignement sur la formation de produits d'addition à l'ADN chez l'homme.
9. Une étude exhaustive de la présence et de la toxicité de la zéaralénone et une évaluation des risques ont été effectuées au Canada en 1987 (3). L'évaluation des risques a permis de conclure que les effets oestrogéniques et cancérigènes éventuels sont les effets critiques de la zéaralénone. En dérivant une DJT à partir de l'effet cancérigène possible au moyen d'une extrapolation mathématique linéaire, avec un niveau de risque de $1:10^{-6}$, on obtient une dose virtuellement sans danger de 0,05 μkg de poids corporel par jour. Dans une étude exposant des singes au zéranol, dont l'activité oestrogénique est supérieure à celle de la zéaralénone, on obtient un niveau sans effet hormonal de 50 μkg de poids corporel par jour. Le calcul d'une DJT à partir de cette étude, avec un facteur d'innocuité de 500 dû aux incertitudes du modèle animal, donne un niveau estimatif d'ingestion sans danger de 0,10 μkg de poids corporel par jour. Après une évaluation globale, une DJT provisoire de 0,1 μkg de poids corporel par jour a été proposée, à partir d'un niveau estimatif sans effet hormonal et d'une dose virtuellement sans danger pour ce qui est de l'effet cancérigène estimée sur la base d'un modèle présentant un niveau de risque modéré de $1:10^{-6}$.
10. Un groupe d'experts scandinaves a considéré que la DJT canadienne était encore valable, car aucune information pertinente supplémentaire *in vivo* sur le rapport dose-effet des effets hormonaux et aucune autre donnée concernant l'effet cancérigène possible de la zéaralénone n'ont été publiées (7).
11. La zéaralénone ou le zéranol, activateur de croissance similaire, ont été suspectés d'être la cause d'une épidémie de puberté précoce chez de jeunes enfants à Porto Rico (13, 14). De la zéaralénone ou des métabolites ont été détectés dans le plasma sanguin. Les auteurs ont signalé des niveaux élevés de

l'activateur de croissance zéranol dans la viande produite sur place, mais des études ultérieures de la FDA n'ont permis de détecter aucun activateur de croissance oestrogénique. Il n'a pas été exclu que des sources naturelles de composés ayant une action oestrogénique, comme les métabolites des plantes ou les mycotoxines aient pu être la cause de l'épidémie.

INGESTION ALIMENTAIRE

12. Etant donné la rapidité de biotransformation et d'excrétion de la zéaralénone, l'ingestion alimentaire par la viande et ses produits dérivés a probablement peu d'incidence. Une transmission minimale de zéaralénone dans le lait des vaches a été constatée après exposition à de faibles doses de zéaralénone (15) et il n'existe aucune preuve de la présence de zéaralénone dans le lait destiné à la consommation humaine. On ne signale pas non plus de zéaralénone dans les oeufs de production commerciale. On estime donc que les principales sources de zéaralénone sont les céréales et les produits dérivés, alors que la viande, les oeufs et le lait sont probablement plus secondaires.

13. Au Canada, l'ingestion alimentaire de zéaralénone par le maïs et les céréales à base de maïs a été estimée à 0,005 - 0,087 µg/kg de poids corporel chez les garçons de 12 à 19 ans, qui représentent le principal groupe de consommateurs. Un taux d'ingestion supplémentaire par le "pop-corn" a été estimé à 0,001 - 0,023 µg/kg de poids corporel (3). Une ingestion théorique de zéaralénone de 0,027 - 0,066 µg/kg de poids corporel a été estimée pour le lait. Ces estimations reposent sur des concentrations estimatives de zéaralénone et non sur des analyses. Plus tard des études ont démontré qu'il n'y a qu'une transmission minimale de zéaralénone au lait des vaches laitières dans des conditions d'exposition réalistes (15). Le niveau d'ingestion par des céréales autres que le maïs n'a pas été estimé.

14. L'ingestion alimentaire de zéaralénone par des céréales et des produits dérivés dans les pays scandinaves a été estimée provisoirement à 0,02 - 0,04 µg/kg de poids corporel par jour (7). Mais les données utilisées pour ces estimations sont assez anciennes et aucun calcul d'ingestion détaillé n'a été effectué.

LIMITES MAXIMALES POUR LA ZÉARALÉNONE

15. Il n'existe aucune limite maximale internationale pour la zéaralénone dans les produits alimentaires. Huit pays ont une réglementation spécifique pour la zéaralénone, allant de 30 à 1 000 µg/kg. Ces limites concernent soit des denrées alimentaires spécifiques soit l'ensemble des aliments (16). On ne signale aucun obstacle au commerce international.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

16. Les calculs d'ingestion provisoires présentés dans le rapport du Conseil des Ministres scandinaves indiquent que d'autres dispositions seront prises. On propose d'améliorer les calculs d'ingestion à partir de données contrôlées sur la présence de zéaralénone et d'estimations détaillées de l'ingestion de maïs et d'autres produits à risque.

17. Il est recommandé que le JECFA fasse une évaluation de la zéaralénone. Outre les estimations améliorées de l'ingestion, une évaluation du JECFA serait essentielle pour déterminer si d'autres mesures sont nécessaires pour réduire les risques associés à l'ingestion alimentaire de zéaralénone.

18. Le présent document de synthèse sur la zéaralénone dans les denrées alimentaires appelle les recommandations suivantes:

- a) La meilleure façon de protéger les consommateurs des effets toxiques de la zéaralénone est de réduire l'infection fongique des céréales et la production de toxines dans la mesure du possible par:
 - i) l'identification des points critiques où les champignons parasitent les céréales et fabriquent de la zéaralénone durant la production de céréales
 - ii) l'inclusion de programmes de contrôle de qualité dans la production agricole
 - iii) l'amélioration de la formation de tous ceux qui participent à la production des céréales

- iv) le soutien à la recherche de méthodes et techniques permettant d'éviter la contamination fongique dans les champs et durant l'entreposage
- b) Il est recommandé que le Codex inclut la zéaralénone dans un code d'usages visant à réduire les niveaux de certaines mycotoxines dans les céréales.

RÉFÉRENCES

1. FAO, Perspective on mycotoxins. Proceedings of the Joint FAO/WHO/UNEP Conference on Mycotoxins, Nairobi, Kenya, 1977 (Food and Nutrition Paper 13, MYC 4a) 1979, Rome
2. Taschan, H. et al., 18. Mycotoxin Workshop, Kulmbach, 1996.
3. Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M. and Watanabe, H., Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. Regulatory toxicology and pharmacology, 1987, **7**, 253 - 306
4. IARC, Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. 1993.
5. Marasas, W.F.O., Nelson, P.E. and Toussoun, T.A. Toxigenic *Fusarium* species. Identity and mycotoxicology. The Pennsylvania State University Press, University Park, Pennsylvania, USA.
6. Thrane, U. *Fusarium* species and their specific profiles of secondary metabolites. In: Chelowski (Ed). *Fusarium. Mycotoxins, taxonomy and pathogenicity*. Elsevier, Amsterdam, NL, pp 199 - 225.
7. Nordic Council of Ministers. *Fusarium toxins in cereals - a risk assessment*. (in press).
8. Betina, V. Chromatography of mycotoxins, techniques and applications. *J. Chromatography library*, Vol. 54. Elsevier, Amsterdam, NL.
9. US national toxicology program. Carcinogenesis bioassay of zearalenone (CAS No 17924-92-4) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed study). Technical report series no 235, NIH publ. No 83-1791. Research Triangle Park. NC
10. Becci, P.J., Voss, K.A., Hess, F.G., Gallo, M.A., Parent, M.A., Stevens, K.R. and Taylor, J.M. Long-term carcinogenicity and toxicity study of zearalenone in the rat. *J. Applied toxicology* 1982, **2**, 247-254.
11. Li, D., Chen, S. And randerath, K. Natural dietary ingredients (oat and alfalfa) induce covalent NA modifications (I-compounds) in rat liver and rat kidney. *Nutrition and cancer*, 1992, **17**(3) 205-216.
12. Pfhol-Leszkowick, A., Chekir-Ghedira, L. And Bacha, H. Genotoxicity of zearalenone, and oestrogenic mycotoxin: DNA-adduct formation in female mouse tissues. *Carcinogenesis*, 1995, **16**(10) pp 2315 - 2320.
13. Saenz de Rodriguez, C.A. Environmental hormone contamination in Puerto Rico. *New England J. Of medicine* 1984. **310**, 1741 - 1742.
14. Saenz de Rodriguez, C.A., Bongiovanni, A.M. and Conde de Borrego, L. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J. Of pediatrics*, 1985, **107**, 393-396.

15. Prelusky, D.B., Scott, P.M., Trenholm, H.I. and Lawrence, G.A. Minimal transmission of zearalenone to milk of dairy cows. J. Environmental science and health, Part B 25. Food contaminants and agricultural wastes, 1990, **25**, 87-103.
16. FAO.