

Maisons-Alfort, le 26 juillet 2004

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'appui scientifique et technique pour procéder à une évaluation des risques liés à la présence de chloramphénicol dans des lots de fromages

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 16 juillet 2004 par la Direction générale de l'alimentation d'une demande urgente d'appui scientifique et technique pour procéder à une évaluation des risques liés à la présence de chloramphénicol dans des lots de fromages.

Contexte

La demande concerne une évaluation de risques présentés par des lots de fromages dans lesquels des résidus de chloramphénicol ont été détectés. L'origine de la contamination est liée au procédé de production des levures utilisées dans la fabrication de ces fromages. Les investigations ont exclu une utilisation frauduleuse du chloramphénicol administré à des vaches laitières.

Le chloramphénicol

Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre principalement actif sur les bactéries gram négatif présentes dans de nombreux aliments d'origine animale. Cet antibiotique est interdit depuis 1994 en Europe comme médicament vétérinaire chez les animaux destinés à la consommation humaine. En revanche, il est utilisé en médecine humaine pour le traitement de certaines infections comme la typhoïde ou de certaines infections du système nerveux central et tractus respiratoire. En France, quelques formulations sont autorisées pour le traitement d'infections ophtalmiques.

Données toxicologiques et épidémiologiques

Le chloramphénicol a fait l'objet de nombreuses évaluations, notamment par le CIRC¹ en 1990, par le JECFA² en 1994 puis en 2003, par le RIVM³ en 2001, et par le CVMP⁴.

La génotoxicité du chloramphénicol et de ses métabolites a été évaluée par des tests *in vitro* et *in vivo*. Le chloramphénicol induit des dommages à l'ADN dans des lignées cellulaires de fibroblastes humains et d'hépatocytes de rat en culture mais n'induit pas d'effet sur les cellules de moelle osseuse humaine en culture. Il induit des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains en culture et augmente les échanges de chromatides sœurs dans ces cellules. *In vivo*, il provoque des aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse des souris

¹ CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

² JECFA : Joint Evaluation Committee on Food Additives

³ RIVM : Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute of Public Health and the Environment) des Pays-Bas

⁴ CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products (Comité européen pour les Médicaments Vétérinaires)

mais n'augmente pas la formation de micro-noyaux dans celle du rat. Trois métabolites du chloramphénicol sont mutagènes dans un test *in vitro* (JECFA)⁵.

La dose létale 50 est de 1300 à 1800 mg/kg, déterminée après injection par intraveineuse à des souris. Les essais de toxicité à long terme disponibles et de cancérogénicité n'ont été jugés appropriés pour évaluer les effets toxiques à moyen et long termes (tératogénèse, effets reprotoxiques et foetotoxiques) et cancérogènes du chloramphénicol.

Les études cliniques et épidémiologiques suggèrent que le traitement de l'homme par du chloramphénicol est associé au risque de survenue de l'anémie aplasique sans qu'une relation ait pu être établie entre la dose administrée et l'effet observé. Le taux d'anémies aplasiques chez l'homme est estimé à 1,5 cas/million/an. Seulement 15 % de ces cas seraient d'origine médicamenteuse. L'incidence chez l'homme d'anémie aplasique due au chloramphénicol utilisé comme médicament est estimée inférieure à 1/10 millions/an. Après analyse épidémiologique, l'association entre l'usage ophtalmique du chloramphénicol et l'anémie aplasique n'a pas été démontrée (JECFA)⁵.

Compte tenu des effets génotoxiques du chloramphénicol et de trois de ses métabolites et des cas observés d'anémie aplasique, le CIRC⁶ a classé dès 1990 le chloramphénicol en catégorie 2A (probablement cancérogène pour l'Homme).

En se fondant sur les données toxicologiques et épidémiologiques disponibles :

- absence d'identification de seuil d'induction des anémies aplasiques chez l'homme,
- génotoxicité du chloramphénicol et mutagénicité de ses métabolites mises en évidence dans plusieurs essais *in vitro* et *in vivo*,
- manque d'études de cancérogenèse et de toxicité à long terme adaptées,
- classement du chloramphénicol comme cancérogène probable par le CIRC,

le JECFA comme le CVMP concluent leur évaluation en indiquant qu'il n'est pas possible de fixer une dose journalière tolérable (DJT).

Dans le cadre d'un épisode de contamination de crevettes par le chloramphénicol et en se fondant sur les données toxicologiques et épidémiologiques rapportées ci-dessus, le RIVM⁷ a estimé en 2001 une dose toxicologique (vie entière) pour le chloramphénicol de 1 à 5 microgramme par kilogramme de poids corporel par jour (1-5 µg/kg p.c./j) qui correspond à une estimation d'un excès de risque de cancer rapporté à une population de 1 cas supplémentaire de cancer pour un million de personnes exposées.

Données de contamination

Selon le procédé de fabrication des fromages, les levures peuvent être incorporées dans le lait au moment de la maturation du fromage ou sur le fromage fini et pour certains fromages qui subissent un hachage du caillé avant une phase de pressage, elles peuvent être également incorporées à ce stade dans le caillé lui-même. La recherche de résidus de chloramphénicol conduit à 7 résultats positifs sur 19 :

- lorsque des levures, cultivées sur un substrat contenant du chloramphénicol, sont déposées à la surface du fromage, **les dosages réalisés n'ont pas mis en évidence de résidus de chloramphénicol** ;
- lorsque ces levures sont ajoutées dans le lait, première étape de la fabrication du fromage, une grande partie du chloramphénicol passe dans le lactosérum, et dans certains cas, des résidus de cet antibiotique peuvent être détectables dans la masse du fromage (**teneurs observées : 0,12 à 0,15 µg/kg**) ;

⁵ Chloramphenicol. WHO Food Additives Series 33.

<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je03.htm>

⁶ Chloramphenicol : Summary of data reported and evaluation. IARC, Vol 50 (1990), (p 169)

<http://www.inchem.org/documents/iarc/vol50/08-chloramphenicol.html>

⁷ Advies met betrekking tot chlooramfenicol in garnalen. Janssen P.A.H., Baars A.J. en Pieters M.N. RIVM/CSR, 20 augustus 2001.

- lorsque les levures sont intégrées dans le caillé lui-même, des résidus de chloramphénicol sont retrouvés dans tous les lots de fromage. Les dosages réalisés sur ces fromages ont mis en évidence la présence de résidus de chloramphénicol à des **teneurs de 0,06 à 0,15 µg/kg**.

Des échantillons de lactosérum issus de la fabrication de ces fromages présentent des teneurs en résidus de chloramphénicol comprises entre 0,34 et 1,355 µg/kg.

Estimation de l'exposition

En se fondant sur les données de consommation de fromage (tous fromages confondus) de l'enquête INCA 1999⁸ et en considérant une teneur maximale de 0,2 µg/kg (200 ng/kg) en résidus de chloramphénicol dans ces fromages, on obtient l'estimation de l'exposition suivante :

	Consommation moyenne (g/pers/j)	Consommation au P95 (g/pers/j)	Poids moyen (kg)	Exposition moyenne (ng/kg p.c./j)	Exposition. au P95 (ng/kg p.c./j)
Adultes (15 ans et plus)	40	110	66,7	0,12	0,33
Enfants (2-14ans)	23	77	31,5	0,15	0,49

Conclusion

L'exposition maximale estimée est de 0,49 ng/kg p.c./j pour les enfants forts consommateurs de fromage (95^{ème} percentile). Cette exposition est 2000 fois plus faible que la dose retenue par le RIVM de 1 µg /kg p.c./j correspondant à un excès de risque de un cancer pour un million de personnes exposées, seul calcul d'excès de risque dont l'Afssa a connaissance, et en soulignant qu'il s'agit d'une approche théorique.

Martin HIRSCH

⁸ Cette enquête a été réalisée par le CREDOC en 1998-99. Elle recueille toutes les prises alimentaires des individus pendant une semaine entière. Les données de consommation alimentaire ont été obtenues à partir de carnets de consommation, renseignés sur une période de 7 jours consécutifs.