



ÉCOLE SUPÉRIEURE D'AGRONOMIE DE MOSTAGANEM
DÉPARTEMENT DEUXIÈME CYCLE

2021

POLYCOPIE DE COURS DE TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE

Destiné aux étudiants de

*1^{ère} année master Agroalimentaire et contrôle
qualité ;*

*et de 5^{ème} année Sciences et technologies
agroalimentaires (Cycle 2 au niveau de ESAM)*



Dr. OULD KADDOUR Asma Souad

osouad70@yahoo.fr

Avant-propos

La toxicologie représente une spécialité qui est en pleine expansion. Bien qu'en agroalimentaire des nouveaux procédés d'amélioration de qualité sont mis à niveau pour la sécurité et la satisfaction des consommateurs.

Les toxiques révèlent sans cesse de nouveaux dangers et exigent de nouvelles stratégies de fabrication des denrées alimentaires en particulier, afin d'éviter tous les risques qui peuvent nuire à la fois la santé humaine et environnementale, vu que chaque industrie met des centaines de nouveaux produits sur le marché, venant ainsi accroître le nombre de ce qu'on peut utiliser en agroalimentaire ou autre domaine. Il est indispensable de savoir l'innocuité ou la nocivité de chaque produit ajouté, quoique les produits d'origines naturels puissent être elle-même une source d'intoxication. A cet effet, le présent document énumère en introduction les notions générales et principes propres à la toxicologie. Dans les premiers chapitres, des connaissances de base actualisées sont évoquées comme la toxicocinétique et la toxicodynamique ayant pour but, la connaissance des modes de pénétration et le devenir de chaque molécule dans l'organisme ainsi que, leurs effets et organe(s) cible(s). Cependant, la relation dose-effet doit être déterminée par des tests d'évaluation de degré de toxicité en indiquant tous les facteurs qui influent sur les différentes manifestations de toxicité, y compris les interactions entre les molécules ou leurs métabolites après biotransformation (Synergie, antagonisme compétitif ou non). La dernière partie de ce document présente quelques cas de substances de synthèse comme les additifs alimentaires, avec la précision de leurs effets ajoutés aux denrées alimentaires, la dose journalière admissible (DJA) et les effets toxiques sur l'organisme. Certains pesticides comme les insecticides et les herbicides sont évoqués dans ce document, vu leurs effets néfastes sur l'environnement et la santé du consommateur dans les cas du non-respect des concentrations recommandées, la présence de traces des résidus de ces phytosanitaires dans les aliments se manifeste par des effets cumulatifs sur la santé d'où l'importance de la définition de la Limite maximale de résidu (LMR) par le biais des tests de toxicité. D'autres toxiques d'origines naturelles, le cas des métaux lourds tels que le mercure (Hg) et le plomb (Pb) auquel l'homme peut être exposé dans son environnement naturel et professionnel sont déployés dans cette synthèse, avec l'indication de leurs modulations de ces actions toxiques et les doses hebdomadaires admissibles (DHA). Ce document mettra à la disposition des étudiants les principes clés de toxicologie alimentaire afin d'enrichir leurs connaissances académiques en matière de toxicologie.

Sommaire

Avant- propos

Introduction 01

Chapitre 1. Notion de toxicologie

1. Définitions 02

2. Toxicocinétique 05

2.1. Voie cutanée 06

2.2. Voie oculaire..... 06

2.3. Voie pulmonaire 06

2.4. Voie digestive 07

2.5. Les autres voies 08

3. Différents phases d'action d'une substance toxique 08

3.1. Phase d'exposition..... 09

3.2. Phase de toxicocinétique 10

3.3. Phase de toxicodynamique 10

4. Interprétations biochimiques des différentes phases 10

4.1. Aspects biochimiques de la phase toxicocinétique..... 10

4.1.1. Passage membranaire..... 11

4.1.2. Absorbance 12

4.1.3. Distribution des xénobiotiques 15

4.1.4. Biotransformation 16

4.1.5. Extraction..... 19

4.2. Aspects biochimiques de la phase toxicocinétique..... 21

4.3. Effet de toxicodynamique..... 22

4.4. Interaction avec les tissus cibles 23

5. Mesure des activités enzymatiques 24

Chapitre 2. Manifestation et évaluation de la toxicité

1. Différents types de toxicité	26
2. Manifestation de la toxicité	26
3. Evaluation de toxicité	27
3.1. Test de toxicité aiguë	27
3.2. Etude relative à la toxicité à des doses répétés	27
4. Paramètre en toxicologie alimentaire	28
5. Facteurs qui influent sur le degré de toxicité	29
5.1. Facteurs liés au toxique	29
5.2. Facteur liés à l'individu	31
5.3. Influence des médicaments	33
5.4. Influence de l'exposition simultanée à d'autres produits chimiques	34
6. Les facteurs extrinsèques	36
7. Interaction toxicologique	37
8. Facteurs influençant les biotransformations	38

Chapitre 3. Modulation des actions toxiques

1. Cas des additifs alimentaires	40
1.1. Principe généraux régissant l'évaluation toxicologique des additifs alimentaires	40
1.2. Antioxydants	40
1.3. Colorants	41
1.4. Effets sur la santé	42
1.5. Les édulcorants alimentaires	43
2. Cas des pesticides ou produits antiparasitaires	43
2.1. Cas des insecticides	44
2.1.1. Insecticides organochlorés	44
2.1.2. Insecticides organophosphoré	46
3. Cas des herbicides	47
3.1. Mécanisme d'action des herbicides	47
4. Danger des pesticides	47
4.1. Effet positifs des traitements technologique sur les pesticides	48
5. Cas des métaux lourds	48
6. Les principes catégories de substances toxiques	49

Sommaire

6.1. Plomb (Pb)	49
6.2. Mercure (Hg)	50
6.3. Aluminium (Al)	52
Conclusion	53
Références Bibliographiques	54

Introduction

L'organisme humain est en relation étroite avec son milieu par un ensemble d'échanges qui contribuent à maintenir un équilibre dynamique. Par exemple, la respiration permet d'absorber l'oxygène de l'air et d'y rejeter du dioxyde de carbone. Quoique nous fassions, le milieu nous influence et nous l'influons. Ce principe d'action-réaction signifie que toute action a des conséquences. Le milieu ne constitue cependant pas un tout homogène, mais plutôt un ensemble composé de nombreux éléments, comprenant les produits chimiques qui peuvent affecter la santé des organismes vivants (Diezi et Felley, 2008). Chaque année, l'industrie met des centaines de nouveaux produits sur le marché, venant ainsi accroître le nombre de ceux qu'on peut déjà utiliser. Il est important de connaître l'innocuité ou la nocivité des produits chimiques pour bien en saisir les effets sur les organismes vivants. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine : l'agriculture, l'alimentation, l'industrie pharmaceutique, l'environnement, les milieux de travail, etc (Leyral et *al.*, 2007) .

La toxicologie a pour objet l'étude des lésions morphologique et fonctionnelles produites par des agents toxiques dans des organismes vivants, l'homme en particulier. Les agents toxiques peuvent être de nature chimique ou physique, comme les radiations (nommés aussi Xénobiotique), ils sont aussi d'origine naturelles soit végétale (Mycotoxine) ou animale comme tétrodotoxine, microbienne comme toxine botulinique, ou de synthèse comme de nombreux pesticides et solvants (Derache, 1986).

Cette science envisage l'identification de l'origine de ces altérations et de même l'étude des mécanismes ; reconnaître les sites et organes cibles de la toxicité des xénobiotiques, et définir les caractéristiques des relations dose-réponse ; à permettre une évaluation du risque lié à l'exposition à une substance chimique particulière ; à prévenir, connaître et traiter les manifestations de toxicité aiguë et chronique.

Chapitre 1 : Notion de toxicologie

1. Définitions

La toxicologie est la science qui étudie les substances et leurs natures qui provoquent l'altération de fonctions organiques. On parle alors d'empoisonnement ou d'intoxication du moment où il y a introduction dans l'organisme d'une substance capable d'altérer la santé ou d'entraîner la mort. Ces intoxications peuvent être classées, dans les grandes lignes suivant l'évolution chimique et circonstances de l'intoxication. Cette intoxication est évaluée et estimée en fonction de la dose ou la concentration de la substance mise en cause « **Degré de toxicité** » (Verlag, 2002).

➤ But d'étude de toxicologie

Les tests toxicologiques sont obligatoires dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché :

- a- Quand on introduit un nouveau produit sur le marché ;
- b- Quand un produit déjà commercialisé est utilisé à d'autres fins ;
- c- Quand on ajoute un nouveau composant à l'ancienne formule ;

Les tests de toxicité sont réalisés par voies orales puisqu'il s'agit des composés ingérés. Il faut signaler qu'il n'y a pas une d'une part des substances toxiques et d'autre part substances toxiques, mais des différences dans le degré de toxicité. (Ex : Chlorure de Sodium voire même le lait) (leyral et *al.*, 2007).

➤ Domaine d'étude de la toxicologie :

Vue la grande variété des substances toxiques et leurs effets toxiques, il est bien clair que la toxicologie est un domaine vaste ; quatre domaines spécialisés sont distingués :

1-Toxicologie professionnelle exemple l'exposition à l'amiante et au plomb, les maladies professionnelles sont surtout industrielle ou agricole

2-Toxicologie clinique est principalement appliquée par les médecins qui étudient la relation entre les substances toxiques et les maladies qui leur sont associées. Elle concerne particulièrement les médicaments, produits domestiques, phytosanitaires, produit industriel des plantes toxiques et des venins d'animaux.

3- Toxicologie environnementale ou écotoxicologie : Elle s'intéresse aux effets toxiques des polluants environnementaux sur l'organisme des êtres vivants (humain et autre). Citons :

- Les polluants atmosphériques (gaz, vapeur, poussière) ;
- Chauffage, industries, agriculture, procédés industriels (Murat, 2009).

L'exemple des monoxydes de carbone, hydrocarbure, plomb. Nitrate et les pesticides qui contaminent les nappes phréatiques et eaux de boissons.

4- Toxicologie alimentaire est le domaine le plus étudié car la majorité des denrées alimentaires peuvent contenir divers types de toxiques de différentes origines :

- Substance naturelle, d'origine animale ou végétale ;
- Contaminants microbiens (champignons, bactéries.....)
- Résidus, contaminants : traces de pesticides, de produit migrant à partir d'emballages ;
- Produits formés par traitement thermique (chauffage) des aliments ;
- Additifs alimentaire, il s'agit d'une contamination volontaire (Leyral et al, 2007).

➤ **Relation dose- effet**

Relation dose-effet constitue un élément primordial pour la toxicologie, car elle représente un concept clé pour la toxicologie la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu. L'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet. Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible. Certains effets toxiques, comme la mort ou le développement d'un cancer, n'ont pas un caractère progressif: ils représentent des effets «tout ou rien». La relation dose-réponse désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique. Lorsque la dose augmente, un plus grand nombre d'individus sont affectés dans la population exposée. Les relations dose-réponse diffèrent selon les types et les souches d'organismes, les types de tissus et les populations de cellules (Diezy et al., 2008).

La figure ci-dessous indique que le seuil d'apparition de l'effet, la pente de la relation dans sa phase linéaire et le maximum de l'effet sont les valeurs importantes caractérisant la relation pour un composé donné. Cette représentation graphique exhibe l'activation des mêmes récepteurs par un composé chimique.

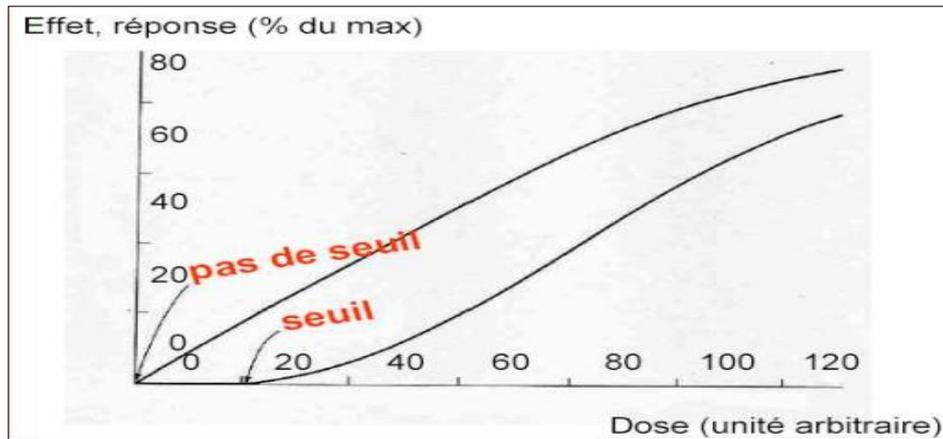


Figure 1. Exemple de relation dose-effet (Diezy et *al.*, 2008).

➤ Détermination de la dose toxique

On identifie la dose qui provoquera un effet toxique donné par l'administration des doses croissantes du toxique à des groupes d'animaux et on la détermine par interpolation de la dose qui correspond à **une réponse létale de 50%** des animaux, appelée **dose létale (DL50)** (fig. 2) (Diezy et *al.*, 2008).

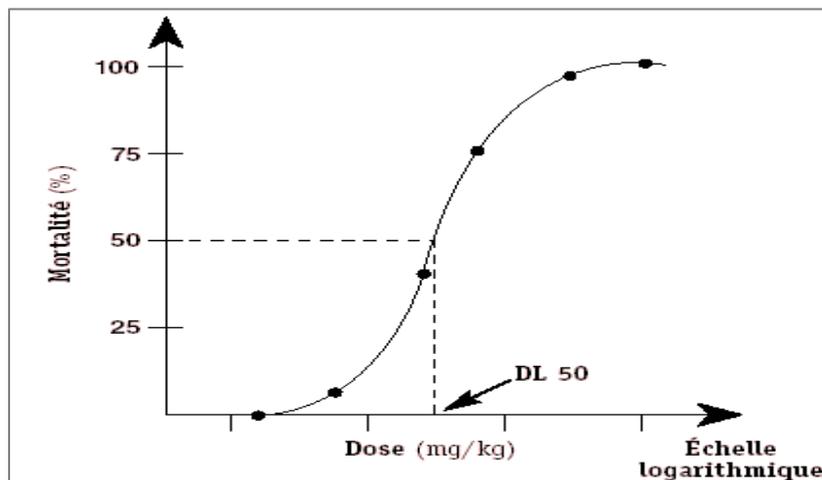


Figure 2. Dose létale 50% (Diezy et *al.*, 2008).

Plus la DL50 est faible plus le produit est jugé toxique, on retient habituellement la classification suivante :

Super toxique (< 5 mg/kg (< 7 gouttes))	< 5 mg/kg (< 7 gouttes)	Cette relation est unique pour chaque substance chimique: Toxique dose létale (mg/Kg) Chlorure de sodium 3000 Naphthalène 1760 Sulfate ferreux 1500 Aspirine 1000
Extrêmement toxique (5 à 50 mg/kg (7 gouttes à 1 cuillerée à café))	5 à 50 mg/kg (7 gouttes à 1 cuillerée à café)	
Très toxique (50 à 500 mg/kg (1 cuillerée à café à 30 g))	50 à 500 mg/kg (1 cuillerée à café à 30 g)	
Moyennement toxique (0,5 à 5 g/kg (30 g à 500 g))	0,5 à 5 g/kg (30 g à 500 g)	
Légèrement toxique (5 à 15 g/kg (500 g à 1 kg))	5 à 15 g/kg (500 g à 1 kg)	

2. Toxicocinétique

L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste. Dans ce cas, les toxiques produisent des effets au niveau de l'organisme à partir du moment où ils ont été absorbés, principalement au niveau de la peau, des yeux, par exemple les acides qui causent des brûlures chimiques graves (effet local), du tube digestif et des poumons (effet systémique) (Fig 2.) (Viau et Tardif, 2003).

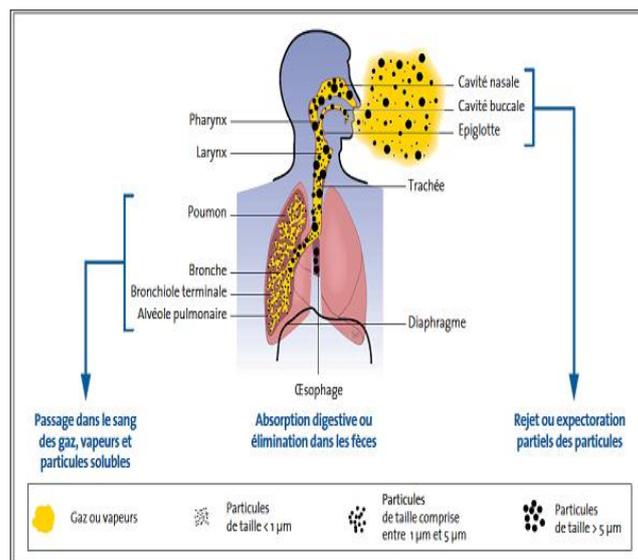


Figure 2. Différents mode de pénétration des substances toxiques (Lapointe, 2004)

2.1. Voie cutanée

La voie cutanée soit par absorption (voie percutanée) soit lésion (voie transcutanée). la première barrière rencontrée par le toxique est l'épiderme et surtout la couche cornée. L'absorption cutanée est fonction des propriétés physico-chimiques des produits (Lapointe, 2004). De petites quantités de substance polaires peuvent la traverser ; tandis que, les substances non polaires y diffusent grâce à leur liposolubilité. Le derme, barrière moins sélective, est plus facilement franchissable (Fig3.) (Lapointe, 2004).

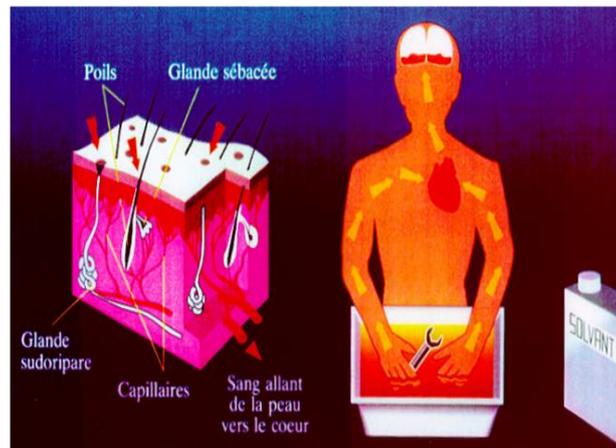


Figure 3. Pénétration de toxique par voie cutanée (Lapointe, 2004).

2.2. Voie oculaire

Elle concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif dû à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire (Lapointe, 2004).

2.3. Voie pulmonaire :

La voie pulmonaire par inhalation de substances gazeuses ou de particules volatiles. Les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils sont dotés d'un débit sanguin élevé et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses. Cette voie est impliquée pour l'entrée des toxiques (Viau et Tardif, 2003).

La figure ci-dessous indique clairement que l'absorption des particules dépend de leur taille. Les plus grosses déposent sur la muqueuse nasale, elles sont éliminées avec les sécrétions nasales ou absorbées au niveau du tractus gastro intestinal. Les particules de taille moyenne peuvent se déposer dans la trachée, les bronches ou les bronchioles, puis éliminées par la toux ou réingérées. Les petites particules peuvent diffuser à travers l'épithélium

pulmonaire et passer dans le sang, d'autant plus facilement qu'elles sont hydrosolubles et de masse molaire inférieurs à 10 000. Ex, L'absorption des gaz (mono-oxyde de carbone, oxyde d'azote, dioxyde de soufre, ozone) des vapeurs de produits volatils (benzène, solvants, vapeurs de mercure, tétrachlorure de carbone) des aérosols et des particules en suspension dans l'air (Diezi et Felley, 2008).

Certains gaz et vapeurs sont, au moins partiellement, retenus par le mucus de la muqueuse nasale (ex. formaldéhyde). La plupart des gaz et vapeurs inhalés sont résorbés au niveau pulmonaire par des mécanismes différents de ceux impliqués au niveau intestinal. Les molécules gazeuses se trouvant sous forme non ionisée et l'épithélium alvéolaire étant très fin, la diffusion de l'espace alvéolaire vers le sang est très rapide (Diezi et Felley, 2008).

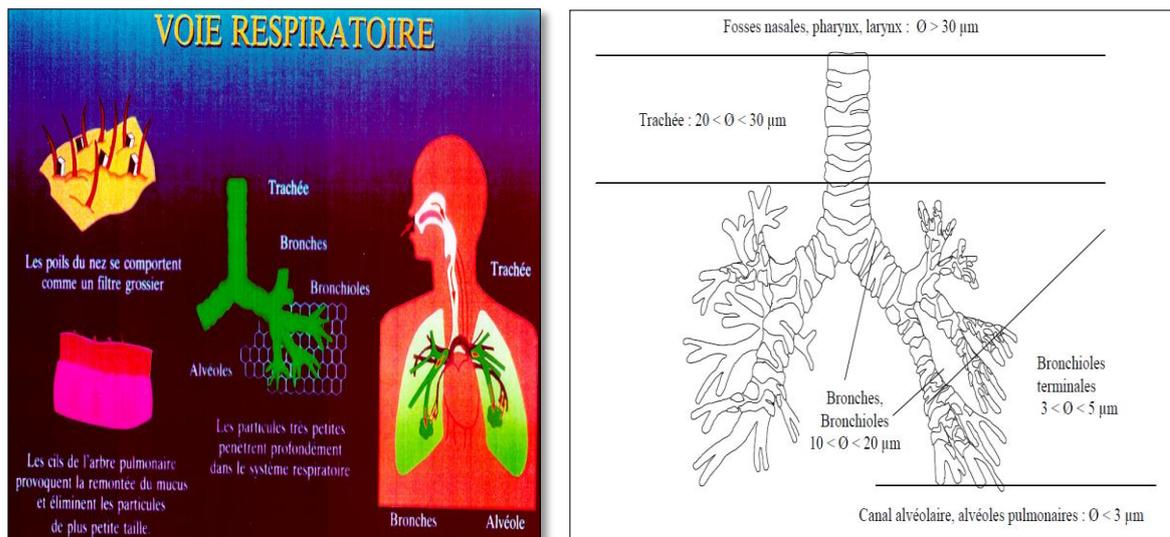


Figure 4. Pénétration des particules dans les différents étages de l'arbre respiratoire (Lapointe, 2004).

2.4. Voie digestive

Les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau, les aliments. En dehors de produits particulièrement caustiques, les effets ne se produisent qu'après absorption (Lapointe, 2004, Viau et Tardif, 2003).

Dans l'estomac les acides faibles, à l'inverse des bases faibles, sont facilement diffusibles. Dans l'intestin ce sont les bases faibles qui sont les plus facilement absorbées. D'autre part à ce niveau, des phénomènes de transport actif peuvent intervenir pour certains toxiques (thallium, plomb). Le toxique passe par le foie qui est alors le principal organe d'inactivation et de transformation mais aussi le principal organe cible. Une particularité de l'absorption digestive est le métabolisme de premier passage : la substance toxique, absorbée

au niveau du tube digestif, passe par le foie, atteint le cœur et après passage pulmonaire se distribue dans l'ensemble de l'organisme. Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, la substance toxique rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs. C'est le métabolisme de premier passage (**First pastmetabolism**) (Fig 4.) (Lapointe, 2004).

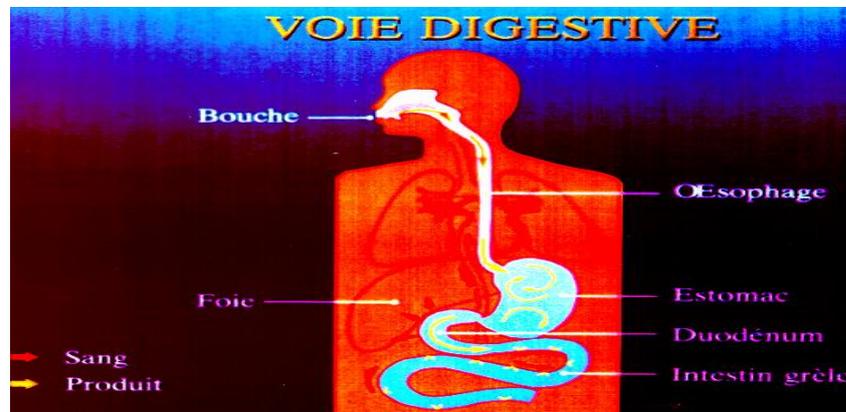


Figure 5. Pénétration du toxique par voie digestive (Lapointe, 2004).

2.5. Les autres voies

Il existe d'autres voies d'entrée, appelées parentérales, d'une importance généralement moindre et propres à certains milieux de travail, par exemple les injections accidentelles d'un médicament et les piqûres d'aiguilles en milieu hospitalier.

3. Différentes phases d'action d'une substance toxique

Dès lors qu'un organisme humain est exposé à un produit toxique, différentes phases se succèdent. Elles vont varier selon les types de toxiques :

Les toxiques produisent des effets au niveau de l'organisme humain à partir du moment où ils ont été absorbés, principalement au niveau de la peau, du tube digestif et des poumons. Les effets toxiques qui résultent d'interactions biochimiques entre la molécule toxique et des structures de l'organisme, varient selon les produits, l'organe cible, les mécanismes d'action, les facteurs liés à l'individu et les interactions chimiques (Fig. 6) (Verlag, 2002 ; Derache, 1986) .

Les effets des produits toxiques sur l'organisme sont liés à leur concentration dans les organes cibles qui dépend de :

- a) Dose administrée lors de l'exposition

b) Différentes étapes que son absorption, distribution, fixation et excrétion.

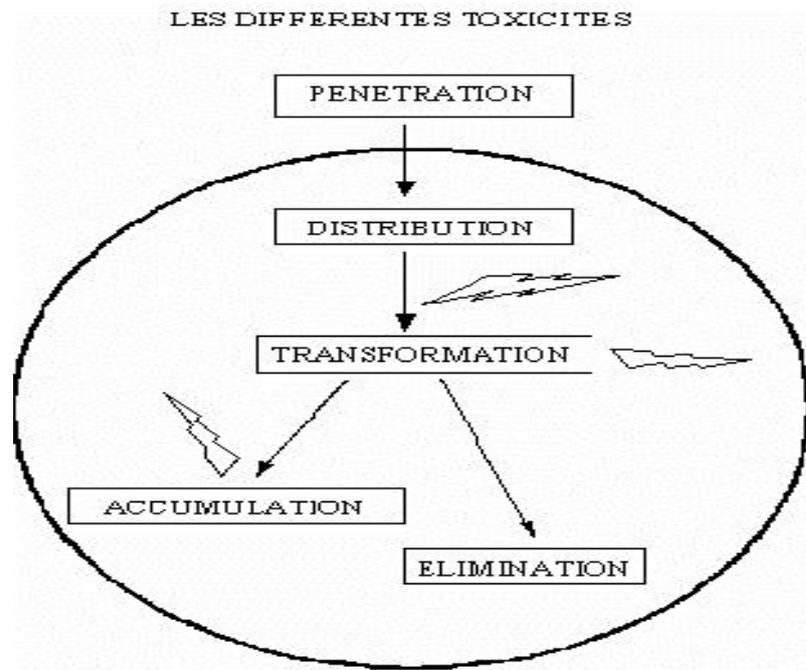


Figure 6. Différentes phases d'action d'une substance toxique.

3.1. Phase d'exposition:

Mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption, cette phase regroupe tous les facteurs qui vont déterminer les concentrations nécessaires du toxique pour lesquelles l'organe-cible (tissus, molécules) sera effectivement en contact avec la substance toxique. Ces facteurs sont les suivants :

a) Hygiène et la sécurité sur les lieux de travail:

L'industrie agro-alimentaire n'échappe pas à ce problème, puisqu'elle est amenée à manipuler des substances potentiellement toxiques. Il s'agit ici des problèmes posés par la qualité des conteneurs de substances toxiques, de leur facilité et de leur sûreté d'emploi, de leur étiquetage et surtout de la compétence du personnel habilité à manipuler ces produits toxiques.

b) pH :

L'importance du risque lié à la phase d'exposition (rendement) dépend aussi d'un certain nombre de facteurs physiques: le pH, donc le degré d'ionisation sera un facteur capital en matière d'absorption; puisque les membranes biologiques sont relativement lipophiles, le

degré de lipophile du toxique aura une grande importance dans la traversée de ces membranes.

c) Les habitudes alimentaires:

Elles sont importantes à considérer; en effet, ces habitudes alimentaires sont différentes d'un individu à un autre.

d) Autres facteurs :

Le temps au bout duquel l'équilibre entre un organisme et son environnement sera atteint, dépend, outre de la lipophile, de sa concentration dans l'environnement, de la surface des échanges et du volume total de l'organisme, y compris l'importance de la masse grasse de cet organisme.

3.2. Phase toxicocinétique

Elle commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intérieur. La nature et l'intensité des effets d'un Xénobiotique sur un organisme sont en relation avec la concentration du produit actif au niveau des organes cibles. Celle-ci dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). La fraction de substance qui passe de la phase d'exposition à la phase toxicocinétique détermine sa disponibilité chimique.

3.3. Phase toxicodynamique (Interaction avec le tissu cible)

La fraction de substance qui passe de la phase toxicocinétique à la phase toxicodynamique détermine la disponibilité biologique ou bio disponibilité. C'est à l'issue de la phase toxicodynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.

4. Interprétations biochimiques des différentes phases :

4.1. Aspects biochimiques de la phase toxicocinétique

L'intensité des effets toxiques exercés par des toxiques est liée à la concentration de l'espèce toxique dans le tissu ou l'organe cible. Dans bien des cas, la durée au cours de laquelle ces effets se manifestent dépend de la période pendant laquelle l'espèce toxique est en contact avec ce tissu ou cet organe. Par ailleurs, de nombreux exemples montrent que l'administration d'une dose identique de deux substances ayant le même potentiel toxique ne

se traduit pas nécessairement par des concentrations équivalentes de chacune d'elles au point d'action. Or, ce phénomène est souvent dû au métabolisme respectif des deux substances qui peut être différent (Diezi et Felley, 2008).

C'est le métabolisme qui détermine le devenir d'une substance dans l'organisme, parce qu'il est le résultat des processus d'absorption, de distribution et d'élimination (biotransformation et excrétion) qui gouvernent son cheminement dans les divers compartiments du corps humain. Par conséquent, le métabolisme joue un rôle clé dans la détermination de la concentration et de la toxicité des espèces toxiques aux endroits cibles. La toxicocinétique peut être définie comme l'étude des mouvements dynamiques des toxiques durant leur passage dans le corps humain. En d'autres mots, la toxicocinétique renseigne sur la façon avec laquelle l'organisme agit sur une substance par l'intermédiaire des processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion (Viau et Tardif, 2003).

4.1.1. Passage transmembranaire

Ces processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion impliquent le passage de substances à travers des membranes biologiques. Ce passage fait appel à divers mécanismes (Fig 6) :

a) diffusion passive : est le mécanisme par lequel les molécules lipophiles et neutres (non chargées) traversent la membrane cellulaire.

Le transfert se fait en fonction du gradient de concentration, c'est-à-dire du milieu le plus concentré vers le moins concentré et n'implique pas de dépense d'énergie. Les principaux facteurs pouvant influencer la diffusion passive des molécules sont :

- leur caractère liposoluble ;
- leur degré d'ionisation ;
- leur taille et la concentration des molécules ;
- la surface d'échange (digestif, respiratoire ou cutanée).

Par ce type de diffusion passive que l'accumulation de toxique à lieu le long de la chaîne alimentaire, seul les molécules non chargées et peut polaire passent facilement à travers les membranes (Verlag, 2002).

b) Diffusion facilitée :

Ce mécanisme ressemble à la diffusion passive à l'exception qu'elle implique la participation de transporteurs macromoléculaires de nature protéique incrustés dans la membrane cellulaire et qui font en sorte que le taux de transfert est plus rapide que dans la diffusion simple. Vu le nombre limité de transporteurs, ce mécanisme est sujet à saturation et au phénomène de compétition entre les substances (Diezy et Felley, 2008 ; Verlag, 2002).

c) Filtration

La filtration est le mécanisme utilisé par des molécules petites, hydrosolubles et chargées électriquement (ionisées). Le transfert se fait à travers des pores ou des canaux aqueux situés dans la membrane cellulaire ; il est sous l'influence du gradient de pression osmotique et hydrostatique. Le flux de l'eau à travers des pores membranaire peut produire le passage de toxique, le diamètre des pores est environ de 4nm de diamètre, seul les xénobiotiques hydrosolubles de masse moléculaires de 100 à 200 Da qui peuvent passer (Verlag, 2002).

d) Transport active

Le transport actif est un mécanisme requérant la participation de transporteur spécialisé (protéines) et une dépense d'énergie; il permet un transfert contre un gradient de concentration. Il est donc saturable et assujetti au phénomène de compétition. L'endocytose (phagocytose pour les solides, pinocytose pour les liquides) est une forme spécialisée de transport limitée aux grosses molécules ou particules insolubles (Verlag, 2002).

Ce mécanisme implique un processus d'invagination de la membrane cellulaire et la formation de vésicules. Plusieurs cellules participant aux défenses de l'organisme (macrophages, leucocytes) l'utilisent (Verlag, 2002).

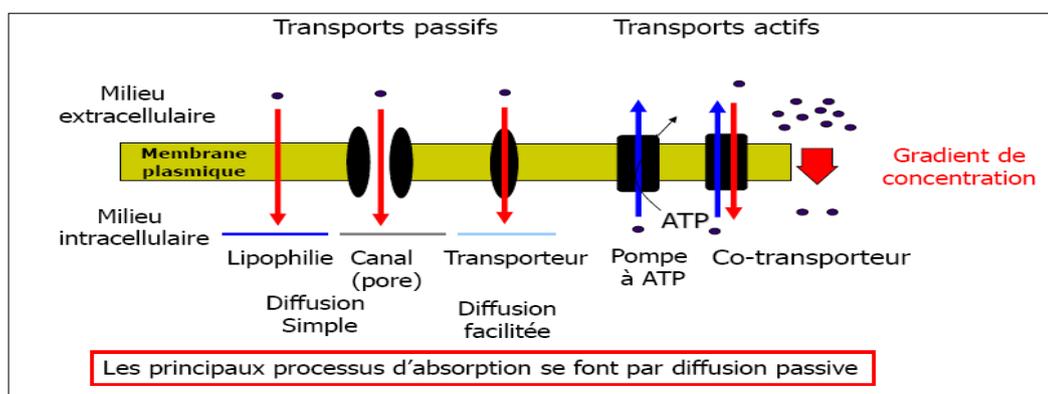


Figure 7. Différents types de transports membranaires (Verlag, 2002).

4.1.2. Absorption

La plupart des toxiques exercent leur toxicité après avoir pénétré l'organisme. L'absorption est le processus par lequel les toxiques atteignent la circulation sanguine après avoir traversé des membranes ou barrières biologiques. Les principales voies de pénétration des toxiques présents dans l'environnement sont le poumon, la peau et le tractus gastro-intestinal.

a) Poumon

L'appareil respiratoire est la porte d'entrée privilégiée des toxiques qui existent sous forme de gaz, de vapeurs ou de fines particules solides ou liquides. Trois facteurs contribuent à favoriser l'absorption des substances par le poumon : l'important volume d'air auquel un adulte est exposé quotidiennement (10 000 à 20 000 L), la très grande surface de la région alvéolaire (~80 m²) et l'extrême minceur de la paroi alvéolaire (~1 µm).

La solubilité d'un toxique détermine le point d'absorption et la quantité absorbée dans l'appareil respiratoire. Certains contaminants hydrosolubles (SO₂, acétone) peuvent se dissoudre dans la phase aqueuse du mucus tapissant la muqueuse nasale - où ils pourront être absorbés par diffusion passive - avant même d'atteindre la région alvéolaire. D'autres, comme le formaldéhyde, réagissent avec des composants du mucus pour former des complexes. Les contaminants liposolubles (solvants) traversent la paroi alvéolaire par diffusion passive et se dissolvent dans le sang. La ventilation alvéolaire (fréquence respiratoire, volume de l'inspiration) joue un rôle important dans les quantités absorbées de substances très solubles dans le sang (styrène, xylène). L'absorption pulmonaire des substances peu solubles (1, 1, 1-trichloroéthane, cyclohexane), tout en étant peu sensible aux modifications de la ventilation alvéolaire, peut être significativement accrue à la suite d'une augmentation de la perfusion sanguine des poumons résultant d'une activité musculaire intense.

L'absorption des particules liquides ou solides, sous forme d'aérosols, est fonction de leur forme, taille et diamètre, ces facteurs jouant un rôle prépondérant sur la localisation de leur dépôt dans l'appareil respiratoire. Les grosses particules se déposent principalement dans la région du naso-pharynx d'où elles seront éventuellement éliminées par la toux, l'éternuement ou le mouchage. Les particules insolubles de taille moyenne (entre 1 et 5 µm) se déposent dans la région trachéobronchique et peuvent être vidangées par l'action de l'appareil muco-ciliaire. Celles qui sont captées par le mucus peuvent être repoussées par l'action des cils vibratiles vers le pharynx et dégluties. Les petites particules (entre 0,1 et 1 µm) se retrouvent dans la région alvéolaire où elles pourront être phagocytées par des macrophages ou

transportées dans le système lymphatique pulmonaire après diffusion à travers la paroi alvéolaire.

b) Peau

La peau est une barrière efficace, relativement imperméable aux contaminants de l'environnement. Elle est formée de deux éléments principaux : l'épiderme et le derme. Le premier comprend plusieurs couches de cellules dont une couche externe, formée de cellules mortes kératinisées, et la couche cornée ou stratum corneum (10 µm) dont l'épaisseur varie considérablement d'une région anatomique à l'autre. Certaines substances peuvent traverser l'épiderme par diffusion passive. Le derme, plus facilement franchissable, est formé principalement de tissu conjonctif et de tissu adipeux ; il renferme des capillaires, des terminaisons nerveuses, des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux. Les contaminants liposolubles (insecticides organophosphorés, solvants) traversent bien la peau. Le passage est facilité par la vasodilatation cutanée, le degré d'hydratation de la peau, la présence de lésions mécaniques ou l'irritation de l'épiderme.

c) Tractus gastro-intestinal

Le système digestif est une porte d'entrée importante pour certains toxiques. Deux caractéristiques anatomiques contribuent à favoriser le passage à ce niveau : une surface de contact très grande (»200 fois la surface corporelle) et la minceur de la muqueuse. L'absorption peut se faire tout le long du tractus (estomac et intestin), principalement par diffusion passive, et dépend surtout du degré d'ionisation des molécules, lequel est fonction du pKa des substances et du pH du contenu des différentes régions. Les molécules non ionisées (neutres) ayant un caractère acide faible sont absorbées dans l'estomac (pH : 1-3) alors que les bases faibles sont plutôt absorbées par le petit intestin (pH : 5-8). Cependant, le petit intestin, en raison de sa très grande surface, est une région dans laquelle l'absorption d'acides faibles est parfois importante. Certains toxiques font appel à des mécanismes spécialisés pour traverser la muqueuse gastro-intestinale : transport actif (plomb, manganèse), pinocytose (colorants, endotoxines bactériennes). Après avoir traversé la muqueuse gastro-intestinale, les toxiques passent par le foie avant d'atteindre la grande circulation sanguine. Ce passage peut donner lieu à un phénomène appelé effet de premier passage hépatique au cours

duquel une fraction plus ou moins grande du toxiques est biotransformé en un métabolite (métabolisée).

4.1.3. Distribution des xénobiotés

Elle concerne le passage des xénobiotés de la circulation générale vers les tissus et organes, où des effets toxiques peuvent se développer et une accumulation se produire ou une élimination (Fig 8) (Chaveron, 1999).

Deux facteurs ont un impact important sur la distribution des toxiques dans l'organisme: la perfusion sanguine des organes et l'affinité des toxiques pour les tissus et les protéines plasmatiques. Certains tissus sont très vascularisés (cerveau, viscères) alors que d'autres le sont beaucoup moins (Peau, Os). Une perfusion sanguine importante favorise l'arrivée rapide des toxiques (Chaveron, 1999).

L'affinité des toxiques pour un tissu est influencée principalement par leurs caractéristiques physico-chimiques et la composition des tissus de l'organisme. Le transfert du sang vers les tissus dépend de l'efficacité des membranes biologiques à agir comme barrière (Diezi et Felley, 2008).

Un volume de distribution apparent (V_D , exprimé en L/Kg Poids corporel) peut être calculé, à partir de la quantité de substance administrée et de sa concentration plasmique, un $V_D > 1$ signifie une accumulation de la substance dans un compartiment (profond), tissus graisseux ou osseux par exemple (Diezi et Felley, 2008).

La demi-durée de vie plasmique ($T_{1/2}$) d'un xénobiotique est définie par le temps nécessaire pour que son taux diminue de moitié. Elle dépend de la cinétique de biotransformation, de la vitesse d'élimination et de V_D .

Les albumines, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains contaminants, bien que ce phénomène soit davantage connu pour les médicaments. La liaison aux protéines plasmatiques, bien que réversible, limite la distribution des substances en dehors du compartiment vasculaire vers d'autres tissus. Certains tissus agissent comme un réservoir de stockage d'où les substances peuvent cependant être libérées pour éventuellement exercer leur toxicité. Ainsi, les graisses accumulent les substances liposolubles comme les pesticides organochlorés (DDT), les biphényles polychlorés (BPC), les dioxines, une foule de solvants organiques (toluène,

benzène, styrène) et des anesthésiques volatils (halothane). Les os emmagasinent le plomb, le fluor (fluorose osseuse), le strontium (cancers osseux). Certaines protéines présentes dans le foie et le rein appelées métallothionéines possèdent une affinité particulière pour fixer certains métaux comme le cadmium et le zinc et constituent en quelque sorte une protection, bien que limitée, contre les effets toxiques de ces métaux. (Fig 8) (Diezi et Felley, 2008).

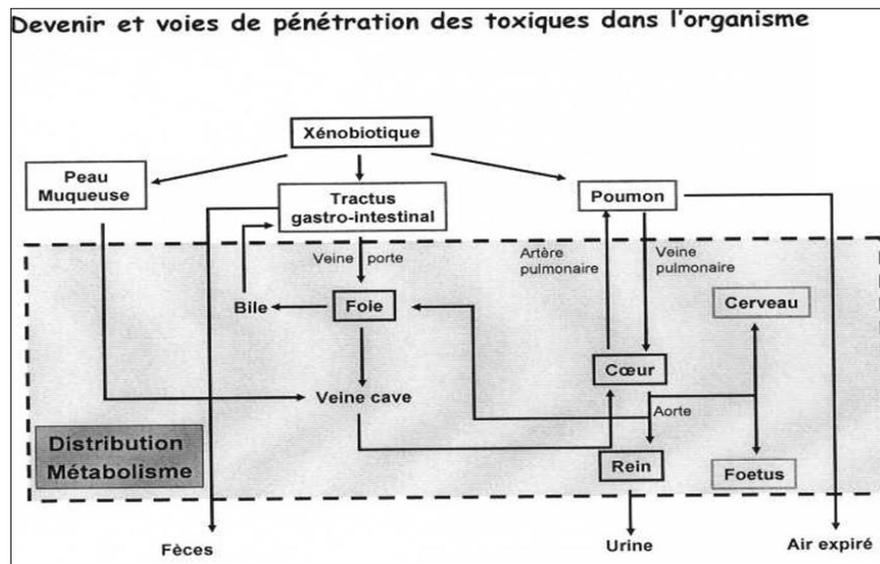


Figure 8. Distribution des xénobiotique (Chaveron, 1999).

4.1.4. Biotransformation (Métabolisme)

Dès lors qu'ils sont introduits dans l'organisme, les toxiques peuvent subir une transformation métabolique appelée biotransformation. Généralement elle rend les composés chimiques plus hydrosolubles et faciles à éliminer. Les réactions de biotransformation se produisent au niveau du foie, des poumons, de l'estomac, de l'intestin, de la peau et des reins pour rendre les molécules plus polaires (Leyral et al., 2007).

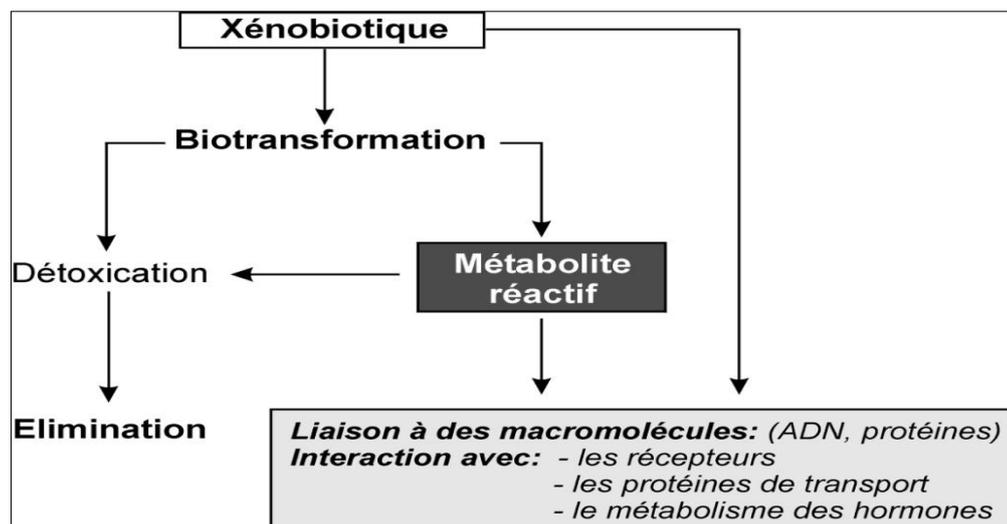


Figure 9. Biotransformation des toxiques (Leyral, 2007).

Le métabolisme des xénobiotiques se décompose en **trois phases** :

➤ **Les réactions de phase I** : Cette phase se définit par la fonctionnalisation de xénobiotique qui se produit par trois réactions possibles : oxydation, réduction et hydrolyse.

Cette phase se résume dans :

- 1- Introduction de groupes fonctionnels: -OH, -COOH, -SH, -O-, ou -NH₂
- 2- Augmentation de l'hydrosolubilité du médicament
- 3- Altération possible des propriétés biologiques du médicament par exemple (cas d'inactivation).

Les plus importantes, font intervenir principalement un groupe d'enzymes appelées «mono-oxygénases à fonction mixte» (incluant le cytochrome P-450 et la NADPHcytochrome-P-450 réductase) (fig. 10), situées dans le réticulum endoplasmique le quel, lorsque isolé en laboratoire, est désigné sous l'appellation de microsomes. On parle alors d'oxydations microsomiques.

Il existe plusieurs formes de cytochromes P-450 (isoformes CYP2E1, CYP1A2). Chacune de ces isoformes possède une affinité pour des substrats ou des familles de substrats particuliers. D'autres enzymes, également impliquées dans des réactions d'oxydation, sont présentes dans les mitochondries ou dans le cytosol.

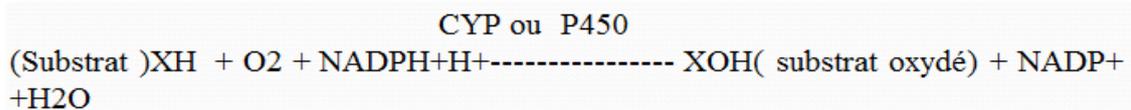


Figure 10. Réaction d'oxydation (Leyral, 2007).

Les principales enzymes impliquées dans les réactions d'oxydation de phase I sont, en plus des mono-oxygénases à fonction mixte, les mono-oxygénases (indépendantes du P-450) faisant intervenir la flavine, monoamine oxydases, les déshydrogénases des alcools et des aldéhydes, et les peroxydases. Les réactions de réduction, moins fréquentes, présentent moins d'intérêts que les précédentes sur le plan toxicologique. Finalement, certains toxiques (esters, amides) subissent des réactions d'hydrolyse qui ont pour résultat d'introduire des groupes fonctionnels polaires (-OH, -SH, -COOH) augmentant ainsi la polarité globale des molécules. Les enzymes (microsomiques ou cytosoliques) qui assurent ces réactions d'hydrolyse sont de deux types : Les hydrolases des époxydes lesquelles, par exemple, transforment le benzo(a)pyrène 7-8 époxyde en benzo(a)pyrène trans-7-8-dihydrodiol, et les carboxylestérases et les amidases, qui jouent un rôle plus important dans le métabolisme de certains médicaments.

➤ **Les réactions de phase II** : Il s'agit de la conjugaison avec un ligand comme les sulfates (sulfotransférase), acide glucuronique (glucuronyltransférase), l'acétate (N-acétyltransférase) ou le glutathion (glutathion transférase). En effet, elles induisent à la production de métabolites très hydrosolubles ce qui facilite l'élimination des médicaments. Les réactions de phase II ont souvent comme substrat un produit de biotransformation de la phase I. Cependant, certains produits peuvent être directement impliqués dans une réaction de phase II. Ces réactions produisent des conjugués suite au couplage entre un toxique (ou un métabolite) et un produit endogène, déjà présent dans l'organisme (Fig11). La détoxification de composés chimiques par biotransformation est fréquente, mais le processus inverse de toxification par biotransformation est bien présent aussi (exemple (1 et 2), Tab 1). Tandis que les réactions de la phase III consistent le transport à travers des membranes le xénobiotiques conjugué en vue de leur élimination dans la cellule (Fig 12).

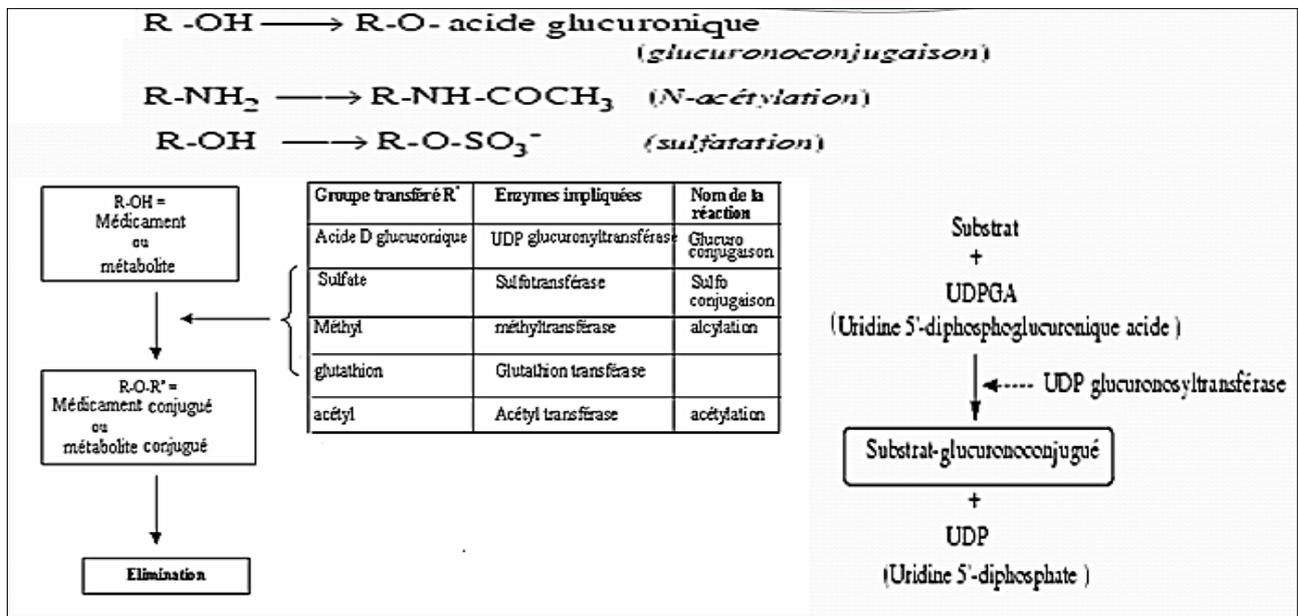


Figure 11. Réactions de conjugaison (Leyral, 2007)

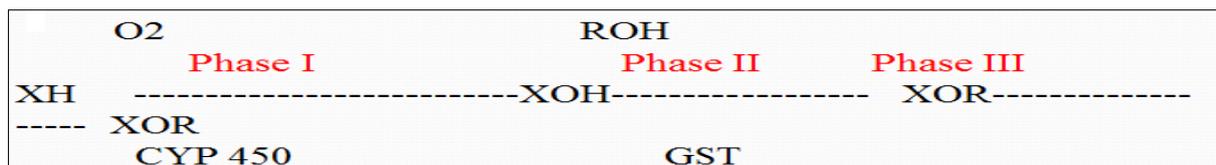


Figure 12. Transport au travers les membranes (Leyral, 2007).

- la distribution dans les compartiments corporels, qui diffèrent par leur taux d'échange avec le sang et leur circulation sanguine;
- le taux de biotransformation des toxiques lipophiles en métabolites plus hydrophiles;
- l'état de santé général de l'organisme et, spécialement, des organes excréteurs (poumons, reins, tractus gastro-intestinal, peau, etc.);
- la présence d'autres toxiques pouvant perturber l'élimination (Menu Estella, 2015).

Il est possible de distinguer deux groupes de compartiments: 1) le système d'échange rapide dans lequel la concentration tissulaire du toxique est semblable à celle du sang; 2) le système d'échange lent, où cette concentration est plus élevée que dans le sang en raison d'une liaison et d'une accumulation, au niveau du tissu adipeux, du squelette et des reins, ce qui se traduit par une rétention temporaire de certains toxiques, l'arsenic et le zinc, par exemple (Diezy et Felley, 2008).

Un toxique peut être éliminé simultanément par deux ou plusieurs voies d'excrétion. Cependant, une voie est généralement prédominante.

Les scientifiques ont mis au point des modèles mathématiques décrivant l'excrétion d'un toxique donné. Ces modèles sont basés sur la mobilisation à partir d'un ou de deux compartiments (systèmes d'échange), sur la biotransformation, etc.

Le processus d'excrétion conduit à une élimination définitive d'une substance hors de l'organisme. Les substances mères et leurs métabolites sont alors principalement éliminées par le rein dans l'urine, par la bile (fèces), par les poumons dans l'air exhalé, par le lait, la salive et parfois même les phanères (cheveux, ongles). Les mécanismes de transfert transmembranaires impliqués dans l'excrétion des toxiques et de leur(s) métabolite(s) sont ceux décrits plus haut: diffusion passive, filtration et transport actif (Menu Estella, 2015).

La voie urinaire est sans contredit la plus importante des voies d'excrétion. Deux processus contribuent, de façon plus ou moins marquée, à la formation de l'urine et à l'excrétion urinaire des substances : la filtration glomérulaire et les mouvements tubulaires (réabsorption et sécrétion). Chacun est sous le contrôle de plusieurs facteurs, comme la pression hydrostatique (filtration glomérulaire), le pH de l'urine et l'ionisation des molécules (réabsorption), et la présence de transporteurs spécifiques pour les acides et les bases (transport actif). Par ailleurs, certains toxiques sont éliminés de façon importante dans les fèces. C'est notamment le cas pour une substance qui est peu ou pas absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal ou pour

une substance qui se retrouve dans l'intestin, après avoir été excrétée dans un premier temps dans la bile sous forme d'un conjugué de l'acide glucuronique ou du glutathion (Viau et Tardif, 2003).

L'expression «cycle entéro-hépatique» désigne le phénomène par lequel un toxiques, déjà conjugué, est hydrolysé dans l'intestin puis réabsorbé dans la circulation hépato-portale pour finalement effectuer un nouveau passage au foie et éventuellement dans la grande circulation. Les substances volatiles dont la concentration sanguine est en équilibre avec les concentrations tissulaires peuvent être excrétées dans l'air exhalé par les poumons. On exploite parfois cette voie d'excrétion pour évaluer l'exposition de travailleurs à certains solvants (styrène, toluène) ou pour estimer le taux d'alcoolémie chez les individus ayant consommé de l'alcool. Finalement, le lait maternel peut contenir des quantités appréciables de produits liposolubles (DDT, mercure méthylé) en raison de son contenu élevé en lipides. D'autres toxiques comme le plomb sont excrétés dans le lait, en empruntant le système de transport du calcium (Viau et Tardif, 2003).

4.2. Aspects biochimiques de la phase toxicodynamique

4.2.1. Interaction avec les molécules du tissu cible :

1-Formation de liaison réversible (Non covalent) est le cas des toxiques intervenant dans la neurotransmission (Antagonistes) tel que les pesticides organophosphorés et les carbamates. Soit les composés interférant dans l'action hormonale tout en provoquant des effets aigus (Leyral et *al.*, 2007).

2- Action basée sur une liaison irréversible covalente avec des molécules chimiquement réactives :

Les toxiques fortement électrophile exerce son action sur les doubles liaisons des lipides et au niveau des sites nucléophiles (-NH₂-SH) forment des liaisons stables avec ces sites d'action et produisent leurs effets « Nécrose cellulaire, sensibilisation allergique et mutagènes ». La solidité des liaisons irréversible explique que le dommage persiste après suppression du toxique. Un apport complémentaire du toxique peut produire des effets cumulatifs (Leyral et *al.*, 2007).

4.2.2. Les porteurs de sites nucléophiles

a- Les protéines : histidine, lysine, tyrosine, tryptophane,...etc. qui sont riche en double liaison électronique libre et réagie comme des agents chimiques cancérigènes.

b- Les Acides nucléiques par le biais des bases azotées : un toxique de structure stéréochimique ou d'une taille proche de la base intercale sur acide nucléique dont les fonctions sont altérées.

c- Les agents toxiques : un bon nombre de toxique doivent avoir subir une activation pour se lier à des nucléophile. Ex : Hydrocarbure, aflatoxine B₁, chlorure de vinyle par époxydation.

-les acides aminés aromatiques, les dérivés azoïques par hydroxylation vont former des liaisons covalentes avec les biomolécules.

- Les Nitrosamines activées, puissant agent d'alkylation RCH₃⁺ qui provoquent le cancer d'estomac et de foie.

4.3. Effet de la toxicodynamique

4.3.1. Toxicité génétique : Les effets provoqués par le toxique touchent le génome humain (**mutagenèse**), les capacités de multiplication des cellules (**cancérogenèse**) ou le développement de l'embryon (**tératogenèse**) (Diezy et Felley, 2008).

a) Mutagenèse : Le phénomène de mutagenèse résulte d'interactions entre des agents mutagènes et le matériel génétique des organismes. L'action se traduit par des mutations génétiques et/ou des modifications chromosomiques, les gènes se situant en un point précis d'un chromosome. Les mutations au niveau du gène correspondent à des modifications au niveau des molécules d'ADN. Le gène peut être morcelé ou recombiné au niveau des segments d'ADN. Les modifications chromosomiques correspondent à des anomalies de nombre (augmentation ou diminution) ou de structure (délétions, duplications, translocations) des chromosomes (Diezy et Felley, 2008).

b) Cancérogenèse : L'ADN des chromosomes du noyau cellulaire est la cible privilégiée des agents cancérogènes (produits chimiques, radiations ionisantes). Processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes, envahissant progressivement les tissus et capables de migrer en provoquant l'apparition de foyers secondaires (métastases) (Diezy et Felley, 2008).

c) Tératogenèse : Ce sont des substances qui agissent principalement sur l'embryon à des stades bien précis de son développement et qui induisent une ou des anomalies, se manifestant par des malformations. Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogenèse) après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes (Diezy et Felley, 2008).

4.3.2. Immunotoxicité :

Correspond à la modification du nombre de cellules du système immunitaire avec deux types d'effets distingués (Derache, 1989) :

✓ **L'immunosuppression** : représente l'inhibition de l'activation du système immunitaire (Ex. radiothérapie).

✓ **L'immunostimulation** : se manifeste par le développement d'une maladie auto-immune (Le malade fabrique des anticorps contre ses propres tissus ou constituants « sains ». Exemple : la sclérose en plaques) ou par un syndrome allergique ; exemple : allergie aux mollusques).

4.3.3. Cytotoxicité :

Est la propriété d'un agent chimique ou biologique à être toxique pour les cellules, éventuellement jusqu'à les détruire. Par exemple: médicaments cytostatique (bloquer la synthèse, le fonctionnement ou la multiplication cellulaires) (Derache, 1989).

4.4. Interaction avec les molécules du tissu cible :

A la phase de toxicocinétique: transport, métabolisme, extraction possible du xénobiotique, fait suite la phase de toxicodynamique qui fait essentiellement les réactions de toxique avec les molécules ou tissus cible (Leyral et *al.*, 2007).

4.4.1. Formation des liaisons réversibles (non covalentes)

Le cas des toxiques intervenant dans la neurotransmission soit comme antagoniste tels les pesticides organophosphorés et les carbamates soit les composés interférents dans l'action hormonale. Ces toxiques sont responsables d'effets aigus (Leyral et *al.*, 2007).

4.4.2. Formation des liaisons irréversibles (covalentes).

Action basées sur une liaison irréversible covalente avec les molécules chimiquement réactives.

Les toxiques fortement électrophile exerce son action sur les doubles liaisons des lipides et au niveau des sites nucléophiles (-NH₂- SH-), il forme des liaisons stable avec ces sites d'action et produisent leurs effets nécrose cellulaire, sensibilisation allergique, mutagènes, cancérigène et tératogène. La solidité de ses liaisons explique que le dommage persiste même après la suppression du toxique. Un apport complémentaire du toxique peut produire des effets cumulatifs (Leyral et *al.*, 2007).

4.4.3. Les porteurs des sites nucléophiles :

a) Les protéines : histidine, lysine, tyrosine et tryptophane, riche en double liaisons électronique libre et réagit comme des agents cancérogènes (Leyral et *al.*, 2007).

b) Acide nucléique par le biais des bases azotées :

Un toxique de structure stéréochimique ou d'une taille proche de la base intercalé sur un acide nucléique dont les fonctions sont altérées (Leyral et *al.*, 2007).

c) Les agents toxiques

Un bon nombre de toxiques doivent avoir subi une activation pour se lier à des nucléophiles tels que : l'hydrocarbure, l'aflatoxine B₁ et le chlorure de vinyle qui époxyde les amines aromatiques et les dérivés azoïques par hydroxylation et forment des liaisons covalentes avec les biomolécules. Nitrosamine activées, puissant agent d'alkylation RCH₃⁺ (ADN et protéine) qui provoque surtout le cancer de l'estomac et de foie (Leyral et *al.*, 2007)

5. Mesure des activités enzymatiques :

En biologie clinique, l'enzymologie est surtout utilisée pour connaître la quantité d'une enzyme présente dans le sérum ou un autre milieu biologique. Il n'est pas courant de mesurer directement l'enzyme comme une protéine, c'est sa fonction biologique (activité catalytique) qui est généralement mesurée. Il existe actuellement une simplicité apparente des méthodes de mesure de ces activités, alors que la mise au point de telles techniques est très délicate. Un certain nombre de précautions dans l'utilisation de ces méthodes sont à prendre. Elles font appel à des notions théoriques complexes et toute modification des conditions opératoires est à proscrire (Sine, 2010).

5.1. Principe de la mesure d'une activité enzymatique

L'activité enzymatique se mesure par la vitesse de la réaction de transformation du substrat S en produit P : $S \rightarrow P$ (Fig.13) (Sine, 2010).

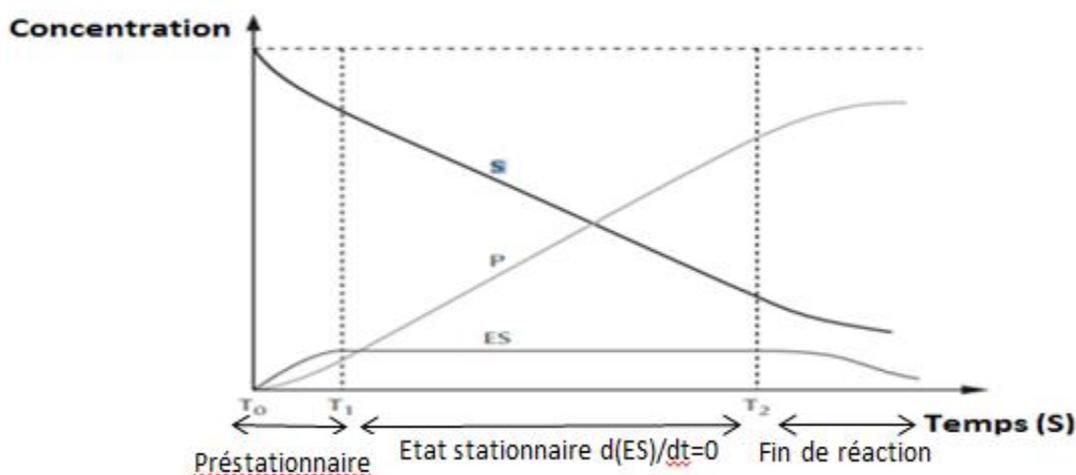


Figure 13. Evolution de la concentration des espèces engagées dans une réaction enzymatique (ES = complexe enzyme-substrat, T = temps) (Pierre Sine, 2010).

Il est possible d'estimer la vitesse de la réaction de deux manières :

- soit en mesurant la vitesse de disparition du substrat = $d[s] / dt$
- soit en mesurant la vitesse d'apparition du produit = $d[P] / dt$

Ces deux vitesses sont identiques au signe près : $d[s] / dt = d[P] / dt$ (1)

L'équation de Michaelis-Menten démontre que l'enzyme est un catalyseur saturable : la vitesse initiale de la réaction V_i a pour valeur (Figure 13.):

$$V_i = \frac{k_{cat} [E_t] [S]}{K_m + [S]} \quad (2)$$

(3)

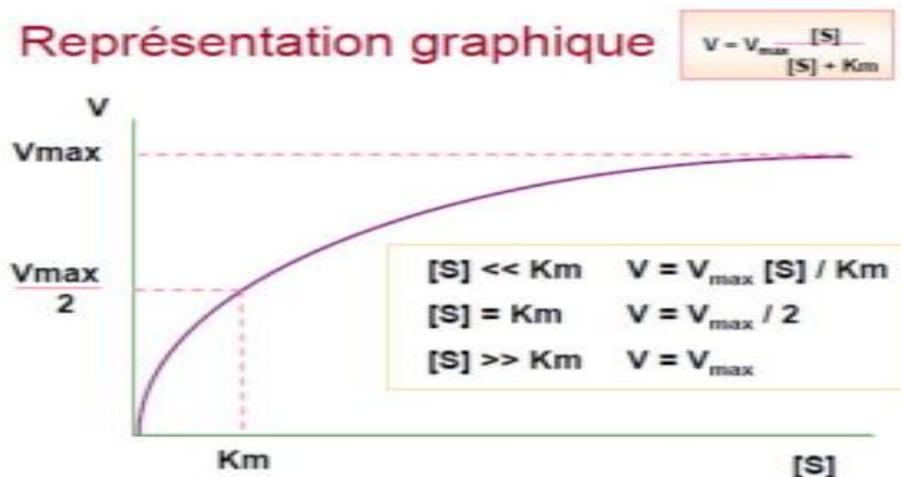


Figure 14. Représentation graphique de l'équation de Michaelis-Menten (Pierre Sine, 2010).

- **Vmax** est la vitesse maximale que peut atteindre la réaction lorsque l'enzyme est saturée de substrat ;
- **Km** est la concentration de substrat qui sature l'enzyme à moitié.

Chapitre 2 : Manifestation et évaluation de la toxicité

1. Différents types de toxicité

Les différents types de toxicité **sont classés selon** :

1- l'effet de toxicité :

- a- Effet locale** : C'est une atteinte immédiate au point de contact avec l'organisme. soit la peau ou les yeux, par exemple les acides qui causent des brûlures chimiques graves ;
- b- Effet systémique** : C'est l'action du toxique après absorption et distribution. Les toxiques doivent pénétrer dans l'organisme pour provoquer des effets nuisibles (Chaveron, 1999 ; Derache, 1986).

2- La nature de toxicité :

- a- Toxicité direct** : Le toxique produit ses effets néfastes sans aucune biotransformation, sa nature chimique est responsable de sa toxicité. Exemple : Acides forts et bases fortes ; Les oxydants (ingestion d'eau de javel ;
- b- Toxicité indirect** : Le toxique n'est pas toxique tel quel, mais nécessite une biotransformation pour révéler sa toxicité, une réaction métabolique (hydrolyse, oxydation, etc.). Exemple : le paracétamol (Chaveron, 1999 ; Derache, 1986).

2. Manifestation de la toxicité : On peut parler aussi d'intoxication ; elle concerne des effets toxiques des aliments, médicaments ou poison. Manifestation directement au niveau d'une espèce et on distingue alors :

1- Intoxications aiguë (Court terme):

Elle résulte de l'administration d'une dose unique ou de fractions de doses réparties sur 24 h. Elle entraîne la mort ou une anomalie particulière comme les troubles nerveux, une altération de la formule sanguine.

2- Intoxications subaiguës ou subchronique

Elle résulte de l'administration d'une substance pendant une période allant de 14 jours à 3 mois (expositions répétées pendant un temps limité). Où une dose moins élevée du toxique est absorbée de telle sorte que l'évolution de l'intoxication peut être suivie en fonction du temps.

3- Intoxications chronique (Longue échéance)

Résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long (+ 90 jours – 18 mois) de faibles doses de toxique. Il s'agit d'une toxicité qui apparaît par cumul du toxique dans l'organisme appelée « toxicité cumulative »

Exemple : L'inhalation d'amiante peut provoquer une fibrose pulmonaire après un délai de nombreuses années sans exposition.

3. Evaluation de toxicité

Différents tests toxicologiques sont employés pour l'évaluation des degrés de toxicité à savoir ;

3.1. Test de toxicité aiguë du produit :

La substance à tester est administrée en une seule fois. Plusieurs doses à des concentrations croissantes sont testées sur des groupes d'animaux homogènes (pois, sexe, âges, environnement taille....etc.).

Cette étude permet de déterminer :

- Les signes d'intoxication ;
- Les quantités limite à utiliser lors des autres études ;
- Organes cibles ;
- Les modes d'action et les risques induits par des expositions excessives accidentelles ;
- La dose létale qui tue 50% de la population (Exprimé en mg/kg) (Vau et Tardif, 2003).

3.2. Etude relatives à la toxicité à des doses répétées

➤ Toxicité subaiguë ou subchronique :

La substance est administrée de façon répétée **quotidienne** ou **périodique** pendant une durée de 10% de la durée normale de vie, pendant une période qui ne dépasse pas les 90jours, les espèces choisies ont fonction des résultats des études antérieures sont des rongeurs et non rongeur (Leyral et *al.*, 2007 ; Drache, 1986)

Elle permet d'enregistrer les effets sur La croissance, le comportement, reproduction et la mortalité sont analysés par des procédés d'exploitations biologiques, des exploitations anatomiques sont réalisées par divers examens histopathologie d'organe et des tissus afin de préciser les lésions et l'organe cible par des dosages (Deizi, 2008).

Cette étude a pour objective d'élaborer des relations entre la dose administré et les effets toxiques observés, et donc d'estimer la dose sans effet (DSE) qui servira à déterminer celle admissible chez l'homme (Leyral et *al.*, 2007)

➤ **Toxicité chronique**

La période d'administration de la substance testés excède généralement 90J : elle s'étend jusqu'à 18mois chez les rongeurs et parfois plus de 2ans chez les non rongeurs (chiens, porcs et primate) dont la durée de vie est plus longue. Cette étude permettent de déterminer un niveau de **dose sans effet toxique** ou **dose seuil** et, pour les doses avec effets toxiques, le temps d'apparition de ceux-ci et leurs réversibilité éventuelle (Deizi et Felley, 2008 ; Leyral, et *al.*, 2007).

4. Paramètre en toxicologie alimentaire

➤ DES (Dose sans effet toxique)

Quantité maximale de substance toxique qui peut être ingérées par un animale sans provoquer de trouble physiologique (mg/Kg de poids corporel).

➤ DJA (Dose journalière admissible)

C'est la dose de la substance susceptible d'être absorbée en une journée et par Kg de poids corporel par individu sans entraîné d'effet toxiques, même si l'absorption à lieu quotidiennement, pendant toute sa vie.

On choisit l'espèce le plus sensible pour définir la dose journalière admissible chez l'animal.

Pour l'extrapoler à l'homme et définir la DJA pour l'homme.

$DJA = \frac{DES (\text{Animal testé})}{100}$ où le chiffre 100 représente le facteur arbitraire de sécurité (10x10).

- 10 : Représente la différence de sensibilité espèces et de la synergie ou de l'antagonisme entre produits ;
- 10 : Indique la variation individuelle: Etat physiologique, nutrition et état sanitaire. Ce facteur peut être de 1000 pour les substances supposées plus toxiques. (Ex métaux lourd : DHA Dose hebdomadaire admissible) (Leyral et *al.*,2007)

➤ LMR (Limite maximale de résidu)

Elle est définie par le **Codex Alimentarius**, applicable pour les pesticides mais aussi les mycotoxines. LMR est la concentration maximale d'un résidu autorisée légalement dans ou sur un produit alimentaire. **$LMR = 100 \times P/C \times DJA$** où **P** : Poids du sujet en Kg et **C** : Moyenne de consommation quotidienne du produit alimentaire en g par personne (Leyral et al., 2007).

5. Facteurs qui influent sur le degré de toxicités :

On observe souvent des différences importantes dans la manière dont les individus réagissent aux produits chimiques toxiques et parfois dans la façon dont un même individu y réagit aux différentes périodes de sa vie. Ces variations peuvent être attribuées à un grand nombre de facteurs susceptibles d'avoir une influence sur le taux d'absorption, la distribution dans l'organisme et le taux de biotransformation ou d'excrétion d'un produit chimique donné. Hormis les facteurs héréditaires qui sont connus pour avoir un lien évident avec la sensibilité aux toxiques chimiques chez l'humain (Lapoint, 2004).

d'autres facteurs interviennent aussi, parmi lesquels il faut citer l'âge et le sexe; un état pathologique préexistant ou la réduction fonctionnelle d'un organe (acquise); les habitudes alimentaires, le tabagisme, la consommation d'alcool et de médicaments; l'exposition concomitante à des toxines biologiques (micro-organismes) et à des facteurs physiques (rayonnements, humidité, températures très basses ou très élevées ou pressions barométriques ayant une influence particulière sur la pression partielle d'un gaz), de même que l'exercice physique ou le stress psychologique et, enfin, l'exposition préalable professionnelle ou environnementale à un produit chimique particulier, notamment l'exposition simultanée à d'autres produits chimiques non nécessairement toxiques (métaux essentiels, par exemple) (Vau et Tardif, 2003) .

5.1. Facteurs liée au toxique

1-Voie d'introduction: La voie intraveineuse (IV) est la plus dangereuse à cause de la biodisponibilité qui est de 100%.

- Absence de l'effet du premier passage hépatique.

Ex : DL50 du dichlorvos chez le rat.

-DL 50 orale =>56 mg/kg.

- DL 50 cutanée=>75 mg/kg.

- DL 50 intra-péritonéale=>15 mg/kg.

- CL 50 inhalation=>1,7 ppm exposition de 4 heures (Verlag, 2002).

2- Rapidité de l'administration:

Une injection rapide est plus dangereuse qu'une injection lente.
Ex : Les anesthésiques généraux comme le penthotal doivent être injectés lentement afin d'éviter une surcharge brutale des organes (Verlag, 2002).

3- Concentration :

« Seule la dose fait le poison » Paracelse.

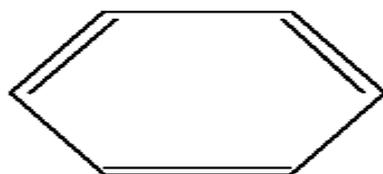
Ex : Les acides corrosifs concentrés sont plus dangereux que les solutions diluées.

4- Caractéristiques physico-chimiques :

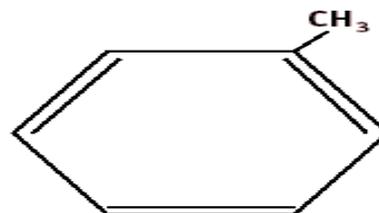
A. Solubilité, ionisation : Impliquées dans la résorption du toxique. Favorisée quand le produit est sous forme non ionisée, lipophile. Les substances hydrophiles diffusent dans l'organisme entier et engendrent une toxicité périphérique. Tandis que les liposolubles peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et entraîner une neurotoxicité.

B. Volatilité et diamètre des particules: Elle Conditionne la pénétration par voie respiratoire. (si diamètre < 0.5um les particules parviennent aisément aux alvéoles). Ex : parathion, vapeur de mercure.

5- Structure chimique :



Benzène =
cancer du sang



Toluène =
aucune cancérogénicité connue

6- Véhicule : Les huiles peuvent augmenter la toxicité du parathion.
L'alcool facilite le passage des neuroleptiques au niveau de l'estomac.

7- Métabolisme :

La détoxification est la plus fréquente.

- Toxification : Méthanol =>Formaldehyde.

Parathion =>Paraoxon.

8- Affinité du toxique :

L'affinité des xénobiotiques pour les tissus est influencée par les Caractéristiques physicochimiques et la composition des tissus et organisme.

Exemple : L'albumine présente une grande quantité dans le plasma et secrété par le foie et les reins qui représentent un site de stockage (Ieyral et *al.*, 2007)

5.2. Facteurs liés à l'individu (hôte).

Les différences de la réponse toxicologiques entre espèces l'homme et les mammifère sont fait l'objet de plusieurs recherches depuis les années 50. Ces différences ont été utilisées pour développer des insecticides plus toxiques pour les espèces nuisibles que pour l'homme et les mammifères.

La ressemblance de la réponse entre homme et mammifères a permis la réalisation d'études expérimentales sur ces derniers. Mais une différence notable de toxicité existe quand même. Ces variations peuvent être dues à des variabilités du métabolisme.

5.2.1. Différence au sein de la même espèce :

a. Variation génétique :

Ex 1 : Les Hommes de race jaune et les indiens sont moins sensibles à l'action de l'isoniazide que les Hommes blancs ou les noirs.

Les Indiens et les individus de race jaune détoxifient rapidement et intensément l'isoniazide. Par acétylation (acétyleur rapide). Les blancs et les noirs, le détoxifient lentement (acétyleurs lents) (Viau et tardif, 2003).

b. Influence de l'âge

Comparés aux adultes, les très jeunes enfants sont souvent plus sensibles à la toxicité des substances chimiques en raison de leur volume d'inhalation relativement plus important, de leur taux d'absorption gastro-intestinale plus élevé du fait d'une plus grande perméabilité de leur épithélium intestinal, en raison aussi de l'immaturation de leurs systèmes de détoxification et

d'un taux d'excrétion de produits chimiques relativement plus faible que chez l'adulte. Au début de son développement, le système nerveux central semble particulièrement sensible à la neurotoxicité de produits chimiques comme le plomb et le méthylmercure (Kurzel, 1992).

Les sujets âgés, pour leur part, peuvent avoir été sensibilisés par des expositions antérieures responsables du stockage corporel de certains xénobiotiques ou d'une insuffisance fonctionnelle d'organes cibles ou d'activités enzymatiques, qui aboutissent à une altération des processus de détoxification et d'excrétion. Chacun de ces facteurs peut contribuer à l'affaiblissement des défenses de l'organisme et à une diminution de ses réserves, expliquant une sensibilité accrue à l'exposition ultérieure à d'autres risques. Par exemple, les enzymes du cytochrome P450 (intervenant dans la biotransformation de la plupart des produits chimiques toxiques) peuvent être induites ou inhibées sous l'influence d'un certain nombre de facteurs tout au long de la vie (dont les habitudes alimentaires, le tabagisme, l'alcool, la consommation de médicaments et l'exposition à des xénobiotiques environnementaux) (Kurzel, 1992).

c. Influence du sexe

Des différences de sensibilité liées au sexe ont été décrites pour un grand nombre de produits chimiques toxiques (environ 200), différences qui se retrouvent dans de nombreuses espèces de mammifères. Les mâles sont généralement plus sensibles aux substances néphrotoxiques et les femelles aux substances hépatotoxiques. Cette différence entre mâles et femelles est non seulement liée à l'existence de disparités physiologiques (par exemple, les femelles éliminent davantage certains toxiques par voie menstruelle, par le lait maternel ou par transfert au fœtus; toutefois, elles sont soumises à un stress supplémentaire lors de la gestation, de la parturition et de la lactation), mais elle est due aussi à des disparités dans les activités enzymatiques, les mécanismes de réparation génétique, les facteurs hormonaux, ou encore à la présence chez les femelles de réserves lipidiques plus importantes, réserves responsables d'une plus grande accumulation de toxiques lipophiles, tels que les solvants organiques et certains médicaments.

d. Influence des habitudes alimentaires

Les habitudes alimentaires ont une influence importante sur la sensibilité aux toxiques, un état nutritionnel satisfaisant étant essentiel au bon fonctionnement des systèmes de défense de l'organisme vis-à-vis de ces substances. Un apport équilibré en oligoéléments (y compris les

métalloïdes) et en protéines, en particulier les acides aminés soufrés, assure la biosynthèse des enzymes détoxifiantes et la fourniture de glycine et de glutathion indispensable aux réactions de conjugaison avec les composés endogènes et exogènes. Les lipides, en particulier les phospholipides, et les lipotropes (donneurs de groupements méthyles) sont nécessaires à la synthèse des membranes biologiques. Les glucides apportent l'énergie qu'exigent les processus de détoxification et fournissent l'acide glucuronique pour la conjugaison des toxiques et de leurs métabolites. Le sélénium (métalloïde essentiel), le glutathion et les vitamines telles que la vitamine C (hydrosoluble), la vitamine E et la vitamine A (liposolubles), assument le rôle important d'antioxydants (contrôle de la lipidoperoxydation et maintien de l'intégrité des membranes cellulaires) et de piègeurs de radicaux libres produits par certains toxiques. De plus, certains constituants alimentaires (protéines, fibres, minéraux, phosphates, acide citrique, etc.), de même que le volume alimentaire, peuvent avoir des répercussions non négligeables sur l'absorption gastro-intestinale de nombreux toxiques (ainsi, l'absorption moyenne des sels solubles de plomb consommés avec l'alimentation est d'environ 8%, alors qu'elle est de 60% chez le sujet à jeun). Par ailleurs, le régime alimentaire peut être également une source d'exposition individuelle supplémentaire à divers toxiques (on constate, par exemple, chez les sujets consommant des fruits de mer contaminés, une augmentation considérable des apports journaliers en arsenic, mercure, cadmium ou plomb responsables d'une accumulation (Tarcher et Calabrese, 1992).

e. Facteurs pathologiques :

- **Les pathologies hépatiques** (cirrhose, hépatite, nécrose) diminuent la biotransformation ;
- **Rénales** : diminution de la fonction rénale : atteinte de la fonction métabolique et excrétoire ;
- **Pathologies cardiaques** : affecte le flux sanguin hépatique, et rénale ;
- **Pathologie respiratoires** : les asthmatiques sont plus sensibles aux polluants atmosphériques (Menu Estella, 2015).

f. Poids corporel :

Le métabolisme et l'élimination dépendent du rapport "surface corporelle/poids". Plus ce rapport est grand, plus ces deux phénomènes sont importants. Un petit animal supporte des doses élevées qu'un grand animal (Diezi et felley, 2008)

La DL50 mg/kg est inversement proportionnelle au poids corporel.

5.3. Influence des médicaments

La consommation de médicaments peut elle aussi avoir une influence sur la sensibilité aux toxiques. Un bon nombre d'entre eux, en se liant en effet aux protéines sériques, déterminent les conditions du transport, de la distribution ou de l'excrétion de substances toxiques, et peuvent induire ou inhiber les enzymes détoxifiantes (enzymes du cytochrome P450, notamment), modifiant ainsi la toxicité des produits chimiques qui utilisent la même voie de biotransformation. L'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide trichloroacétique (métabolite de plusieurs hydrocarbures chlorés) après consommation de salicylés, de sulfamides ou de phénylbutazone, ou l'augmentation de l'hépto-néphrotoxicité du tétrachlorure de carbone après consommation de phénobarbital, sont caractéristiques de chacun de ces mécanismes. De plus, certains médicaments contiennent des produits chimiques potentiellement toxiques en quantité appréciable. Ainsi, les antiacides ou les préparations utilisées pour le traitement thérapeutique de l'hyperphosphatémie survenant lors d'une insuffisance rénale chronique renferment de l'aluminium (Diezi et Felley, 2008).

5.4. Influence de l'exposition simultanée à d'autres produits chimiques

Les modifications de la sensibilité consécutives aux interactions entre plusieurs produits chimiques (effets additifs, synergiques ou antagonistes possibles) ont surtout été étudiées chez l'animal, en particulier chez le rat. On ne dispose pas d'études épidémiologiques ou cliniques sérieuses sur la question. Cette constatation n'est pas sans conséquence quand on sait que les produits toxiques provoquent des réponses plus intenses et des effets nocifs plus divers chez l'être humain que chez le rat et les autres mammifères. La plupart des données dont on dispose, en dehors de celles publiées dans le domaine pharmacologique, concernent uniquement l'association de deux produits chimiques différents appartenant à des groupes de substances spécifiques, par exemple des pesticides, des solvants organiques, ou des métaux et métalloïdes essentiels ou toxiques (Viau et Tardif, 2003).

L'exposition combinée à des solvants organiques peut provoquer des effets additifs, synergiques ou antagonistes (en fonction des associations de solvants organiques, de l'intensité et de la durée de l'exposition) dus essentiellement à leurs influences réciproques sur les processus de biotransformation (Verlag, 2002).

Autre exemple caractéristique: les interactions des métaux et métalloïdes essentiels avec les agents toxiques, car elles peuvent varier en fonction de l'âge (par exemple, accumulation corporelle tout au long de la vie du plomb et du cadmium d'origine environnementale), du sexe (manque de fer habituel chez la femme), des habitudes alimentaires (apport alimentaire excessif en métaux et métalloïdes toxiques, ou apport alimentaire insuffisant en métaux et métalloïdes essentiels), des habitudes tabagiques et de la consommation d'alcool (exposition au cadmium, au plomb et à d'autres métaux toxiques, etc.), et de la consommation de médicaments (une seule dose d'antiacide pouvant, par exemple, accroître d'un facteur de 50 l'apport journalier moyen en aluminium d'origine nutritionnelle). Le tableau 2 démontre les diverses possibilités d'effets additifs, synergiques ou antagonistes qui peuvent survenir lors d'une exposition à des métaux et métalloïdes chez l'humain. On constate que des interactions supplémentaires peuvent se produire lorsque des éléments essentiels entrent en interaction les uns avec les autres: il faut signaler ici l'effet antagoniste bien connu du cuivre sur l'absorption gastro-intestinale et le métabolisme du zinc, et vice versa. Le mécanisme essentiel de ces interactions est la concurrence que se livrent les métaux et métalloïdes pour le même site de liaison (surtout le groupement thiol-SH) au niveau de diverses enzymes, des métalloprotéines (surtout la métallothionéine) et des tissus (membranes cellulaires et barrières entre organes). Ces interactions peuvent jouer un rôle significatif dans le développement de maladies chroniques par suite de l'action des radicaux libres et du stress oxydatif (Elsenhans et coll., 1991).

Tableau 2 : Effet important de nombreuses interactions possibles

(Elsenhans et coll., 1991)

Métal ou métalloïde toxiques	Effets importants de l'interaction avec un autre métal ou métalloïde
Aluminium (Al)	Fait diminuer l'absorption du Ca et en modifie le métabolisme; un régime alimentaire carencé en Ca accroît le taux d'absorption de l'Al. Modifie le métabolisme des phosphates. Données équivoques sur les interactions avec Fe, Zn et Cu (rôle possible d'un autre métal comme médiateur).
Arsenic (As)	Affecte la distribution du Cu (augmentation du Cu dans les reins et diminution dans le foie, le sérum et l'urine). Modifie le métabolisme du Fe (augmentation du Fe dans le foie avec diminution concomitante de l'hématocrite). Zn réduit l'absorption de l'As inorganique et atténue la toxicité de l'As. Se fait diminuer la toxicité de l'As et vice versa.
Cadmium (Cd)	Limite l'absorption du Ca et en modifie le métabolisme; un régime alimentaire carencé en Ca fait augmenter l'absorption du Cd. Modifie le métabolisme des phosphates (augmente leur excrétion urinaire). Modifie le métabolisme du Fe; un régime alimentaire carencé en Fe fait augmenter l'absorption du Cd. Affecte la distribution du Zn; Zn réduit la toxicité du Cd, tandis que son influence sur l'absorption du Cd est équivoque. Se réduit la toxicité du Cd. Mn réduit la toxicité du Cd lors d'une exposition de faible niveau au Cd. Données équivoques sur les interactions avec Cu (rôle possible du Zn, ou d'un autre métal, comme médiateur). Concentrations élevées de Pb, Ni, Sr, Mg ou Cr(III) dans les aliments peuvent faire diminuer l'absorption du Cd.
Mercure (Hg)	Affecte la distribution du Cu (augmentation du Cu dans le foie). Zn réduit l'absorption du Hg inorganique et la toxicité du Hg. Se atténue la toxicité du Hg. Cd fait augmenter la concentration rénale du Hg, tout en faisant diminuer la toxicité rénale du Hg (synthèse de métallothionéine induite par Cd).

6. Les facteurs extrinsèques

6.1. Température

Elle est liée aux réactions biochimiques responsables de la toxicité et de la biotransformation de la molécule. La vasodilatation provoquée par l'augmentation de la température favorise le passage des toxiques par voie cutanée (Verlag, 2002).

6.2. Facteurs sociaux

Une altération de l'état psychique altère la fonction immunitaire, ainsi que les mécanismes hépatiques de détoxification. Toutefois, La situation socio-familiale exerce une influence sur l'impact du tabagisme chez l'enfant (enfant nés de parents fumeurs) (Lapoint, 2004).

6.3. Différence de sensibilité

Traduit l'adaptation de l'organisme à certaines substances. Elle consiste dans la diminution de l'effet de doses identiques lorsque celles-ci sont régulièrement réitérées. Pour un médicament, ce phénomène implique la nécessité d'augmenter les quantités administrées pour obtenir l'effet initial (Menu Estella, 2015).

6.3.1. Tolérance

La tolérance ne concerne pas la totalité des effets de la substance (ex : morphine). En revanche, il existe trois types de tolérances ; naturel, acquise et Tachyphylaxie

6.3.2. Intolérance : Elle peut être :

- **Naturelle** : (chien/chocolat), ou
- **Idiosyncrasique** :

Le comportement particulier d'un individu vis à vis d'une substance étrangère. Perturbation de la cinétique, modification de l'effet ou apparition d'un nouvel effet (chien très sensible à l'atropine, pigeon aux digitaliques) (Leyral, 2007).

- **Acquise** : allergie.
- **Dépendance** :

Etat résultant de l'absorption périodique ou continue de certaines drogues. Elle Peut être psychique, physique ou les deux.

7. Interaction toxicologique

La toxicité d'une substance peut être augmentée ou diminuée par exposition simultanée ou consécutive à une autre molécule. Les effets peuvent s'amplifier, s'additionner, ou se combattre (Leyrel et *al.*),..

7.1. Synergie toxique :

Correspond à l'effet globale de deux ou plusieurs substance est à la somme des effets séparés de chacune de ces substances. ($E = A+B+C$).

7.2. Potentialisation :

L'effet global de ces substances est supérieur à la somme des effets séparé de chacune de ces derniers.

- $E > A+B+C$;
- $A+B = A$: B n'a aucune incidence sur effet A ;
- $A+B > A$: Effet B potentialise l'effet A « Sensibilisation » ;
- $A+B < A$: Effet B antagoniste effet A « Désensibilisation ».

8. Facteurs influençant les biotransformations**a- Organe cible :**

Les différents organes n'ont pas la même sensibilité aux toxiques elle variable selon :

- Leurs particularités métaboliques ;
- La concentration des produits et/ou ses métabolites intervient au niveau des spécificités de ses actions ;
- La concentration dans les organes cibles résulte de différentes étapes : ADME et biotransformation (Leyrel et *al.*).

Quand les cellules ont une grande affinité pour des molécules déterminées ce qui explique l'absorption sélective de certain produits au niveau de certain organe cible (Leyrel et *al.*) ;

a- Les sites de distribution et biotransformation

- Le foie et les reins sont des sites de distribution importante. Tandis que Le foie et le site privilégié des biotransformations est sensible à l'action d'un grand nombre de toxiques ;

b- Tissus réservoirs

- Tissus adipeux : toutes les substances liposolubles ;
- Tissus spécifiques ; Exemple de l'iode dans la thyroïde ;

c- La séquestration physique : Elle est assurée par d'autre tissus ;

- Le plomb, fluor et l'aluminium se fixe sur les os. Tandis que les composés hydrophobes comme DDT (Dichlorodiphényl trichloroéthane) ;
- PCB (Biphényles Polyhalogène) et certain plastifiants peuvent se stockés dans les tissus conjonctifs soit en état actif ou après un certain métabolisme

Chapitre 3 : Modulation des actions toxiques

1. Cas des additifs alimentaires

1.1. Principe généraux régissant l'évaluation toxicologique des additifs alimentaire

Si le besoin technologique ou économique d'un nouvel additif à été démontré, une évaluation toxicologique doit être faite. Elle concerne aussi des additifs consommés par l'homme pendant des années, qui n'ont pas semblait induire des risque pour la santé et dont on souhaite une nouvelle utilisation (Leyral et *al.*, 2007).

L'analyse toxicologique permet d'aborder l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un additif alimentaire. Constitut la première étape fournissant des données qui seront ensuite interprétées ;

Elle permet d'acquérir les informations sur :

- Les données physico-chimique propres à la substance ;
- Sa structure chimique ;
- Son mode de synthèse, il aidera à préjuger des impurtes susceptible de contaminer l'additif. Les texte de réglementaies propres à l'utilisation des additifs insistent toujours sur les critère de purté ;
- La méthode d'analyse spécifique qui permet d'identifier le produit ou les méthodes de contrôle strict de son utilisation (Quemeneur et *al.*, 2012)

De même, elle font l'objet d'études complémentaire portant sur la digestion, l'absorbtion intestiale et biotransformation (effet détoxiqué ou transformer une substance protoxique en substance toxique. Une étude toxicocinétique et une étude de métabolisme de l'additif et la capacité éventuelle à être allergisant sont réalisés. Dans ce contexte quelques exemple d'additifs alimentaires sont développées (Diezi, 2008).

1.2. Les antioxydants :

ils sont utilisés pour éviter le changement d'aspect et le rancissement que peut provoquer un contact prolongé avec l'oxygène, même à travers un emballage. Il sont utilisés surtout comme des adjuvants surtout :

- Dans les jus de fruits, les conserves de fruits, les pommes prépelées ;
- Dans la matière grasse alimentaires (fromages, margarines, huiles, mayonnaise).

1- La thio-urée

Elle est utilisée pour empêcher le brunissement de certains fruits (les pêches) ou le développement des moisissures (sur les agrumes). Ce produit provoque des tumeurs de la thyroïde, de l'insuffisance thyroïdienne, un cancer du foie et l'anémie aplasique

2- L'acide nordihydroguaiarétique

Ce produit, extrait des feuilles de *Larrea divaricata*, est ajouté pour but la prévention du brunissement des fruits et des légumes, elle cause de la nécrose du foie, des hémorragies caecales et parfois de très fortes réactions allergiques. A forte dose, il inhibe les catalases, les peroxydases et les déshydrogénases.

1.3. Les colorants alimentaires

Ils sont utilisés pour :

- **Remplacer les colorants naturels qui ont été détruits ou modifiés,**
- **Uniformiser la couleur des divers lots d'aliments,**
- **Aviver la couleur naturelle des produits,**
- **Rendre appétissants certains produits.**

On les trouve dans de multiples boissons, les confiseries, les laitages, les potages, les charcuteries, les condiments et même les croûtes de fromage.

On distingue les colorants naturels et les colorants synthétiques qui sont répartis en 3 catégories:

- **pour colorer dans la masse et en surface,**
- **pour colorer en surface uniquement,**
- **pour certains usages seulement tel que la coloration des croûtes de fromage.**

Les colorants alimentaires sont utilisés pour ajouter de la couleur à une denrée alimentaire, ou pour en rétablir la couleur originale.

- Le principal intérêt est dû à l'aspect esthétique des aliments qui affecte, dans une certaine mesure, la vente des produits.
- Mais dans certains cas, ils sont utilisés pour abuser le consommateur en donnant une fausse impression de qualité.

➤L'utilisation de ces colorants alimentaires reflète nos habitudes alimentaires et notre société de consommation : repas rapides sortant du congélateur, désir de consommer des produits "exotiques" en toutes saisons, etc.

1.4. Effets sur la santé

1) Effets néfastes

Parmi tous les aliments, rares sont ceux qui ne contiennent pas de colorants (naturels ou synthétiques), l'absorption de ceux-ci n'est pas toujours sans conséquences pour notre santé, certains en effet sont responsables d'intolérance (Leyral et *al.*, 2007).

Exemple: Le rouge de la cochenille SIN124 provoque dans quelques rares cas, des allergies. Il met ainsi en jeu le système immunologique contrairement à l'intolérance. Les colorants alimentaires que l'on peut considérer comme toxiques pour l'être humain et à éviter sont :

- la Tartrazine SIN102
- l'Amarante SIN 123 (interdit aux Etats-Unis et très réglementé en France). Ces additifs sont entre autre suspectés de jouer un rôle dans le syndrome d'hyperactivité et pourraient contenir des substances cancérogènes.

2) Effets bénéfiques

Heureusement pour le consommateur, tous les colorants alimentaires ne sont pas dangereux pour la santé. C'est le cas du Lycopène E160 et du β -carotène E160. Ces deux colorants appartiennent à une même famille :

- Les caroténoïdes que l'on retrouve dans presque tous les fruits et légumes.
- Le Lycopène est un antioxydant qui, une fois absorbé par l'organisme, aide à protéger et à réparer les cellules endommagées.
- Les antioxydants ont démontré leur capacité à empêcher l'oxydation de l'ADN, laquelle serait à l'origine des cancers.
- Le rôle du β -carotène est similaire à celui de la vitamine A (Leyral et *al.*, 2007)

1.5. Les édulcorants alimentaires

Ils sont des produits de synthèse issus de la transformation de différents composés chimiques. D'où leur autre nom « édulcorants artificiels, ils ont l'habitude de donner le goût sucré aux aliments, sans apporter de calorie dans les cures d'amaigrissement ou de donneur de goût, malgré la suppression du sucre, dans le régime des diabétiques, tels que Le Sucralose, l'Aspartame, l'Acésulfame-potassium, le Neotame, l'Alitame, le Cyclamate et la Saccharine sont des édulcorants de synthèse. D'autres édulcorants ont été interdits citons : la Dulcine, la Néodouxane, le PAN car ils sont la cause des lésions hépatiques allant jusqu'à la tumeur, des anémies dues à des atteintes hématopoïétique, des troubles de la croissance et des modifications rénales. Ajoutant aussi, le cyclamate qui excite avec son addition dans les limonades et les conserves, le cancer de la vessie chez les rats avec des altérations chromosomiques.

Les édulcorants sont en deux catégories à savoir :

- Les édulcorants de **première génération** (saccharine, cyclamate, aspartame).
- Les édulcorants de **deuxième génération** (sucralose, Acésulfame-potassium, neotame, alitame).

2. Pesticides ou produits antiparasitaires :

Ce sont des produits chimiques utilisés comme moyen de lutte antiparasitaire. L'utilisation des pesticides minéraux ou organiques (naturels ou synthétiques) s'est étendue surtout à partir de 1940 alors que certains produits avaient été synthétisés antérieurement : Lindane en 1926 (propriétés connues en 1935), DDT en 1873 (propriétés connues en 1939), organomercuriels en 1915 et carbamates en 1927 (Diezi et *al.*, 2008). Les principaux groupes de pesticides, et quelques substances spécifiques sont représentés dans le tableau suivant (Menu et Mehring, 2015).

Tableau 3 : Principaux groupes de pesticides (Menu et Mehring 2015, Diezi et *al.*, 2008).

Insecticides	Fongicides	Herbicides	Rodenticides
Organophosphorés (Paration, malathion) ; Organochlorés (DDT, cyclodièneschlorés, HCN).....	Hexachlorobenzene ; Pentachlorophénol ; Ethylénebisdithiocarbamate (maneb, zineb).	Chlorphénoxyacétate (2,4-D, 2,4,5-T) ; Paraquat ; Atrazine ; Acétamides (alachlor...).	Dicoumarines (warfarine, bromadiolone).

2.1. Cas des Insecticides

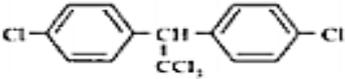
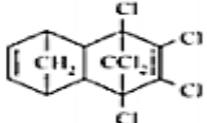
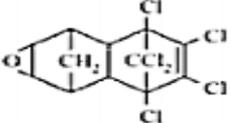
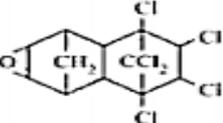
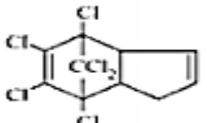
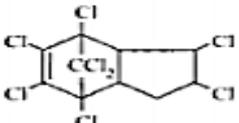
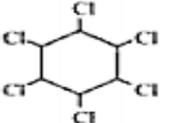
2.1.1. Insecticides organochlorés

Ce sont d'anciens insecticides, de plus en plus remplacés par des produits plus récents. Cependant la plupart de ces dérivés sont connues par leurs très hautes toxicités ne sont en théorie plus employés, du fait de l'interdiction d'utilisation. Ces produits provoquent une hépatomégalie avec induction adaptative des enzymes du réticulum lisse hépatique et sont transformé en époxydes très réactif vis-à-vis des molécules protéiques et des acides nucléiques. Les représentants les plus connus sont le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane ou chlorophénotane), dieldrin, le lindane, le chlorodécone (Tab 4). Ces derniers sont tous des lipophiles et s'accumules dans les graisses. Les manifestations principales de toxicité aigüe du DDT, des 10mg/kg. Toutefois le DDT désorganise les potentiels des membranes en altérant le transport des ions sodium et potassium, bloques les nerfs moteurs et sensitifs, le cortex moteur et la formation d'ATP musculaire. Lors d'exposition chronique, il induit le système d'oxydation mixte du foie (CYP450), et augmente la possibilité des tumeurs hépatique chez les rongeurs. L'utilisation du DDT et de la plupart des organochlorés a conduit à des désastres écologiques au niveau terrestre et marin à cause de leurs persistances dans l'environnement et dans les organismes animaux. Ceci a conduit, à la réduction voir interdiction successives de ces insecticides (Leyral et *al.*, 2007).

L'action cancérogène du lindane peut s'expliquer par un mécanisme faisant deux voies complémentaire :

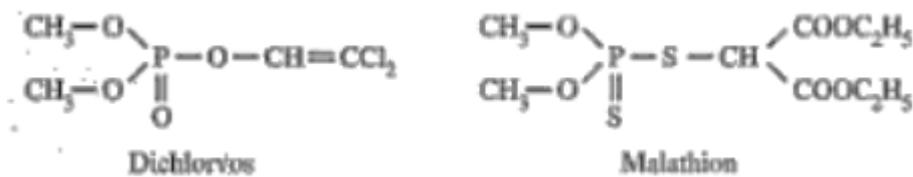
- a) Liés un récepteur protéique, le lindane est véhiculé jusqu'à l'ADN du noyau. La synthèse de protéines spécifiques (CYP450), est alors favorisée par le biais d'ARN messager ;
- b) Le cytochrome P 450 formé, induit sur le réticulum endoplasmique lisse la synthèse de produits activés attaquant les macromolécules cellulaires mais, aussi, de métabolites pouvant être excrétés par l'organisme (c'est le phénomène de détoxification possible).

Tableau 3. Les principaux organochlorés (Leyral et vierling, 2007).

Principaux organochlorés			LMR dans les céréales (mg/kg) Arrêté du 16 juin 1994	Observations
Dichlorodiphényldichloroéthane	DDT		0,05	le p.p'. DDT est le principal composé
Hexachloro-hexahydro-diendométhylène-naphtalène	aldrine		0,01	isomérisie : isodrine
	endrine		0,01	
	dieldrine		0,01	
Hexachloro-époxy-octahydro-diendométhylène-naphtalène				
Heptachloro-tétrahydro-méthano-indène	heptachlore		0,01	l'époxyde est un produit important du métabolisme
Octachloro-tétrahydro-méthano-indène	chlordané		0,02	mélange de chlordané
Hexachlorocyclohexane ou hexachlorocyclobenzène	lindane (γHCH)		0,1	mélange des isomères de l'hexachlorobenzène dont le lindane est le dérivé

2.1.2. Insecticide organophosphorés

Plus d'une centaine de composés organophosphorés ont été ou sont commercialisés, puissance variable, mais avec des mécanismes d'action et signe cliniques d'intoxication semblable. L'absorption peut être transcutanée, respiratoire, gastro-intestinale. Les signes apparaissent généralement 2-3 heures après exposition. Ils sont caractérisés par leurs rapidité de dégradation d'où le remplacement des insecticides organochlorés. Citons parmi les produits particulièrement utilisés : le dichlorovos (dans les plaques insecticides), le malathion, le parathion (Diezi et Felley, 2008).



Ces agents phosphorilants inhibent, de manière quasi irréversible, l'acétylcholinestérase des synapses cholinergiques, réduisant ainsi l'hydrolyse de l'acétylcholine et provoquant de ce fait les manifestations, de types muscarinique et nicotinique, d'une intoxication par ce neurotransmetteur : myosis, stimulation des sécrétions exocrines, fasciculation musculaires.

Les signes cliniques sont respiratoires (sécrétions bronchiques accentuée, bronchospasme), gastro-intestinaux (salivation, vomissement, crampes, diarrhées), cardiovasculaire, neurologiques et une lacrymation et une sudation accrues, une perte d'urine et de selles sont également constatés.

2.2. Phosphore d'hydrogène (Phosphine)

Il a un grand pouvoir de pénétration et de diffusion. Il est insecticide et fongicide.

Les teneurs maximales en résidu sont fixées à 0.1mg/Kg pour les céréales brutes (en plus du riz et maïs) et à 0.01mg/Kg pour tous les autres produits autorisés : légumes et fruits frais ou secs, café thé, épice, grains oléagineux, produits semi-finis de céréales, de féculents, poudre de légumes, cacao et plantes à infusion. Les analyses montrent le plus généralement des teneurs résiduelles à la limite de la sensibilité des méthodes de détermination. La phosphine non lipophile, ne crée des modifications ni organoleptique ni nutritionnelle (Leyral et al., 2007)

2.3. La deltaméthrine

Elle est autorisée pour le traitement du café en grains et des grains séchés de légumineuses stockées, à l'exclusion des légumineuses oléagineuses. La teneur résiduelle doit être limitée à 1mg/Kg et 2mg/Kg pour les légumineuses et le café vert respectivement.

3. Cas des herbicides

Ils représentent plus de 70% de la production des pesticides.

3.1. Mécanisme d'action des herbicides

Leurs mécanismes d'action chez les végétaux sont divers. Ils peuvent :

- Bloquer la respiration cellulaire : c'est le cas des phénols et des dérivés nitrés des crésols ;
- Bloquer la photosynthèse au niveau de la formation des plastes (aminotriazole), le transport d'électrons (triazine, urcile, urées substituées), par la formation de radicaux libres très oxydants (diquat, paraquat) ;
- Pertuber la synthèse des acides nucléiques, les phytohormone, carbamate et les amides perturbent le code génétique ;
- Inhiber les enzymes de protéosynthèse (glycophosphate organophosphoré) ;
- Modifier ou bloquer la division cellulaire ;
- Détruire enfin la matière organique (acides forts, huiles du pétrole (Kidane et *al.*, 2007).

4. Dangers des pesticides

Insidieusement, les pesticides envahissent les milieux, l'eau, les aliments et présentent des dangers.

1- Pour l'environnement

Le danger est en fonction de la rémanence des produits : celle des organochlorés est la plus longue (DDT 1/2 vie : dans l'eau dix ans, dans le sol quarante ans : Dieldrine : vingt ans.

Certains concentrateurs biologiques les accumulent : lombrics concentrent quatorze fois le DDT du sol, les mollusques très fortement le DDT de l'eau. Les pesticides détruisent des insectes (Leyral et *al.*, 2007).

2- Pour l'homme

Les pesticides sont impliqués dans de nombreuses intoxications aiguës ou subaiguës accidentelles dans les symptômes sont connus. Les professionnels : fabricants, utilisateurs, subissent des intoxications chroniques. Les règles d'utilisation doivent donc être rigoureusement respectées. La toxicité à long terme des pesticides est en fonction de facteurs intrinsèques : Age, état du sujet, et extrinsèques : niveau nutritionnel, pollution de l'environnement. Les effets à long terme font l'objet d'études portant sur la mutagénicité. La tératogénicité et cancérogénicité (Diezy et Felley, 2008) .

Mais globalement, à court terme, les insecticides ont pu limiter certain maladies transmises par les insectes. De faible coût, ils permettent d'augmenter les récoltes effectives mondiales détruites par les insectes. Les maladies des plantes et limités par la croissance des mauvaises herbes. Cependant, la tendance à la culture uniformisée rend plus fragiles les plantations, poussant les agriculteurs à utiliser toujours plus de produits phytosanitaires, d'où l'importance du développement de la lutte biologique pour limiter la lutte chimique.

4.1. Effets positifs des traitements technologiques sur les pesticides

Le lavage élimine assez bien les fongicides, l'épluchage est efficace contre les pesticides de surface, mais peu contre les insecticides systémiques.

Le chauffage en milieu humide : cuisson ménagère ou stérilisation, détruit 100% DES organophosphorés, le blanchiment 80%. Les pesticides liposolubles subissent une perte importante par entraînement à la vapeur. (Leyral et *al.*, 2007).

5. Cas des métaux lourds

Ils sont appelés ainsi par ce que leurs cations forment avec l'hydrogène sulfuré des sulfures insolubles, ce qui leur confère un caractère généralement cumulatif associé à des propriétés thiolprives qui sont majoritairement responsables de leur toxicité biochimiques (Diezi et *al.*, 2008).

On peut aussi ajouter l'aluminium (Al) et l'étain (Sn) à cause de leurs insolubilités intestinales. Ils sont ubiquitaires. En générale, les métaux lourds se trouvent dans nos aliments via la pollution de l'eau et de l'air, les substances ajoutées involontairement lors de la préparation ou la contamination à partir des récipients dans lesquels ils sont conservés. Parmi les voies de pénétration de ces métaux, on cite la voie pulmonaire et la voie digestive.

L'homme au repos inhale au minimum 12 à 15m³ d'air/24h. La surface des alvéoles étant de 100m³.

6. Les principales catégories de substances toxiques

Certains métaux sont indispensables au fonctionnement de l'organisme (ex. Fe, Zn, Co, Mg, Se...), mais ils peuvent être toxique si l'exposition est excessive. D'autre n'ont pas un rôle physiologique connu, ils sont donc uniquement toxiques. Les principaux représentants de ce dernier groupe sont évoqués dans cette partie.

6.1. Plomb (Pb)

La voie d'exposition principale est alimentaire (nourriture, eau de boisson contaminés). Les conduites d'eau potable, les glaçures de poteries, certaines peinture d'intérieure. En plus, des expositions professionnelles. L'exposition de la population au Pb a remarquablement réduit depuis qu'il n'est plus employé comme additif de l'essence de voiture. Le plomb et aussi, avec l'arsenic, un des poisons les plus anciennement connus, responsable l'intoxication aiguës mais surtout chroniques : le saturnisme (Leyral et *al.*, 2007).

Les principaux organes cibles sont : le système nerveux central et périphérique et la moelle hématopoïétique ; des lésions rénales, un effet immunodépresseur, une réduction de la fertilité et une augmentation de la tension artérielle sont d'autres actions toxiques du Pb.

Le plomb est facilement attaqué, en présence d'oxygène, par les acides faibles tels que l'acide carbonique dissous dans les eaux dites douces ou progressives des pays à sol granitiques ou gréseux, mais également les acides des légumes et des fruits et même les acides gras libérés lors du rancissement des lipides (Elsehans et *al.*, 1991)

Son absorbance est en compétition avec le calcium par des mécanismes assez proches. Il se lie fortement aux groupements thiols (-SH) de deux enzymes essentielles à la biosynthèse de l'hémoglobine, et entraîne des altérations fonctionnelles des protéines enzymatiques et structurales. L'accumulation de leur substrat sert au dépistage du saturnisme professionnel (FAO,2008).

D'autre manifestation clinique du saturnisme, avec leurs seuils de concentration sanguine, sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau 4. Taux sanguins (Seuil) associés à la toxicité du Pb (Diezi, 2008).

Effets toxiques	Taux sanguins ($\mu\text{g}/\text{dl}$ sang)
Sang et cardiovasculaire	
- Inhibition des enzymes de synthèse d'hémoglobine	<10
- Anémie	50
- Hypertension artérielle	<10
Rein	
Diminution de filtration glomérulaire	<10
Néphropathie toxique	>10-20
Système nerveux centrale et périphérique	
encéphalopathies	Adultes 100-120 Enfants 70-100
Néphropathie périphérique	30-40
Trouble comportementaux (adultes)	40-80
Autres effets	
Diminution de fertilité masculine	<10
Coliques (enfants)	60-100

Des dispositions réglementaires limitent les apports alimentaires en plomb. $\leq 10\mu\text{g}/\text{L}$ dans des eaux destinées à l'alimentation.

Le plomb métal ubiquitaire à concentration de 16ppm dans le sol, oligoélément indispensable sans doute, ne semble pas actuellement poser de problèmes graves au niveau alimentaire sauf lors de retombées atmosphériques liées à la pollution industrielle (lait de vache pollué par la proximité d'usine autour de pâturages). La DHA du plomb est de $1500\mu\text{g}$. rognons et huitres, aliments les plus contaminés, contient, respectivement, jusqu'à $500\mu\text{g}$ et $250\mu\text{g}$ de plomb par Kg (Diezi et felley, 2008).

6.2. Le mercure

Ce métal possède un effet cumulatif. Sa toxicité à long terme s'exerce au niveau du rein et su système nerveux. 5 à 10% de la qualité ingérée du mercure ionisé est absorbée.

Ce métal existe sous différentes formes d'oxydation et forme chimique : mercure métallique, sels mercuriels, mercure organique tel que le méthyl-mercure. Chaque forme chimique possède des caractéristiques cinétiques et toxicologiques. L'exposition est respiratoire pour les vapeurs d' Hg^0 , orale pour les autres formes, les contaminations par ce métal sont d'origine environnementale et professionnelle (Elsehan et al.,1991).

Le mercure est transformé facilement en dérivés organomercuriels, en particulier en méthyl-mercure par le biais des microorganismes, forme très toxique qui peut être incorporés dans des chaînes alimentaires (Poisson, homme), menant à des facteurs importants de bioaccumulation (Leyral et al.,)

Les cibles de toxicité par le Hg varient selon la forme chimique: rein pour le mercure inorganique (Hg^{+2} , système nerveux central et périphérique), tandis que la forme métallique est rapidement inhalé et distribué dans les tissus, puis bio transformé en Hg inorganique, comme ils sont également les formes organiques d'Hg. Les $T_{1/2}$ d'élimination biologique sont généralement comprises entre 20 et 90 jours, les voies d'éliminations fécale et urinaire (Elshans et al., 1991)

Toutefois, la forme organique de mercure, traverse le placenta et atteint des concentrations fœtales plus élevées que celle des tissus maternels, où une sensibilité particulière du cerveau fœtal été remarqué avec l'inhibition de la division cellulaire et de la migration neuronale, altération de développement de la cytoarchitecture (fig.15).

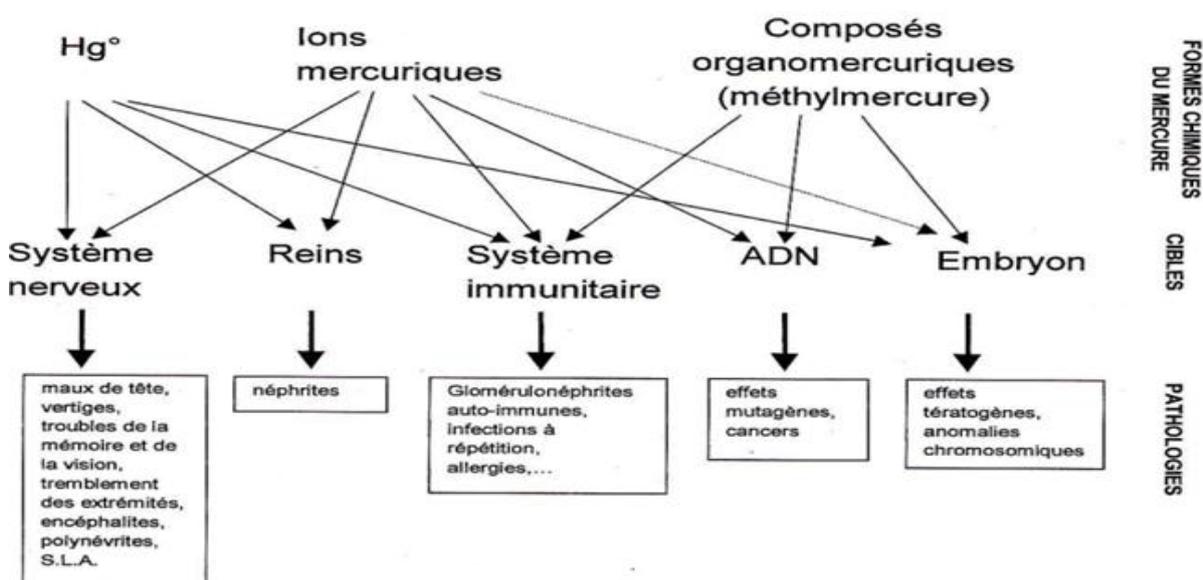


Figure 15. Les manifestations toxiques de mercure avec ces différentes formes chimiques.

6.3 Aluminium

Il est largement présent dans notre ration quotidienne avec une quantité au moins de 10mg par jour. Les casseroles, les emballages métalliques augmentent cette dose. Il est caractérisé par sa légèreté avec une densité de 2.7 (7.8 pour le fer), très malléable, non sujet à des phénomènes électrochimiques comme le fer blanc, l'aluminium donne des sels incolores et inoffensifs. Les dérivés de l'aluminium sont mal absorbés. Il est peu couteux, l'aluminium matériau alimentaire de plus en plus utilisé avec une pureté de 99.5%. Cependant, les analyses chez les sujets malades rénaux dialysés, traité par 2g de gel d'alumine (oxyde d'aluminium), ont montré la neurotoxicité de ce dérivé pouvant aller jusqu'à des phénomènes de démence (Leyral et *al.*, 2007).

Des recherches plus avancé impliquent plutôt la richesse de l'eau de dialyse en ce métal. Ceci a conduit la CEE a fixé à 200µg/l. la concentration limite de l'eau de boisson, éventuellement purifiée par le sulfate d'aluminium qui est ensuite éliminé par floculation. Il semble, en effet, que la perméabilité du tube digestif à l'aluminium augmente avec de fortes dose ce métal et avec une élévation du taux de parathormone (trouble présenté par les insuffisants rénaux chroniques (Leyral et *al.*, 2007, Diezi et felley, 2008).

Conclusion

La discipline des sciences toxicologiques intéresse de plus en plus les différents secteurs, médicale, pharmaceutique et d'autres plusieurs domaines notamment, celui de l'agroalimentaire et surtout avec le développement des nouvelles technologies et procédés de fabrications en vue de répondre aux exigences des consommateurs en matière de qualités. Toutefois, La réponse aux différents besoins des clients nécessite l'amélioration continue des produits, allant de la matière première jusqu'au produit fini tous en passant par les différents ingrédients ajoutés.

L'amélioration de la qualité nutritionnelle, organoleptique et microbiologique des denrées alimentaire par l'addition des différents adjuvants (conservateurs, antioxydants, améliorants.....etc.) et de même l'application des traitements distinct pour lutter contre les différents exterminateurs de culture (pesticides, insecticide et les herbicide.....etc.) où l'employabilité de ces derniers doit être réglementé par le biais des études toxicologique, préalablement établie dans le but d'éliminé tous les risques d'intoxication alimentaire avec ces différents origines.

En effet, le présent document a mis en évidence les différentes voies de pénétration des xénobiotiques ainsi que, le devenir des substances dans l'organisme avec les différentes phases (toxicocinétique et toxicodynamique). Suivi par, les tests d'évaluation de degré de toxicité (aiguë, subchronique et chronique) afin de déterminé à la fois, la concentration à risque potentiel (DL50) et la dose recommander (DES, DJA, DHA et LMR) et sans risque pour le consommateur. Cette dernière est influencée par différents facteurs (extrinsèque et intrinsèque). Ce qui explique la variabilité des doses admissibles entre les différents individus. Des exemples concrets (additifs alimentaires, les pesticides avec leurs différents forme et les métaux lourds) ont été résumés dans ce présent travail, dans le but de savoir non seulement les effets ajoutés aux produits alimentaires mais aussi les effets néfastes et/ou toxiques sur le consommateur dans le cas où les doses autorisées non pas été respecté.

« Seule la dose juste permet de distinguer un médicament d'un poison »

Références bibliographiques

Chaveron Henri, 1999. Introduction à la toxicologie nutritionnelle. 214p.

Derache.Roger. 1986. Toxicologie et sécurité des aliments, Technique et Documentation, Lavoisier, 1986. 594 : 2-70.

Diezi Jacques, Felley Emmanuela, 2008. Précis de toxicologie, édition médecine et hygiène. 197: 7-8-10.

Elsenhans, B, Schuemann K, Forth, W., 1991: «Toxic metals: Interactions with essential metals», dans I.R. Rowland (directeur de publication): *Nutrition, Toxicity and Cancer* (Boca Raton, Floride, CRC Press).

FAO, 2008. L'état de l'insécurité alimentaire dans le monde. Prix élevés des denrées alimentaires et sécurité alimentaire- menaces et perspectives. 56p.

Kidane Weldeghaber, Maetz Materne, Dardel Philipe, 2007. Sécurité alimentaire et développement agricole en Afrique subsaharienne. Dossier de l'accroissement des soutiens publics. Rapport principale. 108p.

Lapointe Gilles, 2004. Notion de toxicologie, commission de la sante et la sécurité du travail du Québec. 64: 11-13

Leyral Guy, Felley-Bosco Emanuel, 2007. Microbiologie et toxicologie des aliments. Hygiène et sécurité alimentaires. 4^e Edition science des aliments. 286: 245-253-258.

Menu Estelle, Mehring, 2015. Toxicologie. 1^{re} Edition de Boeck « prépa pharma ». 107 : 99

Murat Murielle, 2009. Nutrition humaine et sécurité alimentaire, Collection BTS, ESF économie sociale familiale. 687p.

Sine Jean. Pierre, 2010. Enzymologie et application : Ellipses Edition SA. 462 : 62, 63.

Verlag George Thieme, 2002. Guide pratique de la toxicologie, 2^e édition de Boeck. 317: 13.

Quemeneur E, Lamazurier E. et Ménager M.T, 2012. La toxicologie : la multidisciplinarité au service de la sécurité sanitaire et environnementale », L'Actualité chimique, no 367-368, p. 17-23.

Viau Claud, Tardif Robert, 2003. Toxicologie . Environnement et santé publique- Fondement et pratique. Edition : Tec et Doc, Action Vale, Paris. pp. 119-143.

Kurzel. R.B, 1992. Disorders of the female reproductive system and developmental disorders. Dans A.B. Trachier Principales and productrice of Environmental Medicine, New York, Plenum Medical Book. P. 413-435.

Tarcher. A.B. et Calabrese, 1992. Enhanced susceptibility to environmental chemicals. Dans A.B. Trachier Principales and productrice of Environmental Medicine, New York, Plenum Medical Book. P. 189-213.