

# **Textbook du Cours**

## **TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE**

**3<sup>e</sup> Année Licence**

**Technologie Agroalimentaire & Contrôle de Qualité**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ DE BOUIRA**

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCE DE LA TERRE**

**DEPARTEMENT DES SCIENCES AGRONOMIQUES**

## **Textbook du Cours**

# **TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE**

**3<sup>e</sup> Année Licence**

**Technologie Agroalimentaire & Contrôle de  
Qualité**

Document préparé par :

**Dr.IAZZOURENE Ghania**

**Maitre de Conférences-B**

**Année universitaire : 2017/2018**

## **Avant-propos**

L'enseignement de la toxicologie alimentaire vise à fournir les informations nécessaires concernant les principaux xénobiotiques transmis par l'alimentation et leur mode d'action dans l'organisme humain. Montrer que la présence des polluants de diverses origines dans l'alimentation est un risque fatal, qui a fait l'objet de différentes études depuis la nuit du temps jusqu'à l'heure actuelle.

Vue l'insuffisance des ressources pédagogiques en Sciences Alimentaires, l'étudiant peut trouver des difficultés énormes pour bouquiner et avoir un bagage concernant certaines notions relatives à la nutrition et sa qualité.

Le présent document est un support de cours et servira comme un Textbook pour les enseignants, mais il est surtout destiné aux étudiants de 3<sup>e</sup> année LMD Domaine Sciences de la Nature et de la Vie ; spécialité : Technologie Agro -alimentaire et Contrôle de Qualité.

Il a pour but d'apporter aux étudiants les éléments suffisants mais aussi nécessaires de cours d'une matière essentielle: Toxicologie alimentaire.



## Sommaire

Chapitre I : Généralités.....	1
Introduction .....	1
1. Toxicologie et production agro-alimentaire .....	1
2. Toxicologie et environnement.....	2
3. Toxicologie et transformation des aliments .....	2
4. Toxicologie et pollution naturelle des aliments.....	2
5. La toxicologie et le comportement du consommateur.....	3
6. Définitions et concepts.....	4
Chapitre II : Les besoins nutritionnels.....	8
1. L'eau.....	8
2. Protides.....	9
3. Lipides.....	11
4. Glucides.....	11
5. Fibres.....	12
6. Minéraux .....	13
7. Oligo-éléments .....	14
8. Vitamines.....	15
Chapitre III : Mécanisme d'action des toxiques.....	15
1. Phase d'exposition.....	16
2. La phase toxicocinétique .....	16
2.1. Absorption.....	17
2.2. Distribution.....	18
2.3. La biotransformation.....	20
2.3.1. Réactions importantes de biotransformation .....	21
2.3.2. Résultats de la biotransformation en termes d'activité toxique.....	28
2.3.3. Notion de la biotoxification.....	29

2.4. Elimination du toxique .....	31
2. 4.1. Elimination par voie fécale.....	31
2.4.2. Elimination par voie urinaire.....	31
2.4.3. Elimination par voie respiratoire.....	32
2.5. Clearance et temps de demi-vie.....	32
3. La phase de toxicodynamique.....	33
3.1. Interaction entre un toxique et un récepteur.....	33
3.2. Types de liaison chimique.....	34
3.3. Action toxique.....	34
Chapitre IV : Risques toxicologiques liés à l'alimentation.....	35
1. Toxi-infections alimentaires.....	35
1.1. Infections bactériennes.....	35
1.1.1. Salmonelloses.....	35
1.1.2. Intoxications à staphylocoques.....	36
1.1.3. Infections à <i>Clostridium perfringens</i> .....	36
1.1.4. Botulisme.....	36
1.1.5. Autres germes.....	37
1.2. Infections virales.....	37
1.3. Infections parasitaires.....	37
2. Toxicité naturelle de certains aliments .....	38
2.1. Champignons vénéneux.....	38
2.2. Mycotoxines.....	38
2.3. Toxines diverses .....	39
2.4. Composés toxiques qui ne prennent naissance que dans les aliments ou dans le tube digestif humain .....	40
3. Pollution chimique des aliments.....	42
3.1. Biocides.....	42
3.2. Résidus provenant de matériaux d'emballage, de produits de nettoyage et de désinfectants...	43
3.3. Additifs aux médicaments et à l'alimentation du bétail.....	44
3.4. Colorants et Additifs dans les denrées alimentaires.....	45
3.5. Métaux lourds.....	48
4. Contamination par substances radioactives.....	49

5. Irradiation des aliments.....	49
6. Polluants apparaissent lors de la préparation des aliments.....	52
7. Organismes génétiquement modifiés.....	53
Références bibliographiques.....	55





## **Chapitre I : Généralités**

### **Introduction**

Il existe plusieurs approches de la toxicologie alimentaire et de la sécurité alimentaire dans leurs définitions et leurs objectifs. Les limites de la toxicologie des aliments confinent souvent en effet à des problèmes techniques de production agro-alimentaire, à des problèmes de stockage, de distribution, de coût, les limites touchent aussi des problèmes socio-économiques, où le comportement du consommateur a une place première.

La toxicologie alimentaire fait appel à des disciplines extrêmement variées : depuis la chimie structurale, la biophysique et la biochimie les plus fondamentales pour comprendre un mécanisme toxique, la génotoxicité jusqu'aux aspects les plus complexes de la pathologie comme la cancérogénicité, en passant bien entendu par les deux disciplines clés liées à l'aliment : la nutrition et l'analyse physico-chimique la plus fine des polluants résiduels des aliments.

#### **1. Toxicologie et production agro-alimentaire**

La chaîne alimentaire, ce vaste ensemble qui va depuis ceux qui font l'aliment jusqu'à ceux qui le consomment, concerne à tous les niveaux la toxicologie alimentaire. Un des buts de la toxicologie est d'être une science d'application sélective, en ce sens qu'elle permet de contrôler des organismes parasites sans toucher à d'autres groupes de population que l'on veut protéger ; la phytopharmacie et l'emploi de pesticides trouvent ici leur champ d'application. Les semences, le sol où pousseront les plantes, les plantes elles-mêmes, sont infectées par toute sorte de champignons, d'insectes et leur élimination garantit une bonne production agricole, à la fois sur le plan qualitatif et quantitatif. Appliquer des dérivés chimiques et trouver de nouveaux produits qui contrôlent la prolifération des parasites est une nécessité première.

Mais il ne faudrait pas perdre de vue, que si les pesticides sont nécessaires, ils sont aussi de redoutables toxiques ; ils sont dangereux à deux titres, pour celui qui applique et pour celui qui risque de consommer des résidus avec ces aliments en quantité notable, plus que la dose journalière acceptable. C'est ce double aspect de la toxicité des pesticides qui intéresse le toxicologue, dans leurs effets biologiques et physiopathologiques, à court terme et à long terme en fonction du temps d'exposition et de la dose.

## **2. Toxicologie et environnement**

Nous vivons sur une terre où le sol a été et est toujours intensivement exploité, dans un monde où les pays les plus dynamiques économiquement ont une industrie puissante et entraînant pour les autres ; la rançon de cette exploitation et de cette production industrielle intense est une pollution de l'environnement qui atteint certainement les limites tolérables.

La production agro-alimentaire n'échappe pas à la pollution qui revêt des formes multiples : pollution des sols et des nappes phréatiques, pollution de l'air, retombées des pollutions industrielles, conséquences d'une urbanisation intense et désordonnée, tout ceci contribue pour une large part à la présence dans les aliments, depuis la ferme jusqu'à la table du consommateur, de polluants, de situations des pollutions qu'il s'agit à cerner, de réduire, pour atteindre des taux de résidus aussi bas que possible.

C'est là un des objectifs de la toxicologie alimentaire, proche d'ailleurs ici des objectifs de l'écotoxicologie.

## **3. Toxicologie et transformation des aliments**

La transformation des aliments de base, vue sous l'angle de leur qualité positive (non perte des nutriments, de vitamines, d'oligo-éléments) mais aussi sous l'angle négative (absence de pollutions et propreté bactériologique), nécessite un contrôle de chaque instant. L'on sait qu'au milieu du 19<sup>e</sup> siècle est née la grande industrie alimentaire qu'en même temps que l'industrie chimique et celle-ci a contribué amplement au développement de première, l'emploi de correctifs, d'additifs aux aliments est devenu une nécessité et l'on ne voit pas de raisons sérieuses de se passer de ces correctifs chimiques.

La question des additifs, des auxiliaires technologiques, des matériaux d'emballage, des produits de nettoyage est primordiale pour une industrie alimentaire, pour son essor, son innovation, ses coûts, la toxicologie doit veiller à l'innocuité des produits ajoutés, mais sa position n'est pas ici seulement négative et réglementaire bien au contraire, la toxicologie peut aider aussi à l'innovation, aux choix des additifs, à leur emploi judicieux, elle apporte en définitive à l'industrie et à la consommation une certaine garantie, une certaine caution.

## **4. Toxicologie et pollution naturelle des aliments**

De tout temps les aliments ont été pollués naturellement, que ce soit par certaines bactéries, certaines moisissures ou même certaines pratiques culinaires. Si l'alimentation a un rôle dans l'installation de maladies graves comme le cancer, c'est certainement du côté des pollutions naturelles qu'il faille chercher, en fait ici la responsabilité de tout l'ensemble est concernée :

l'agriculteur qui récolte et stocke dans des conditions très humides favorisant la croissance des champignons toxigènes, l'industrie de transformation qui ne maîtrise pas ses fabrications, la cuisine familiale dont les pratiques souvent ancestrales sont quelquefois à l'origine de contamination d'autant plus grave qu'elle soit répétées, le consommateur dont l'alimentation est déséquilibrée, trop pauvre en nutriments et enfin la toxicologue qui n'a pas découvert tous les risques encourus, n'a pas su en mesurer certains, les a exagérés ou les a minimisés.

### **5. La toxicologie et le comportement du consommateur**

La part de responsabilité de ceux qui consomment n'est pas négligeable, loin de là .c'est la dose qui fait le poison, cet aphorisme, on le verra, est à la base de la notion de dose journalière acceptable. Le toxicologue et le législateur peuvent et doivent intervenir dans la détermination de ces doses journalières acceptable des polluants et des additifs, dans leur contrôle, dans la détermination de doses technologiquement utiles des additifs. Par contre ils sont sans pouvoir sur le comportement du consommateur, celui-ci peut avoir un régime complètement déséquilibré, très riche en lipides, trop élevé en alcool, en sel, un régime subscarencé en nutriments essentiels, le toxicologue ne pourra qu'informer le consommateur sur les risques encourus, si les risques des polluants sont relatifs, parce que contrôlés au moins avec les risques que l'on connaît, par contre les risques avec un régime déséquilibré sont certains, sans trop se tromper on peut dire qu'absorber une grande quantité de calories, sous forme de sucres ou de lipides, une grande quantité d'alcool, est autrement dangereux qu'absorber quelques dixièmes de milligrammes d'un pesticide ou de plomb, là encore c'est la dose qui fait le poison et une attitude raisonnable du consommateur, responsable de sa santé et bien informé, est la meilleure des défenses. Le toxicologue ne doit pas perdre de vue cet aspect majeur dans son jugement, à savoir que les toxiques des aliments sont véhiculés par l'aliment lui-même et que les toxicités doivent être placées dans le cadre d'une alimentation équilibrée, il rejoint bien évidemment les recommandations de la diététique.

## 6. Définitions et concepts

L'exposition, la dose et la réponse

La *toxicité* est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme.

Le terme *xénobiotique* désigne une «substance étrangère», c'est-à-dire extérieure à l'organisme, par opposition aux composants endogènes. Les xénobiotiques comprennent les médicaments, les produits chimiques industriels, les poisons naturels et les polluants environnementaux.

Un *danger* représente une toxicité potentielle pouvant survenir dans un cadre ou une situation déterminée.

Un *risque* est la probabilité d'apparition d'un effet nocif spécifique. Il est souvent exprimé en pourcentage de cas dans une population donnée pour une durée déterminée. Une évaluation du risque peut être faite à partir de cas réels ou par projection de cas futurs, basée sur des extrapolations.

L'*évaluation de la toxicité*, de même que la *classification de la toxicité*, peuvent être utilisées dans un but réglementaire. Il s'agit d'une classification arbitraire des doses ou des niveaux d'exposition («très toxique», «extrêmement toxique», «modérément toxique», etc.) à l'origine d'effets toxiques qui permet de répertorier les produits exerçant une toxicité aiguë. La classification de la toxicité permet de regrouper les produits chimiques dans des catégories générales selon leur effet toxique essentiel, par exemple les allergènes, les neurotoxiques, les cancérigènes, etc. Elle peut avoir une valeur administrative d'avertissement et d'information.

La *relation dose-effet* est 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.

Il est essentiel pour la toxicologie d'établir les relations dose-effet et dose-réponse. En médecine (épidémiologie), le critère de relation causale souvent employé entre un agent et une pathologie repose sur la proportionnalité entre la dose et les effets ou réponses observés.

Plusieurs courbes dose-réponse peuvent être tracées pour un même produit chimique

- une par type d'effet. La courbe dose-réponse pour la plupart des effets toxiques (quand ils sont étudiés dans une population importante) a une forme sigmoïde. On observe généralement une zone de doses faibles où aucune réponse ne peut être détectée; avec l'augmentation de la dose, la réponse suit une courbe ascendante pour atteindre généralement un plateau à 100% de réponses. La courbe dose-réponse reflète les variations interindividuelles dans une population. La pente de la courbe varie d'un produit chimique à l'autre et selon le type d'effet. Dans le cas de certains produits chimiques présentant des effets spécifiques (cancérogènes, initiateurs, mutagènes), la courbe dose-réponse peut être linéaire pour une gamme de doses donnée dès la dose zéro. Cela signifie qu'il n'existe aucun seuil pour ces substances et que des doses mêmes faibles font encourir un risque. Au-delà de cette gamme de dose, le risque peut passer à un taux plus important que le taux linéaire.

Les variations d'exposition en cours de journée ou la durée totale d'exposition au cours d'une vie peuvent être aussi importantes pour le résultat observé que la dose moyenne ou même la dose intégrée. Des pics élevés d'exposition peuvent être plus dangereux qu'une exposition plus régulière. C'est le cas avec certains solvants organiques. Par ailleurs, pour certains cancérogènes, il a été démontré expérimentalement qu'à dose totale identique, le fractionnement en plusieurs expositions a une incidence accrue sur l'apparition de tumeurs.

La *dose* est souvent exprimée en tant que quantité (mg/kg de poids corporel) de xénobiotique ayant pénétré l'organisme. Elle peut être exprimée de différentes manières (plus ou moins informatives): *dose d'exposition*, concentration dans l'air d'un polluant inhalé durant une certaine période (huit heures en général en hygiène du travail); *dose retenue* ou *absorbée* (également appelée en hygiène du travail *charge corporelle*) qui est la quantité présente dans l'organisme à un moment donné pendant ou après une exposition. La *dose tissulaire* est la quantité de substance dans un tissu spécifique et la *dose cible* est la quantité de substance (généralement un métabolite) liée à la molécule critique. La dose cible est la quantité de produit chimique (en mg) fixée par mg de macromolécule spécifique dans un tissu. Pour utiliser ce concept, il faut disposer d'informations sur le mécanisme d'action au niveau moléculaire. La dose cible est associée plus précisément à l'effet toxique.

La dose d'exposition ou la charge corporelle, plus facilement disponibles, sont liées de manière moins précise à l'effet toxique.

Les *effets additifs* sont le résultat d'une exposition combinée à plusieurs produits chimiques, où les toxicités particulières sont simplement additionnées les unes aux autres ( $1+1 = 2$ ). Lorsque les produits chimiques agissent selon le même mécanisme, on peut présumer qu'ils auront un effet additif, mais il n'en va pas toujours de même dans la réalité. Ainsi, il peut arriver que l'interaction entre des produits chimiques aboutisse à une inhibition (*antagonisme*), l'effet observé étant plus faible que celui attendu par addition des effets des produits chimiques individuels ( $1+1 < 2$ ). Inversement, la combinaison de produits chimiques peut produire un effet plus prononcé que celui attendu par simple addition (réponse augmentée chez les individus ou augmentation de la fréquence des réponses parmi une population) (*synergie*) ( $1+1 > 2$ ).

Le *temps de latence* est le temps qui s'écoule entre une première exposition et l'apparition d'un effet ou d'une réponse décelables. Ce terme est souvent employé pour les effets cancérogènes, où les tumeurs apparaissent longtemps après le début de l'exposition et quelquefois bien après son arrêt.

Une *dose seuil* est le niveau de dose en dessous duquel aucun effet observable ne survient. Il existe des seuils pour certains effets, notamment les effets toxiques aigus, mais non pour d'autres, par exemple pour les effets cancérogènes (initiateurs formant des adduits à l'ADN). Une simple absence de réponse dans une population donnée ne saurait cependant être interprétée comme la preuve de l'existence d'un seuil. Elle peut être due à un simple phénomène statistique: un effet toxique ne se produisant qu'à faible fréquence pourra ne pas être décelé dans une petite population.

La  $DL_{50}$  (dose létale 50) est la dose qui entraîne le décès de la moitié du lot d'animaux de laboratoire soumis au toxique étudié. Elle est souvent employée dans la littérature classique comme une mesure de la toxicité aiguë des produits chimiques. Plus la  $DL_{50}$  est élevée, plus la toxicité aiguë est faible. Un produit chimique très toxique (avec une faible  $DL_{50}$ ) est dit *violent*. Il n'existe pas nécessairement de corrélation entre la toxicité aiguë et la toxicité chronique. La  $DE_{50}$  (dose efficace) est la dose responsable d'un effet spécifique autre que la létalité chez 50% des animaux.

La valeur *NOEL* (*NOAEL*) (No Observed (Adverse) Effect Level) correspond à la dose à laquelle aucun effet (nocif) n'est observé, ou encore la plus forte dose n'entraînant aucun effet toxique. Pour établir une valeur NOEL, il faut disposer de nombreuses doses dans une population importante mais aussi d'autres informations pour s'assurer que l'absence de réponse n'est pas simplement le résultat d'un phénomène statistique. La valeur *LOEL* (Low Observed Effect Level) correspond à la dose efficace la plus faible sur une courbe dose-réponse, ou à la plus faible dose provoquant un effet.

Les *extrapolations* sont des estimations théoriques qualitatives ou quantitatives de toxicité (extrapolation d'un risque) obtenues par déduction de données d'une espèce à l'autre, ou d'un ensemble de données dose-réponse obtenues dans une zone de doses élevées à des zones de dose-réponse pour lesquelles il n'existe pas de données. Elles permettent de prévoir une réponse toxique en dehors du champ d'observation. On les établit à partir de modèles mathématiques basés sur la connaissance du devenir d'un produit chimique dans l'organisme (modèle toxicocinétique) ou sur la probabilité statistique de la survenue d'un mécanisme biologique (modèle biologique ou mécanistique). Certains organismes nationaux ont mis au point, dans un but réglementaire, des modèles d'extrapolation complexes permettant de prévoir un risque (voir commentaires sur l'évaluation du risque plus loin dans ce chapitre).

Les *effets systémiques* sont les effets toxiques observés dans des tissus éloignés de la voie d'absorption.

L'*organe cible* est l'organe principal ou l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition. Un même produit chimique pénétrant dans l'organisme peut atteindre des organes cibles différents selon la voie, la dose, le sexe et l'espèce. Les *effets aigus* sont des effets survenant rapidement (en général en moins de vingt-quatre heures) après une exposition limitée; ils peuvent être réversibles ou irréversibles.

Les *effets chroniques* surviennent après une exposition prolongée (mois, années, décennies) ou persistent une fois que l'exposition a cessé.

Une *exposition aiguë* est une exposition de courte durée, tandis qu'une *exposition chronique* est une exposition de longue durée (parfois toute la vie).

La *tolérance* (accoutumance ou mithridatisation) est le phénomène qui se produit lorsque des expositions répétées entraînent une réponse inférieure à celle que l'on observe sans prétraitement.

## Chapitre II : Les besoins nutritionnels

### Introduction

Les nutriments sont des substances simples ou complexes mais bien caractérisées au plan chimique et ayant des activités métaboliques communes. À côté des principaux nutriments - protides, lipides, glucides, eau, une place importante est à accorder aux minéraux, aux oligo-éléments, et aux vitamines, compte tenu du rôle physiologique considérable qui leur est attribué maintenant.

#### 1. L'eau

Constituant essentiel des organismes vivants, l'eau est un nutriment indispensable.

La suppression de son apport entraîne la mort en quelques jours.

##### *Teneur en eau*

Elle varie d'un tissu à l'autre : 83 % pour le sang, 70 à 75 % pour le muscle, 40 à 60 % pour le squelette et 15 à 35 % pour le tissu adipeux. La proportion globale en eau des organismes humains varie donc en fonction de la composition en différents tissus (ceci différant selon l'adiposité, l'âge, le sexe) ; elle est en moyenne de 60 %.

##### *Répartition de l'eau en deux secteurs*

Le *secteur extracellulaire* représente 20 % du poids corporel et comprend :

- l'eau plasmatique ou intravasculaire (5 % du poids corporel), de composition et volume constants. Elle est riche en protéines (70 à 80 g/L) ;
- l'eau interstitielle (15 % du poids corporel) de composition variable selon la localisation (lymphe, séreuse, eau intercellulaire). Elle est le plus souvent pauvre en protéines.

L'eau extracellulaire est étroitement liée aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$ .

Le *secteur intracellulaire*, représentant 40 % du poids corporel, est très différent du précédent : riche en ions  $\text{K}^+$ ,  $\text{PO}_4^-$ , et  $\text{Mg}^+$ , pauvre en  $\text{Na}^+$  et en  $\text{Cl}^-$ , riche en protéines.

La répartition de l'eau entre secteurs extra- et intracellulaire varie au cours de la vie.

Le rapport eau extracellulaire/eau totale est de 0,61 à la naissance, descend à 0,45 environ à l'âge adulte, et remonte à 0,50 chez l'adulte âgé.



## *L'eau de boisson*

Elle n'est pas pure car, lors de son passage dans les sols, elle entraîne diverses substances, notamment des sels minéraux. L'eau de boisson est une source non négligeable d'oligo-éléments, de sels minéraux, qui confèrent d'ailleurs à l'eau une certaine qualité gustative que n'a pas l'eau pure. Des eaux trop minéralisées peuvent être dangereuses (excès de sodium par exemple) ou impropres à la cuisson. Les eaux distribuées par les réseaux d'adduction proviennent de sources, de la nappe phréatique, de lacs ou de rivières. Elles subissent un traitement préalable pour les débarrasser des impuretés, des bactéries, des virus, et pour améliorer leur goût (filtration, traitement par le chlore ou l'ozone).

Les eaux se distinguent aussi selon leur teneur en calcium (titre hydrotimétrique).

Les eaux trop dures sont impropres au lavage et à la cuisson et entartrent les canalisations.

Les eaux trop douces (dites agressives) attaquent les canalisations et peuvent véhiculer des sels toxiques (plomb). La gazéification naturelle ou artificielle rend les eaux souvent plus agréables à consommer.

## **2. Protides**

Les protides<sup>1</sup> sont des nutriments particulièrement importants, représentant 15 à 25 % de la matière sèche des aliments. L'homme consomme chaque jour environ 60 à 100 g de protides.

De composition et de structure très variées, les protides ont comme caractéristique commune la présence, à côté du carbone et de l'hydrogène, d'une proportion importante d'azote (en moyenne 1 g d'azote pour 6,25 g de protéine). Les protides sont d'ailleurs la principale source d'azote. Les protéines sont de grosses molécules (poids moléculaire allant de 10 000 à 1 million), avec une structure complexe, caractérisée par des chaînes polypeptidiques, la séquence de base étant composée par les acides aminés. Parmi les acides aminés, certains sont indispensables (essentiels), car non synthétisés par l'organisme. L'absorption intestinale des protides nécessite leur hydrolyse préalable par des protéases digestives, car ne sont absorbés que les acides aminés et des di- ou tripeptides.

Le pool d'acides aminés (et d'azote) de l'organisme est essentiellement dynamique, alimenté par les acides aminés de l'alimentation, et ceux fournis par la protéolyse corporelle.

Les protéines de l'organisme, qui ont des rôles particulièrement importants dans tous les domaines de la vie (en particulier toutes les enzymes sont des protéines), sont en permanence dégradées et re-synthétisées. Les pertes d'azote et d'acides aminés indispensables sont compensées par leur apport alimentaire.

## Sources

Les protides alimentaires peuvent être d'origine animale ou végétale.

### **\*Protéines d'origine animale**

Elles ont une bonne digestibilité et sont donc facilement utilisables par l'organisme. Elles apportent l'ensemble des acides aminés indispensables. Elles ont comme inconvénients leur prix de revient élevé (un animal doit consommer 10 kg de protéines végétales pour produire 1 kg de viande), et leur association fréquente avec des graisses (viandes grasses, fromages gras).

### **\*Protéines d'origine végétale**

Elles sont d'origines diverses, principalement dans :

- *les graines de céréales* (blé, riz, maïs, orge, seigle, sorgho, avoine) contiennent environ 10 % de la matière sèche sous forme de protéines. Elles sont pauvres en glutamine, proline et lysine ;
- *les graines de légumineuses* (pois, fèves, lentilles, lupin, arachide, soja), contiennent 20 à 40 % de protides ; elles sont riches en lysine mais pauvres en acides aminés soufrés (méthionine, cystéine) ;
- *les graines oléagineuses* (soja, arachide, tournesol, colza, noix de diverses variétés), ont des teneurs en acides aminés essentiels qui se rapprochent de celles des protéines animales, avec cependant des inégalités (arachide déficiente en acides aminés soufrés et en thréonine, soja déficient en méthionine) ;
- *les tubercules* (pommes de terre, manioc, igname) ont des teneurs en lysine très variable et sont déficients en acides aminés soufrés.

Les protéines végétales sont souvent liées à des composés indésirables de nature très diverses : inhibiteurs enzymatiques (anti-protéases), inhibiteurs de l'absorption intestinale de certains nutriments (lectines, phytates), peptides toxiques (responsables de troubles neurologiques ou endocriniens, de cancers), alcaloïdes.

Quelles soient d'origine animale ou végétale, les protéines sont souvent modifiées par un traitement préalable à leur consommation (cuisson le plus souvent), qui modifie plus ou moins leur digestibilité, leur biodisponibilité et leur valeur nutritionnelle.

### 3. Lipides

Les lipides constituent un groupe hétérogène de substances insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques (alcool à chaud, éther, chloroforme, benzène).

La structure de base est l'acide gras, composé d'une chaîne hydrocarbonée de diverses longueurs, terminée par un radical acide (COOH). En fait, la grande majorité des lipides alimentaires est sous forme de glycérides (esters de glycérol et d'acides gras), qui sont les principaux vecteurs des acides gras. Les autres lipides sont des molécules plus complexes : phospholipides, cholestérol, sphingolipides, cérides.

Les lipides jouent un rôle énergétique évident puisque, de tous les nutriments, ce sont ceux qui ont le plus fort rendement calorique, mais aussi un rôle fonctionnel important, comme lipides de constitution et comme précurseurs de métabolites importants. Enfin, les lipides véhiculent les vitamines liposolubles. Parmi les acides gras, certains sont indispensables car non synthétisés dans l'organisme des mammifères.

#### Sources

Les aliments apportent les lipides sous deux formes :

- lipides de constitution, entrant dans la composition de nombreux aliments (viandes, poisson, jaune d'œuf, fromages, noix...);
- lipides ajoutés (ou d'assaisonnement), qui permettent d'améliorer l'agrément au goût.

### 4. Glucides

Les glucides, ou hydrates de carbone, sont les nutriments les plus consommés (40 à 70 % de l'apport énergétique total). Leur rôle essentiel est de fournir à l'organisme des substrats pour la formation de glucose, molécule indispensable à beaucoup de cellules et source d'énergie majeure. Ils ont souvent une saveur sucrée (le pouvoir sucrant d'un glucide se compare à celui d'un sucre simple, le saccharose). Malgré leur importance en tant que fournisseur d'énergie, les réserves de l'organisme en glucides sont faibles (glycogène hépatique et musculaire), épuisées en quelques heures.

Les glucides sont constitués de carbone, d'oxygène et d'hydrogène et leur formule générale est toujours proche d'un multiple de  $\text{CH}_2\text{O}$ . Ce sont des polyalcools, comportant souvent d'autres fonctions (aldéhyde, cétone, acide).

Les polyols sont des mono- ou des disaccharides, mais la réglementation ne leur attribue pas la dénomination de sucre.

## Sources

Les aliments d'origine animale apportent peu de glucides. Le glycogène de la viande est en très faible quantité et disparaît rapidement après l'abattage. Le lait contient environ 40 g de lactose par litre, qui persiste dans les yaourts mais disparaît lors de la fabrication des fromages. Ce sont donc les végétaux qui apportent l'essentiel des glucides alimentaires.

### **5. Fibres**

Constituants végétaux de nature polysaccharidique, présents dans des aliments tels que céréales, légumes, fruits, qui ne sont pas hydrolysés par les enzymes digestives, mais sont en partie dégradés par la flore colique. On a tendance actuellement à y adjoindre des produits de type oligosaccharidique, et des produits non glucidiques (tannins, cutines...) qui résistent également à la digestion enzymatique. Le principal intérêt nutritionnel des fibres réside dans leur résistance à la digestion et à l'absorption par l'intestin de l'homme et à leur capacité hydrophile (d'où aptitude à retenir l'eau du contenu intestinal). Ces actions ont des conséquences sur le transit intestinal et la prévention du cancer colorectal, mais aussi des conséquences métaboliques favorables.

Alors que la consommation de fibres était élevée dans les alimentations traditionnelles à base de végétaux, elle a beaucoup baissé avec les changements alimentaires liés à l'industrialisation.

## Sources

L'ingestion de fibres non digestibles dépend bien sûr de la nature des aliments consommés, mais aussi du degré de maturité de l'aliment végétal, et du traitement qu'il a subi avant sa consommation.

Les fruits et légumes contiennent essentiellement cellulose et pectines ; les féculents et les céréales des hémicelluloses, et les sons de blé ou d'avoine sont riches en lignine.

La consommation moyenne de fibres végétales est actuellement en France de l'ordre de 17 g/j. Elle peut atteindre 100 g/j. dans certains pays en développement.

## 6. Minéraux

### *Sodium (Na) et potassium (K)*

Le  $\text{Na}^+$  est le principal cation extracellulaire alors que le  $\text{K}^+$  est le principal cation intracellulaire. Le  $\text{K}^+$  intervient dans le métabolisme cellulaire (protéines et glycogène) et l'excitabilité neuro-musculaire. Il existe une bonne corrélation entre ce rapport et la concentration plasmatique du sodium qui reflète ainsi l'osmolarité corporelle totale. Ce fait montre la difficulté d'interprétation des variations de la natrémie qui paraît ainsi influencée par trois facteurs : le Na et le K échangeables et l'eau totale. La concentration plasmatique du  $\text{K}^+$  n'est pas une bonne mesure du potassium corporel total puisque la plus grande partie de cet ion est dans les cellules.

### *Calcium*

Le calcium est le cation majoritaire du tissu osseux. Le tissu osseux est composé d'une matrice osseuse où se déposent des sels de calcium insolubles. De grandes quantités de calcium doivent être absorbées durant la croissance. Les concentrations de calcium dans l'eau extra- et intracellulaire sont faibles mais très rigoureusement contrôlées.

Les ions calcium jouent un rôle majeur dans l'excitation des cellules musculaires et nerveuses, les changements de perméabilité des membranes cellulaires, la régulation des processus de sécrétion en particulier hormonaux, la médiation de l'action cellulaire de nombreuses hormones, la participation à des réactions en chaîne telle que la coagulation sanguine.

La teneur en calcium ionisé et les flux bidirectionnels de cet ion à travers la membrane cellulaire sont étroitement reliés à la répartition des ions sodium et potassium de chaque côté de cette membrane.

### *Phosphore*

Le phosphore forme avec le calcium les cristaux d'apatite déposés sur la matrice du collagène. Cette forme représente 85 % du phosphore de l'organisme.

Le phosphore exerce de plus plusieurs fonctions indispensables à l'organisme :

- les phosphates représentent le principal tampon intracellulaire et urinaire ;
- les phosphates entrent dans la composition des acides nucléiques et des phospholipides de la membrane cellulaire ;

- sous forme de mono-, di- et tri-phosphates d'adénine et de guanine, les phosphates sont une source d'énergie chimique, permettant le stockage et la libération d'énergie ou l'activation d'enzymes par l'intermédiaire des protéines kinases ;
- les phosphates participent à la régulation de la glycolyse et donc à celle du métabolisme énergétique en formant avec les hydrates de carbone des liaisons riches en énergie.

### *Magnésium*

Tous les tissus humains contiennent de petites quantités de magnésium. Le contenu total en magnésium est de l'ordre de 25 g. La plus grande partie est dans les os, combinée aux phosphates et bicarbonates. Les os jouent un rôle de réserve en magnésium ; 20 % du magnésium total est dans les tissu mous où il est lié aux protéines.

### *Fer*

Le fer a deux rôles majeurs. Le fer joue le rôle de transporteur d'O<sub>2</sub> de l'air atmosphérique aux tissus, car quatre atomes de fer au sein de la molécule d'hémoglobine se combinent à l'O<sub>2</sub> de façon proportionnelle à la pression partielle d'O<sub>2</sub>. Les atomes de fer se fixent à l'O<sub>2</sub> de façon identique au sein des molécules de myoglobine, fournissant ainsi une faible réserve d'O<sub>2</sub> aux muscles. Les ions ferriques et ferreux présents dans les cytochromes et dans de nombreuses protéines participent aux transferts d'électrons et jouent ainsi un rôle majeur dans les réactions d'oxydo-réduction.

## **7. Oligo-éléments**

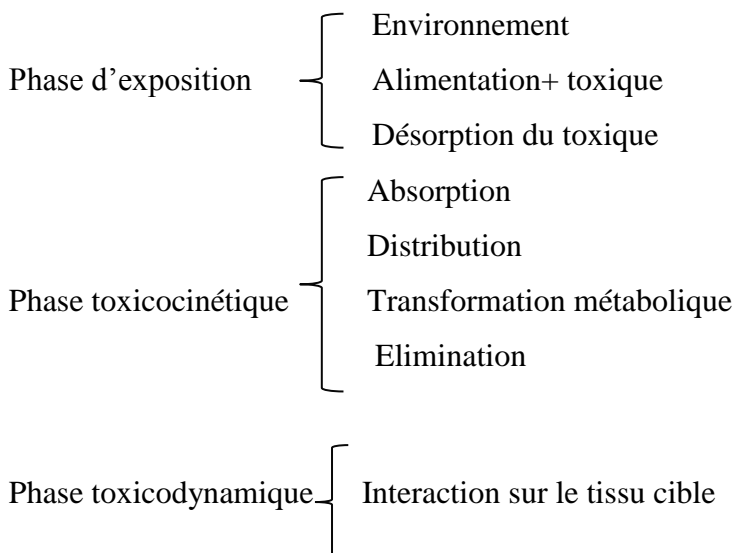
Ils sont également appelés éléments trace. Ce sont des nutriments sans valeur énergétique mais dont la présence est essentielle au métabolisme. Ils constituent moins de 0,01 % du poids corporel. Dix-sept éléments trace ont des fonctions biologiques chez les mammifères ; parmi ces composés, 10 éléments sont considérés comme essentiels chez l'être humain. Outre le fer déjà cité, il s'agit du chrome, du cobalt, du cuivre, du fluor, de l'iode, du molybdène, du manganèse, du sélénium et du zinc. La définition d'éléments trace essentiels répond à des critères précis : leur concentration dans des tissus vivants doit être relativement constante, leur carence doit se manifester par un défaut structural et/ ou fonctionnel reproductible ; ils doivent intervenir dans une réaction biochimique précise ; les troubles dus à leur carence doivent pouvoir être prévenus ou corrigés par l'apport de ce seul élément.

## 8. Vitamines

Les vitamines sont des substances organiques indispensables, sans valeur énergétique propre que l'homme ne synthétise pas ou en quantité insuffisante. Si elles ne sont pas apportées par l'alimentation pendant une durée assez longue, des troubles fonctionnels puis anatomiques apparaissent, qui s'avèrent fatals à plus ou moins longue échéance. La solubilité des vitamines dans les milieux aqueux ou lipidiques permet de les diviser en deux grands groupes : les vitamines liposolubles (A, E, D, K) et les vitamines hydrosolubles (groupes B, C). Cette classification rend compte de la stabilité des vitamines : les vitamines liposolubles sont sensibles à la lumière et à l'oxydation alors que les vitamines hydrosolubles sont plus sensibles à l'humidité, aux agents réducteurs, aux acides et aux bases.

### Chapitre III : Mécanisme d'action des toxiques

L'exposition à des agents potentiellement toxiques, par l'intermédiaire de l'alimentation, apparait à l'heure actuelle inévitable. Le processus de genèse des effets biologiques cliniquement observables d'une substance toxique relève de phénomènes complexes que l'on peut, arbitrairement peut-être diviser en trois phases. En effet ces trois phases sont bien souvent imbriquées l'une dans l'autre et ceci n'est pas sans incidence sur la compréhension des phénomènes observés. Ces trois phases peuvent-être découpées selon le modèle bien connu des pharmacologues dans l'étude d'un médicament.



## **1. Phase d'exposition**

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.

### ➤ **Facteurs généraux**

#### **\*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.

#### **\*le 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 lipophilie du toxique aura une grande importance dans la traversée de ces membranes.

#### **\*Les habitudes alimentaires**

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

#### **\*Autres facteurs**

Le temps au bout duquel l'équilibre entre un organisme et son environnement sera atteint, dépend, outre de la lipophilie, 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.

## **2. La phase toxicocinétique**

Elle comprend les processus impliqués dans l'absorption, la distribution, la conversion métabolique et l'excrétion de l'agent toxique. On appelle « biodisponibilité » la fraction de la dose ingérée qui atteint la circulation générale, après traversée de la paroi digestive.



La dose ingérée, la vitesse d'absorption, la vitesse d'élimination conditionnent la relation « concentration plasmatique-temps ». Ceci est vérifié pour une dose unique, rare en toxicologie nutritionnelle. Dans le cas d'une exposition chronique, cas général en toxicologie nutritionnelle, l'équilibre des concentrations plasmatique sera atteint lorsque les quantités ingérées seront égales aux quantités excrétées par unité de temps. Ceci laisse sous-entendre que les capacités de stockage de l'organisme sont alors saturées, ou bien que l'organisme ne stocke pas le toxique envisagé.

La compréhension de la phase toxicocinétique se complique par les conversions ou les transformations métaboliques que subissent les agents toxiques. Ces transformations métaboliques conduisent à une bioinactivation ou au contraire à une bioactivation ou biotoxification.

## 2.1. Absorption

L'absorption d'un xénobiotique peut avoir lieu par ingestion, par inhalation ou de manière percutanée.

La vitesse d'absorption est influencée d'une façon décisive par l'état d'agrégation (fluide en solution > fluide en suspension), le degré de dispersion (fine > grossière) et la solubilité d'un composé actif.

D'autres facteurs à prendre en compte sont : le degré d'ionisation (valeur du pH), la taille des particules, la vitesse du transit oeso-gastro-duodéal. L'absorption simultanée de nourriture.

L'organisme lui-même a une influence sur l'absorption dépendant de la surface des différents organes (poumon et le tube gastro-intestinal).

Le passage des substances lipophiles à travers l'épithélium de la peau et des muqueuses se fait essentiellement de manière passive par diffusion (**Fig.1**). Pour quelques composés, il existe des systèmes porteurs, qui accélèrent considérablement une diffusion le long du gradient de concentration. Lors du transport actif à contresens d'un gradient de concentration, de l'énergie métabolique est consommée, ou une autre réaction énergiquement favorisée est couplée au transport lors de l'avancement du processus. Des particules plus grosses sont absorbées par phagocytose ou pinocytose (fluides) ou parviennent de l'autre côté de la barrière de l'épithélium par persorption (par exemple la poussière de charbon, les particules d'oxyde de fer).

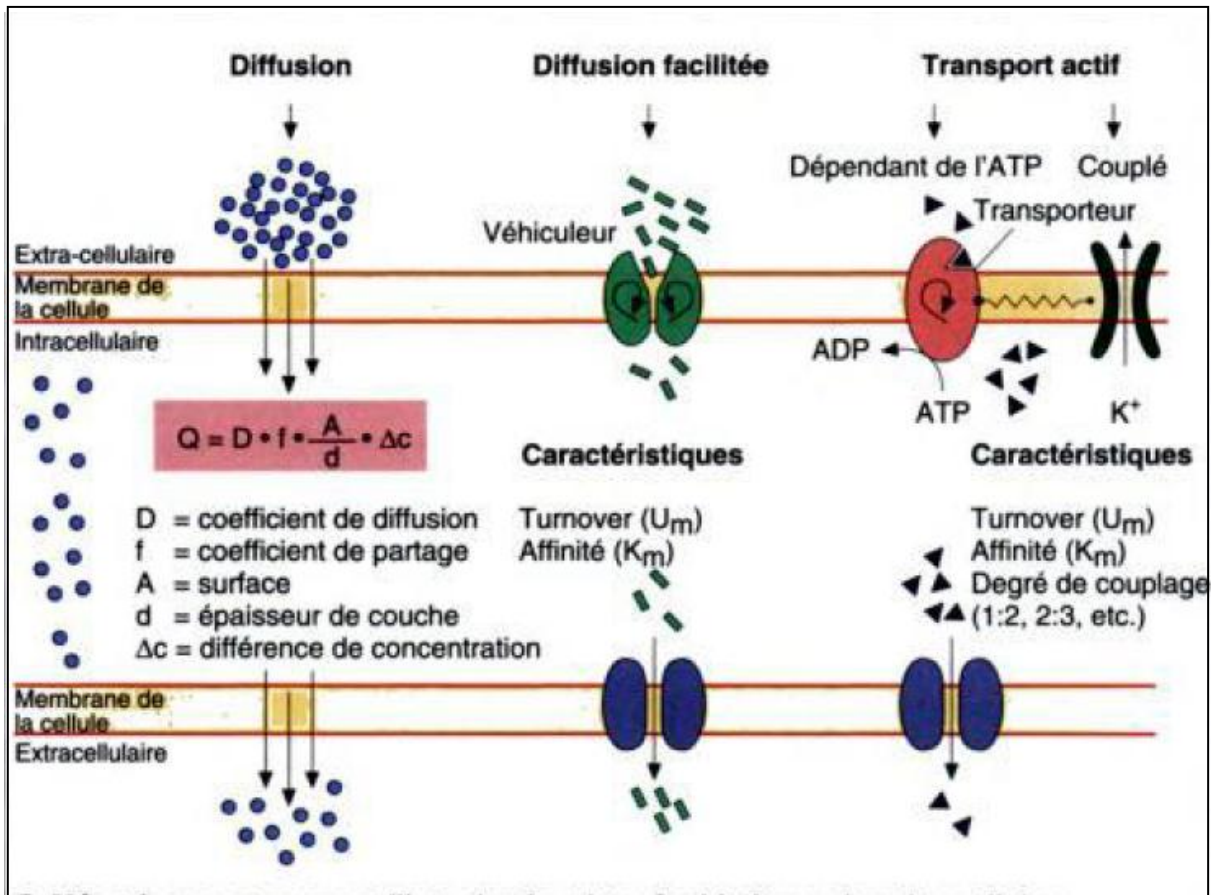
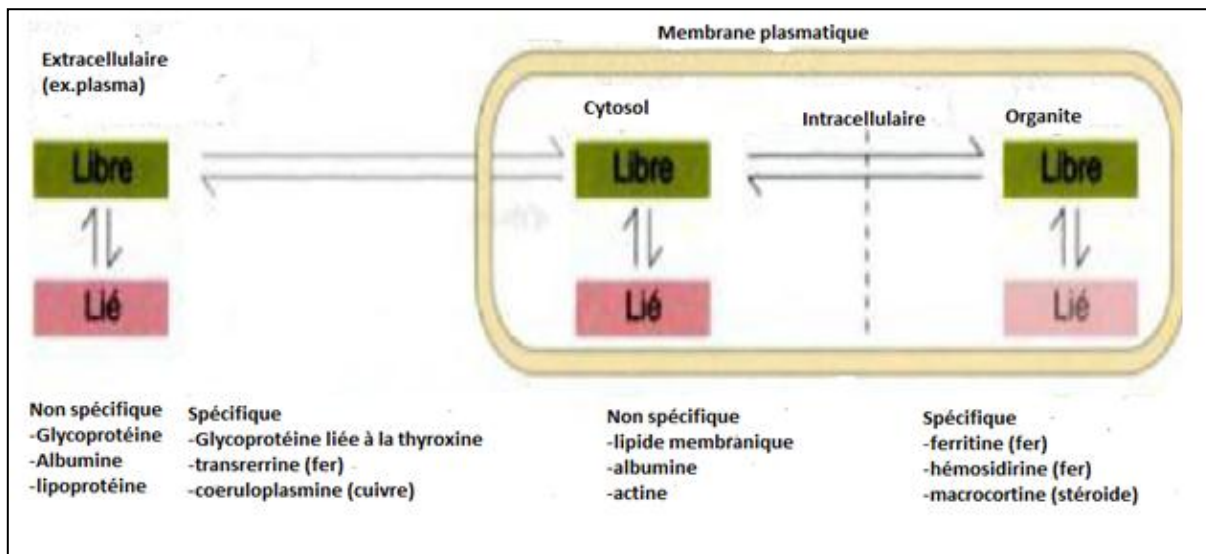


Figure 1 : Mécanismes concernant l'introduction des xénobiotiques dans les cellules.

## 2.2. Distribution

La répartition d'un toxique dans l'organisme fait suite à son absorption. Quelques substances se trouvent principalement à l'état libre, dissoutes dans le sang, le plasma ou la lymphe, d'autres sont essentiellement liées à des molécules d'albumine ou à des lipoprotéines, utilisées comme transporteurs, ou enrichies dans des phases lipophiles.

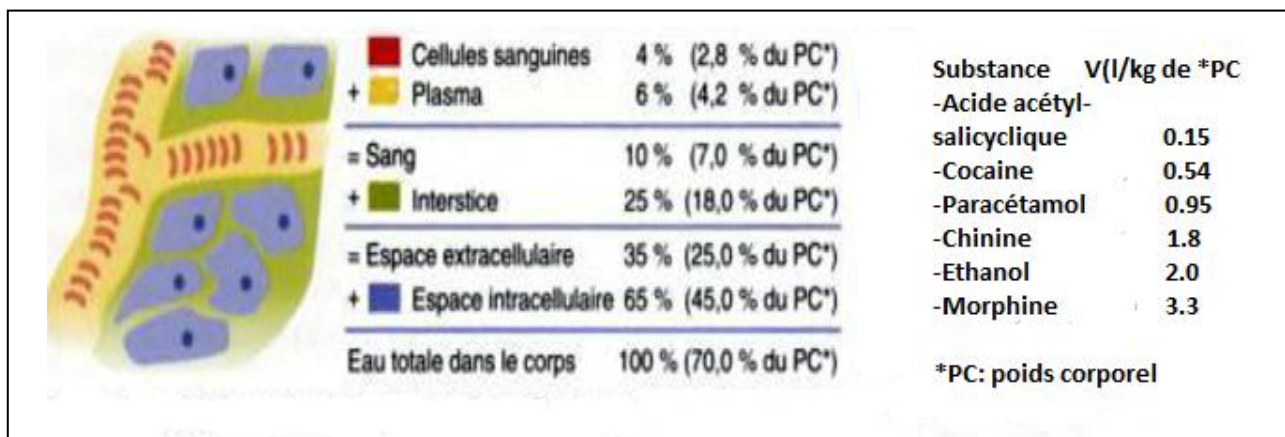
L'état d'équilibre (libre  $\longleftrightarrow$  lié) influence la vitesse des échanges de matière (Fig.2).



**Figure 2 :** Equilibres qui influencent l'échange de matière.

Une liaison stable à des protéines du plasma n'a pas uniquement une action de stockage dans l'espace intravasculaire, car beaucoup de cellules contiennent aussi les protéines plasmatiques. Par le volume de répartition cinétique  $V_k$  on entend le volume, qui se rapporte à la quantité de la substance présente dans le corps et à la concentration mesurée dans le plasma. Pour des substances qui s'accumulent dans les tissus, des valeurs très élevées peuvent être atteintes.

Une comparaison de ces valeurs avec les espaces de répartition effectivement discernables (**Fig.3**) montre que manifestement, quelques composés ne quittent pas l'espace plasmatique, tandis que d'autres se répartissent dans la totalité de l'eau présente dans le corps.



**Figure 3 :** Espaces et volume de répartition réels

Le transport par le sang est dans les capillaires des tissus présente une surface d'échange gigantesque (6000-8000 m<sup>2</sup>) sur longueur globale d'environ 95 000 km. Quelques zones capillaires montrent une perméabilité sélective et peuvent se comporter comme des barrières (exemple : la barrière hémato-encéphalique). D'autres sont relativement perméables grâce à des fenêtres situées dans la membrane basale. Dans beaucoup d'endroits, les composants peuvent vagabonder librement, parce que les cellules épithéliales ne forment aucun assemblage fermé (exemple : les sinus hépatiques).

Certains organes sont particulièrement bien irrigués, de sorte que, dans ce cas, la répartition a lieu rapidement, alors que dans d'autres organes, le toxique circule beaucoup plus lentement. Dans le cas d'un endommagement d'une lésion de la paroi capillaire, l'introduction dans les tissus se fait beaucoup plus rapidement que si un endothélium est intact.

### **2.3. La biotransformation**

La biotransformation est la transformation métabolique des xénobiotiques.

Elle a principalement lieu dans le foie, en partie aussi dans les reins, les poumons, la peau et le plasma. Beaucoup de substances sont déjà presque complètement métabolisées lors de leur absorption dans les muqueuses intestinales, mais tout particulièrement dans le foie (on parle de « first-pass-effect »). On fait la distinction entre les réactions de phase I (fonctionnalisation) et celles de phase II (conjugaison), lors desquelles les composés sont se dotent respectivement de groupements fonctionnels et de partenaires hydrophiles. Ils deviennent ainsi plus polaires et plus faciles à éliminer.

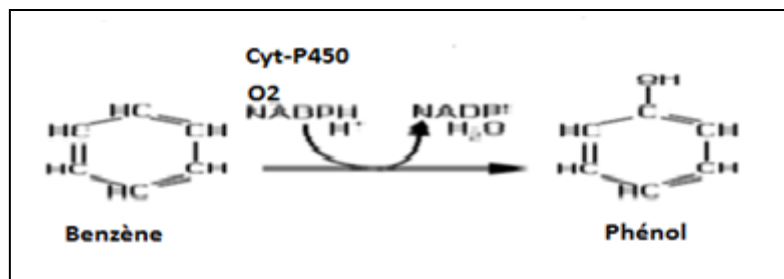
Bien que la biotransformation se traduise souvent par une désintoxication, des réactions de phase I peuvent précisément, lors d'étapes intermédiaires réactives, activer des substances apparemment anodines. Les principaux sites de cette fonctionnalisation sont les enzymes de la famille du cytochrome -P450. Un développement de l'activité enzymatique à travers une nouvelle synthèse d'enzymes est appelée induction enzymatique. Dans le cas d'une conjugaison, les partenaires sont des molécules hydrophiles (exemple : l'acide glucuronique), qui accroissent en même temps le poids moléculaire et facilitent le passage du produit de conjugaison par la vésicule biliaire. Par conjugaison avec le glutathion, grâce à d'autres étapes enzymatiques, des acides dits mercapturiques apparaissent. En général une méthylation ou une acylation ne conduisent pas à une amélioration de la solubilité des composés formés, mais peuvent réduire leur réactivité par le masquage des groupements -SH, -OH, -NH.

### 2.3.1. Réactions importantes de biotransformation.

- **Phase I**

- **Hydroxylation**

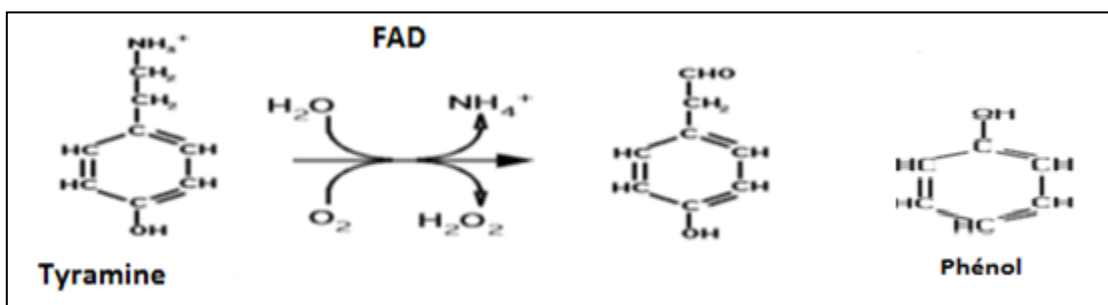
- Les réactions d'hydroxylation sont les plus fréquentes des réactions de phase I.
- Elles sont catalysées par les cytochromes P450, chromoprotéines à noyau hème, qui forment avec une oxydoréductase à NADPH
- Les hydrogènes du NADPH et d'un proton, servent à décomposer une molécule d'oxygène dont un atome est réduit en H<sub>2</sub>O et l'autre est ajouté au substrat. Ce sont donc des monoxygénases.
- Leurs substrats de détoxification sont extrêmement variés, souvent aromatiques, comme le benzène qui est transformé en phénol par les cytochromes p450 (**Fig.4**).



**Figure 4 :** Hydroxylation du benzène

- **Désamination**

- Les amines de l'alimentation ou celles produites par les décarboxylases des bactéries intestinales sont absorbées au niveau de l'intestin. Celui-ci possède une monoamine oxydase (MAOB) qui procède à une désamination oxydative de ces amines (ex. désamination de la tyramine- **Fig.5**).

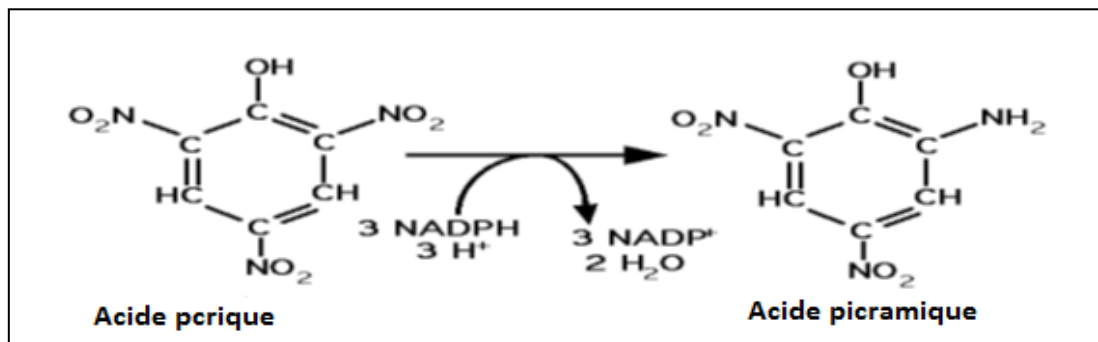


**Figure 5 :** désamination de la tyramine).

- **Réduction**

• Bien que beaucoup plus rares que les réactions d'oxydation, il existe dans les réactions de phase I des réactions de réduction. Elles sont souvent catalysées par des réductases à NADPH ou à glutathion.

• Ainsi l'acide picrique est réduit en acide picramique par une réductase à NADPH (**Fig.6**).

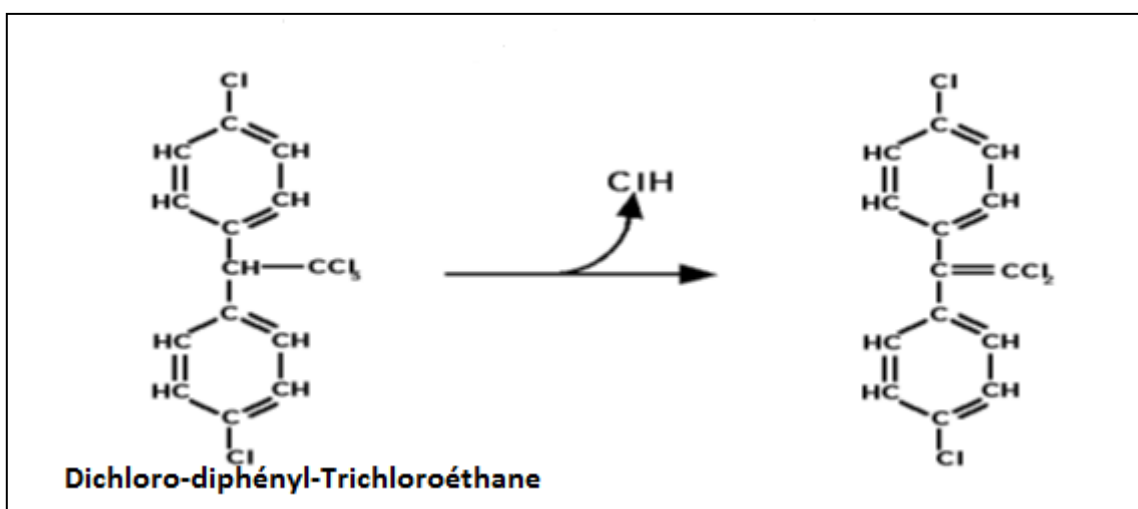


**Figure 6** : Réduction de l'acide picrique

- **Déshalogénéation**

• Les hormones thyroïdiennes ou les acides aminés iodés résultant du catabolisme de la thyroglobuline sont désiodés au cours de leur catabolisme. Cette déshalogénéation est catalysée par une enzyme qui peut aussi désioder des substrats exogènes.

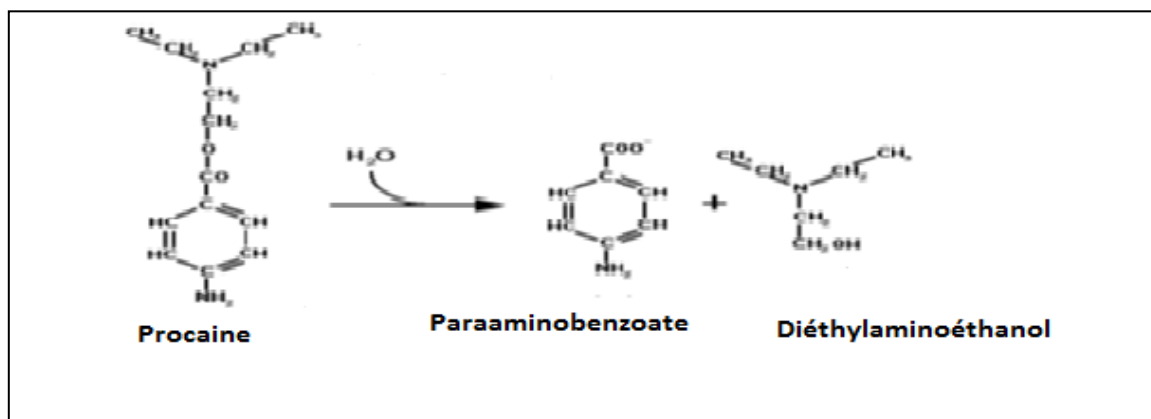
• Le DDT (Dichloro Diphenyl Trichloroéthane) est un pesticide qui fut longtemps employé contre les mouches. Les insectes se sont adaptés à ce xénobiotique en induisant l'expression d'une déchlorinase qui soustrait un ion chlore du DDT, ce qui en permet l'inactivation et le catabolisme (**Fig.7**).



**Figure 7** : Déshalogénéation du Dichloro Diphenyl Trichloroéthane

## - Hydrolyse

- Les hydrolases sont très nombreuses dans toutes les voies métaboliques : lipases, peptidases, nucléases...
- De nombreux médicaments ou xénobiotiques sont des esters ou des amides dont l'hydrolyse aboutit à la perte de l'activité ou de la toxicité.
- La procaine est hydrolysée par la pseudocholinestérase en acide paraaminobenzoïque (PAB). Le produit de cette réaction est incompatible avec les sulfamides, qui sont des analogues structuraux du PAB. Ainsi apparaît un effet secondaire (antagonisme vis-à-vis des sulfamides) qui est la conséquence du métabolisme du médicament (**Fig.8**).

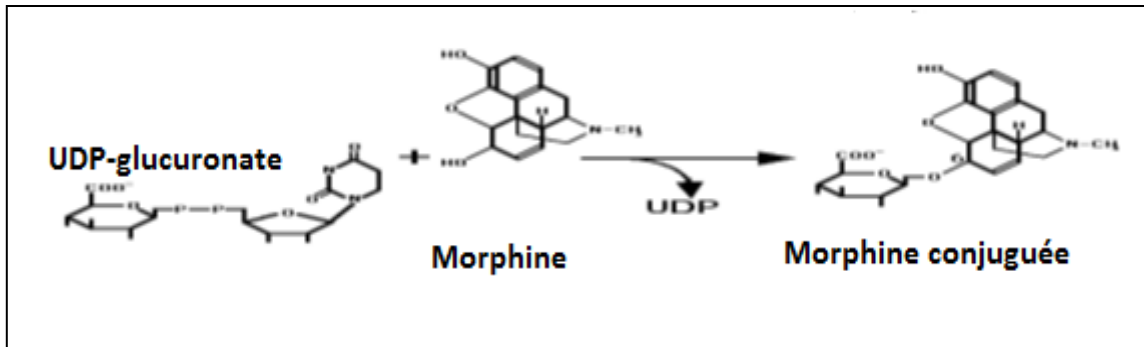


**Figure 8** : Hydrolyse de la procaine

## • Exemples de réaction phase II

### - Glucuronoconjugaison

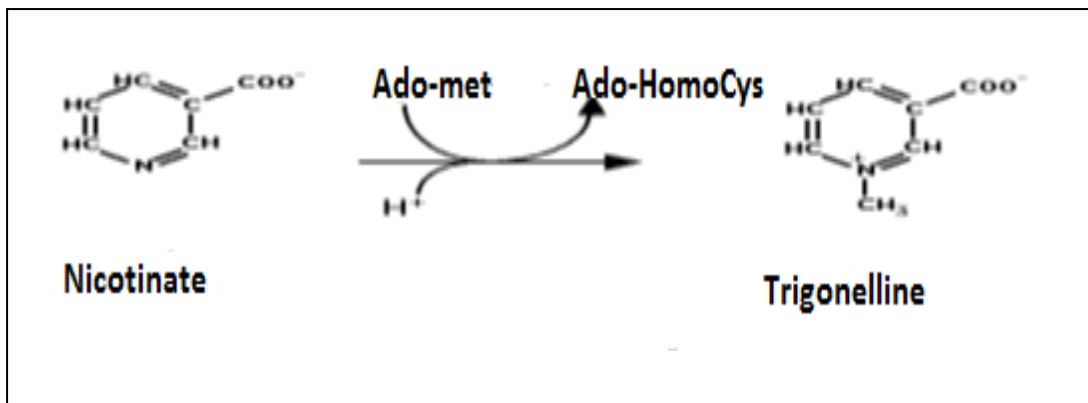
- La conjugaison des xénobiotiques avec l'acide  $\beta$ -glucuronique est la plus fréquente des réactions de la phase II. L'acide  $\beta$ -glucuronique est un dérivé du glucose.
- La glucuronoconjugaison intervient dans le métabolisme de la bilirubine (UDP-glucuronosyl transférase). La bilirubine libre, insoluble, doit être transportée dans le plasma par la sérumalbumine. Une fois conjuguée par le glucuronate elle devient soluble et peut être éliminée par les reins.
- La morphine est partiellement glucuronoconjugée en 6. Cette conjugaison ne la rend pas inactive, mais facilite son élimination urinaire et empêche son passage à travers la barrière hémato-méningée (**Fig.9**).



- **Figure 9** : Glucuroconjugaison de la morphine

- **Méthylation**

- Le coenzyme qui permet le transfert du radical méthyl est la S-adénosylméthionine.
- La méthylation de la nicotine est une des voies de détoxification de cet alcaloïde du tabac (Fig.10).

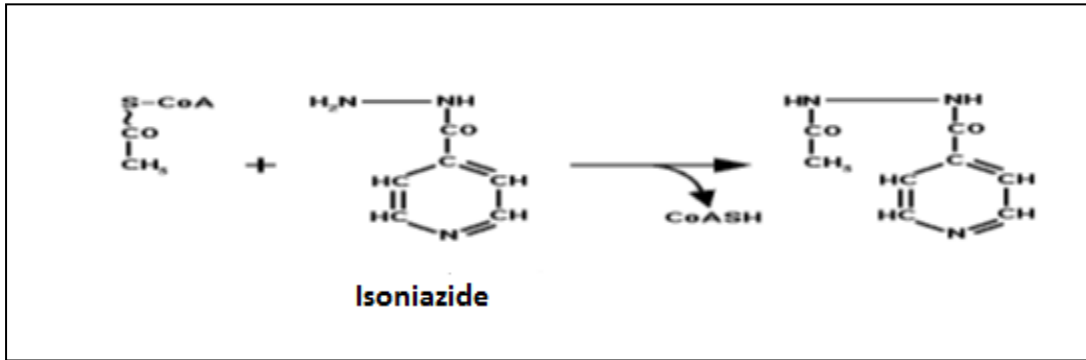


**Figure 10** : La méthylation de la nicotine

- **Acétylation**

- Des réactions d'acétylation se rencontrent dans le métabolisme : synthèse de la N-acétyl-glutamine pour la régulation du cycle de l'urée.
- Les sulfamides sont aussi éliminés par acétylation.
- L'isoniazide est acétylée par une acétyl-transférase hépatique dont l'activité est génétiquement déterminée. L'acétyl se substitue à un des hydrogènes d'une fonction amine (Fig.11).

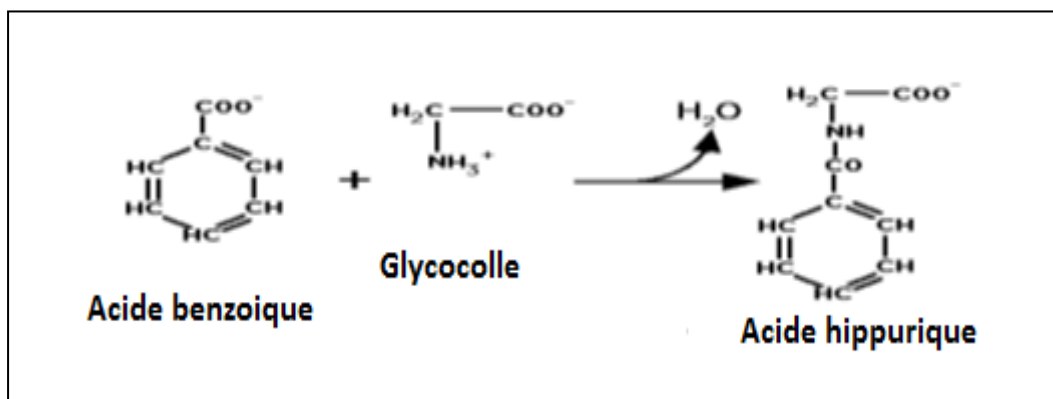




**Figure 11** : Acétylation de l'isoniazide

- **Glycoconjugaison**

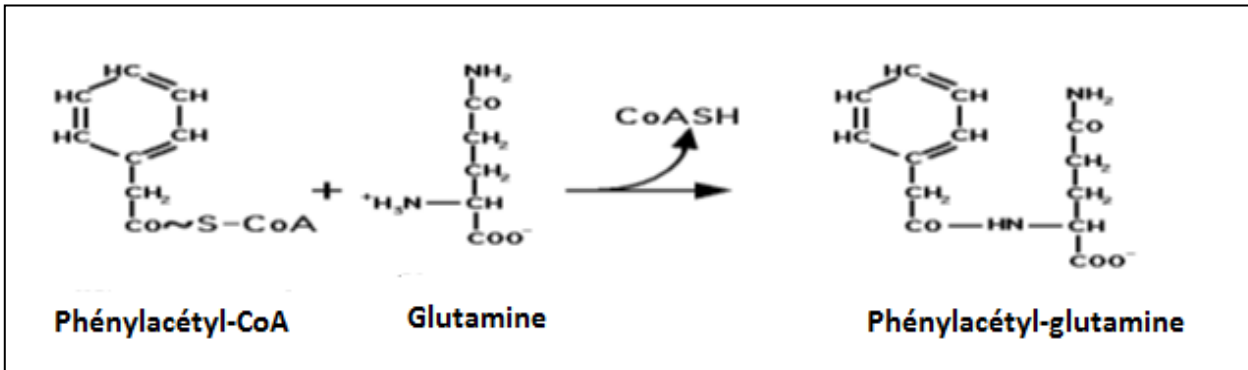
- La conjugaison avec le glycolle est une des réactions principales du métabolisme des acides biliaires.
- L'acide benzoïque est un produit résultant du métabolisme de nombreux xénobiotiques. Après conjugaison avec le glycolle, il donne l'acide hippurique. Ce dernier est fréquemment retrouvé dans les urines des chevaux d'où il tire son nom (**Fig.12**).



**Figure 12** : Glycoconjugaison de l'acide benzoïque

- **Glutamoconjugaison**

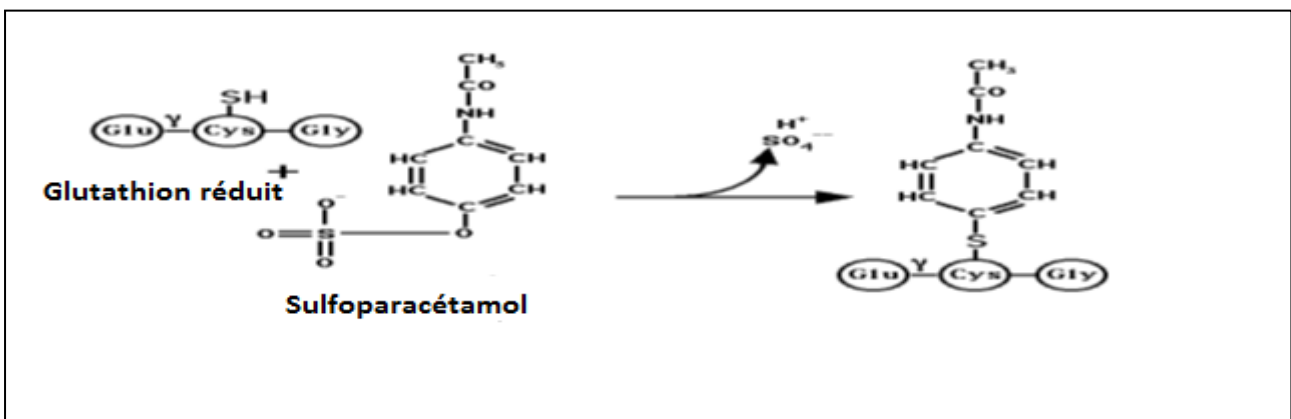
- Certains métabolites comme le phénylacétate, produit final du métabolisme de la phénylalanine lorsqu'elle n'est pas hydroxylée en tyrosine, sont conjugués avec la glutamine au cours des réactions de phase II (**Fig.13**).



**Figure 13 :** Glutamoconjugaison du Phénylacétyl-CoA

- **Conjugaison au glutathion**

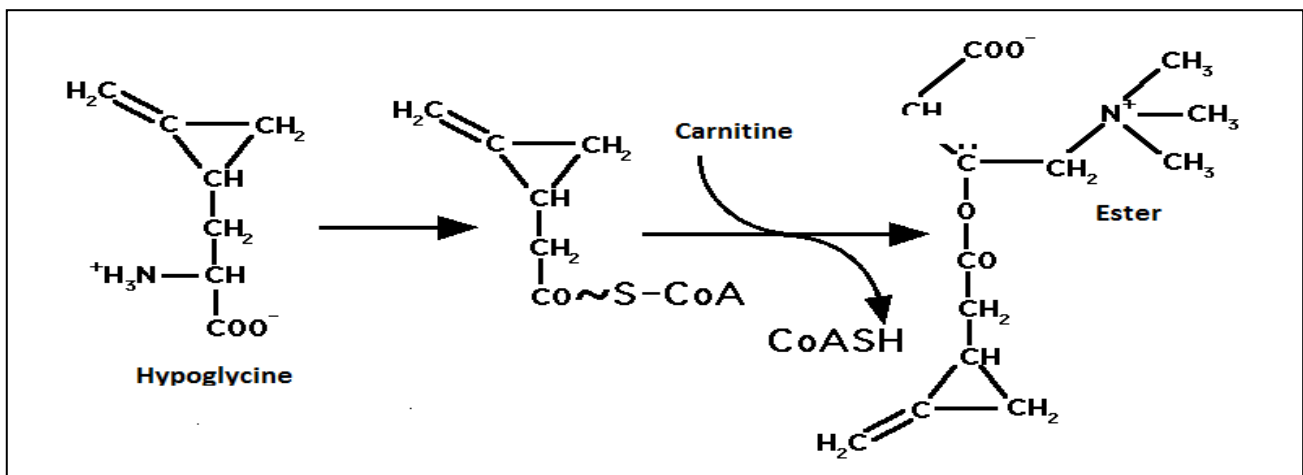
- La glutathion transférase est une enzyme inductible du cytoplasme du foie qui catalyse la liaison de certaines molécules avec un peptide, le glutathion, afin de favoriser leur diffusion dans le plasma.
- Certains xénobiotiques peuvent être transférés sur le glutathion au cours de la phase II de leur détoxification. C'est le cas du paracétamol à fortes doses (**Fig.14**).
- Dans l'alcoolisme chronique le taux de glutathion étant profondément diminué, ces réactions sont beaucoup plus difficiles.



**Figure 14 :** Conjugaison au glutathion

- **Esters de la carnitine**

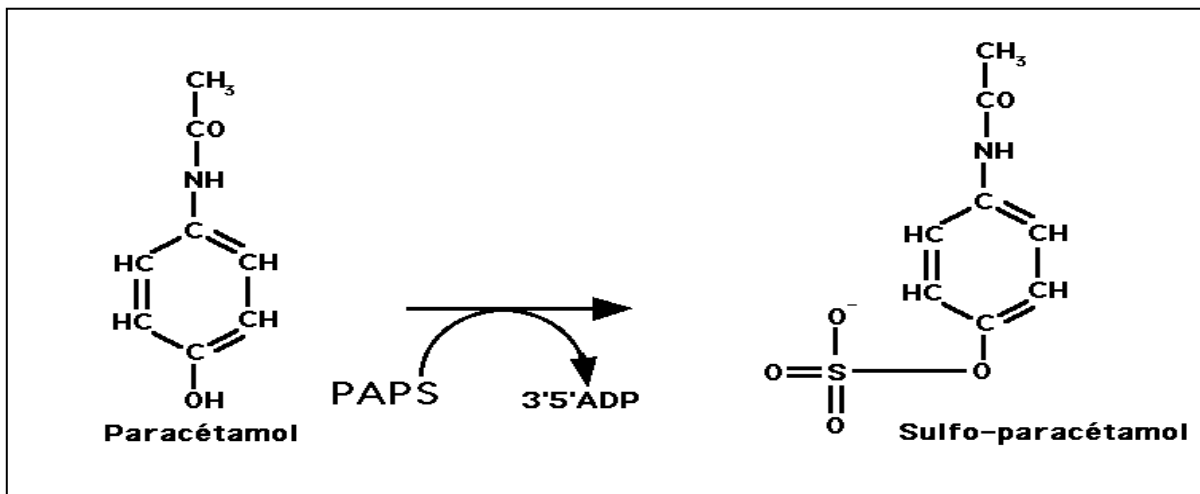
- Les acyls-coenzymes A issus du métabolisme des acides gras ou des acides aminés sont transférés sur la carnitine par des acyl-CoA carnitine transférase pour entrer dans les mitochondries et poursuivre leur oxydation.
- Certains acyl-coenzymes A issus du métabolisme de xénobiotiques se lient avec la carnitine de manière irréversible, entraînant le blocage de ce coenzyme et celui de la  $\beta$ -oxydation qui en dépend.
- Les hypoglycines sont des acides aminés (graines de plantes exotiques) comprenant un cycle propanique dans leur radical. Ils commencent leur dégradation comme les acides aminés branchés jusqu'à la décarboxylation oxydative qui produit un acyl-CoA. Le passage de ce radical vers la mitochondrie aboutit à une acyl-CoA intramitochondrial qui ne peut pas être oxydé. L'acyl-carnitine intermédiaire ne pouvant plus être transféré, l'entrée des acides gras dans la  $\beta$ -oxydation est rapidement inhibée et le métabolisme énergétique ne peut plus se faire que par la glycolyse. L'hypoglycémie qui en résulte peut être mortelle. C'est cette hypoglycémie qui a fait nommer ces acides aminés les hypoglycines (**Fig.15**).



**Figure 15** : Formation d'esters de la carnitine

### - Sulfoconjugaison

- La sulfatation est une réaction de conjugaison que nous avons rencontrée dans le métabolisme des acides biliaires (sulfolithocholate) et dans celui des androgènes surrénaliens (sulfate de DHEA).
- Le coenzyme qui permet le transfert de l'ion sulfate et le PAPS ou phosphoadénosine phosphosulfate, dont nous avons vu la formation dans le métabolisme des acides aminés soufrés.
- Le paracétamol est sulfaté sur la fonction phénol, comme les stéroïdes. Ce sulfate peut être ensuite substitué par un glutathion (**Fig.16**).



- **Figure 16** : Sulfoconjugaison du paracétamol.

### ☞ Polymorphismes et défauts

La compétence métabolique entre les diverses espèces, mais aussi entre les individus d'une même espèce, peut présenter de grandes différences. Si un tel écart par rapport à la norme se manifeste avec une fréquence < 1%, on parle d'un défaut génétique, sinon d'un cas de polymorphisme. L'alcool-déshydrogénase, le glutathion-S-transférase  $\mu$  ou l'acétyl-transférase AT2 montrent des polymorphismes connus.

#### 2.3.2. Résultats de la biotransformation en termes d'activité toxique

Un même xénobiotique peut être l'objet de plusieurs types de biotransformation et par conséquent suivre plusieurs voies métaboliques. Le nombre de métabolites issu d'un même xénobiotique peut être élevé.

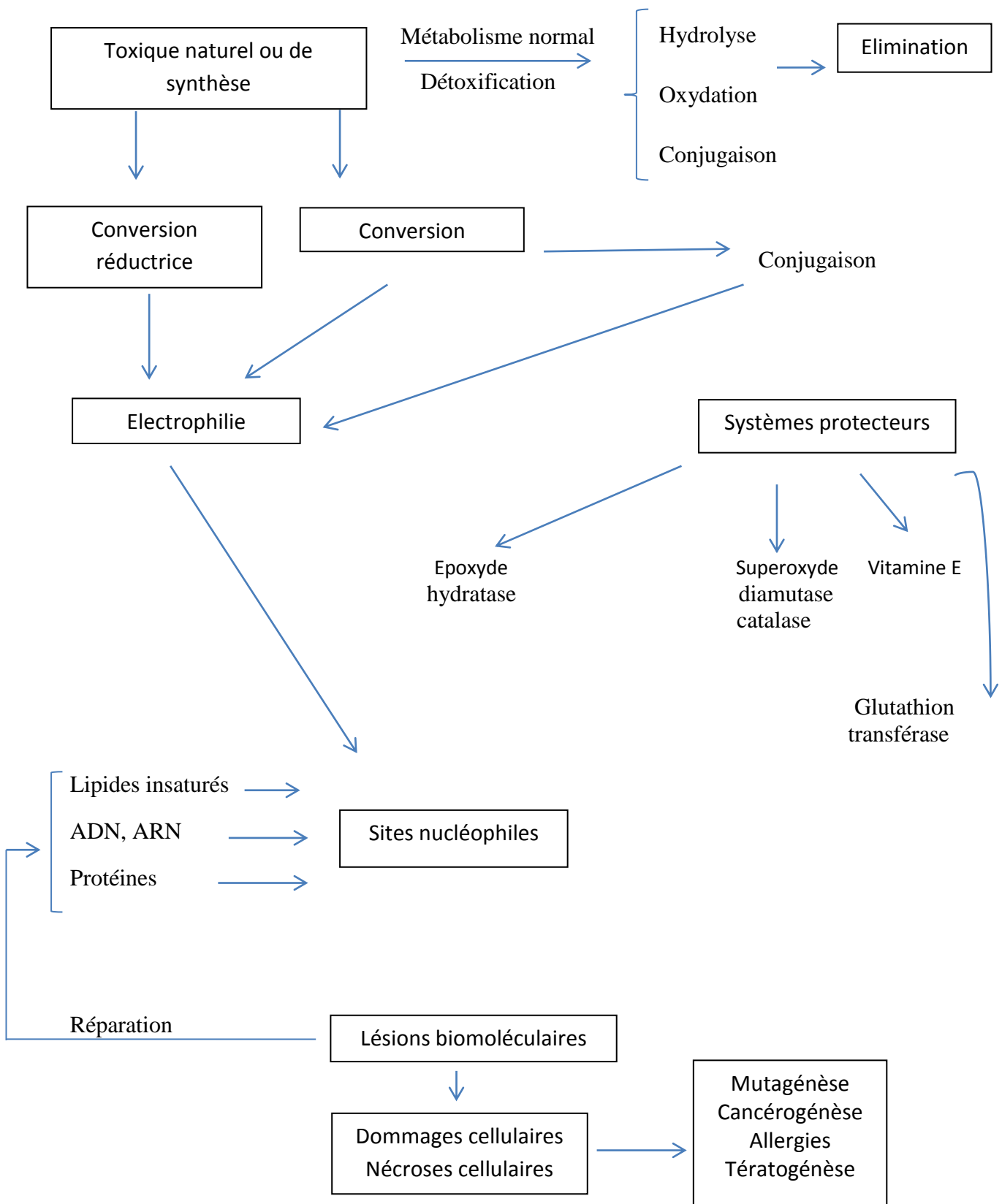
La biotransformation peut conduire schématiquement à trois types de produits :

- Des métabolites chimiquement stables, non toxiques et inactifs, ce qui est le cas habituel, surtout pour les formes hydroxylées et conjuguées qui sont suffisamment hydrosolubles pour être éliminées par la bile et l'urine. C'est la voie de détoxification hépatique.
- Des métabolites chimiquement stables et toxiques par métabolisme de produits parents toxiques ou non.
- Des métabolites chimiquement instables et donc souvent toxiques, généralement produits par des réactions d'oxydation ; ce sont des métabolites capables de se lier par des liaisons covalentes avec des macromolécules intracellulaires et de produire ainsi des effets toxiques.

**NB.** Les réactions métaboliques conduisant à un produit plus toxique que le produit parent sont appelées mécanismes de biotoxification.

### **2.3.3. Notion de la biotoxification**

La biotoxification est l'ensemble des phénomènes métaboliques qui transforme une molécule en principe dépourvue de toxicité en une molécule toxique, véritable agent toxique. Quelquefois, il s'agit de la conversion métabolique d'une molécule présentant une toxicité relative en une molécule d'une toxicité redoutable. Ces mécanismes sont très étudiés en toxicologie. La figure 5 présente la place de la biotoxification dans le métabolisme normal et ses conséquences.



**Figure 17** : Schéma de la place de la biotransformation dans le métabolisme normal et ses conséquences.

## 2.4. Elimination du toxique

Les xénobiotiques et leur métabolites sont principalement éliminés de l'organisme par voie fécale urinaire, et, pour certains d'entre eux, par voie respiratoire. Il existe également des voies accessoires d'élimination telles que la salive, la sueur et les phanères (cheveux, poils et ongles).

### 2.4.1. Elimination par voie fécale

- Ceux qui, après ingestion, n'ont pas été totalement absorbés ;
- Surtout ceux qui sont excrétés par voie biliaire, après métabolisme ou simple passage de l'hépatocyte.

Après versement de la bile dans le deuxième segment du duodénum, les toxiques inchangés ou certains métabolites lipophiles peuvent être réabsorbés au niveau intestinal. Les métabolites conjugués sont généralement trop polaires pour être directement réabsorbés, mais la flore intestinale produit des glucuronidases et des sulfatases hydrolysant ces liaisons de conjugaisons et permettant la réabsorption du toxique initial ou de son métabolite fonctionnalisés ainsi libérés.

Ce phénomène d'élimination biliaire et de réabsorption intestinale est appelé « cycle entéro-hépatique » (**Fig.18-B**), il allonge le temps d'exposition aux toxiques et peut être interrompu, en thérapeutique, par l'ingestion de chélateurs tels que le charbon activé.

### 2.4.2. Elimination par voie urinaire

Les toxiques circulants et leurs métabolites, sous forme libre ou liée aux protéines plasmatiques, sont acheminés vers les reins par les artères rénales (**Fig.18-A**).

#### \*Filtration glomérulaire

Au niveau de glomérule, les pores de la membrane de Bowman. La filtration se fait d'une manière passive. Sont donc éliminés en priorité les toxiques les plus hydrosolubles en particulier une partie des métabolites.

#### \*Sécrétion tubulaire

Au niveau des tubes contournés proximaux, il existe des phénomènes de transport passif (négligeables) et actif. Il existe deux principaux systèmes de transport actif, l'un destiné aux acides faibles et l'autre aux bases faibles.

### \*Réabsorption tubulaire

Il existe des phénomènes de réabsorption active au niveau du tube contourné proximal (glucose, acides aminées, les vitamines et les protéines de faible poids moléculaire ayant filtré à travers la membrane glomérulaire, ces transports sont peu empruntés par les toxiques. Mais le mécanisme essentiel de la réabsorption tubulaire se déroule dans le tube contourné distal et le tube collecteur et repose sur le transfert passif des solutés à travers les membranes cellulaires. A ce niveau l'urine, présente un Ph variant de 4.5 à 7.8, ce qui favorise la réabsorption des acides faibles et des bases faibles.

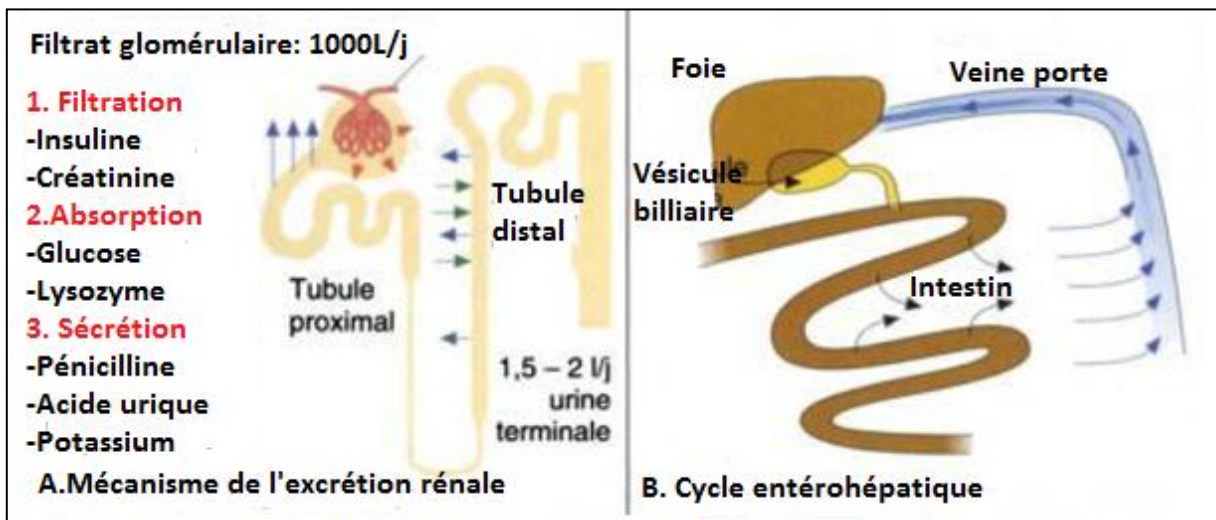


Figure 18 : Représentation schématique du rôle des reins et du foie dans l'élimination des toxiques.

#### 2.4.3. Elimination par voie respiratoire

Les molécules toxiques volatiles ou semi-volatiles ayant pénétré dans l'organisme par voie respiratoire peuvent être excrétées dans l'air expiré par transfert passif à travers la membrane alvéolo-capillaire.

#### 2.5. Clearance et temps de demi-vie

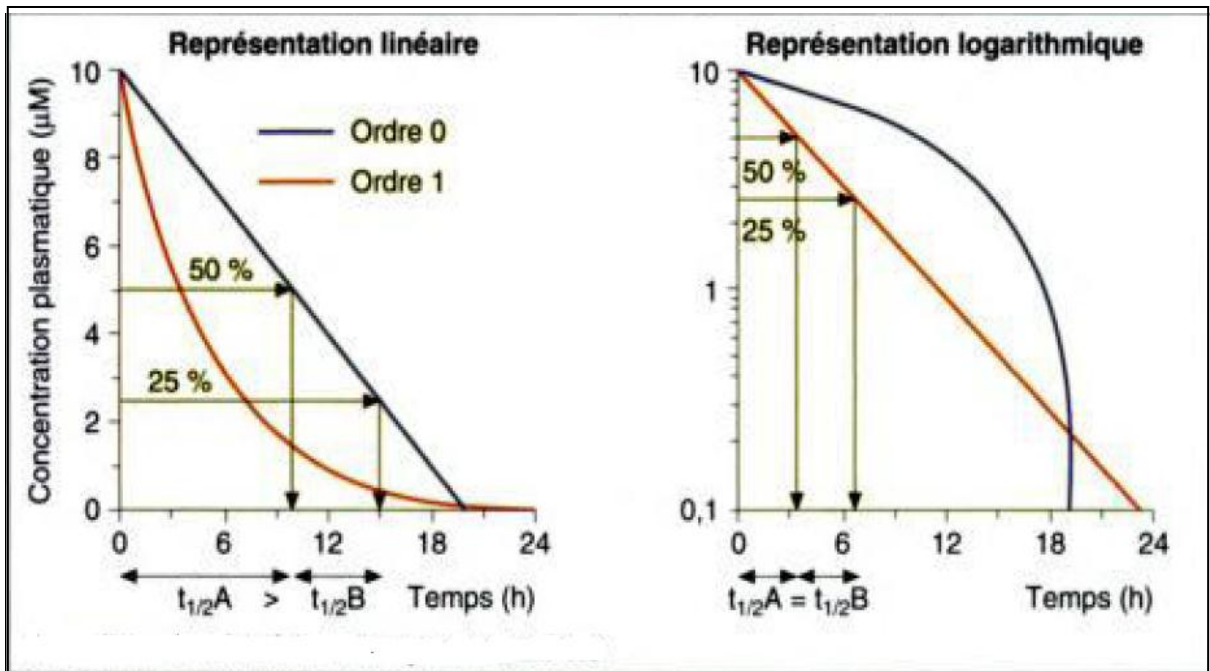
La clearance est une mesure de la capacité d'élimination de l'organisme. La clearance totale du corps incluant la somme de la clearance rénale et de la clearance extrarénale donne la vitesse avec laquelle une substance étrangère est éliminée pour une concentration plasmatique donnée.

Le temps de demi-vie correspond au temps au cours duquel la concentration d'une substance (située par exemple dans le plasma) est abaissée de 50% de sa valeur initiale. Seulement pour



les processus qui peuvent être décrits par une évolution cinétique du premier ordre, il est indépendant de la concentration initiale (**Fig.19**). Dans la plupart des cas, cette condition est satisfaite au moins dans un domaine de concentration déterminée.

Une évolution d'ordre 0 ne sera possible que dans le cas, où, pour un intervalle de temps, une quantité constante de substance peut être éliminée (par exemple si l'enzyme ou le système de transport qui déterminent la vitesse travaille avec un débit maximal).



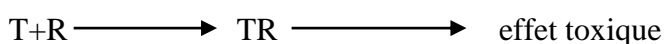
**Figure 19** : Ordre d'élimination et temps de demi-vie.

### 3. La phase de toxicodynamique

Elle comporte d'une part les mécanismes impliqués dans l'interaction entre les agents toxiques et leur site moléculaire d'action, et d'autre part, la ou les séquences biochimiques ou biophysiques observés.

#### 3.1. Interaction entre un toxique et un récepteur

Elle étudie l'ensemble des actions qu'exerce une substance toxique sur les organismes vivants lorsqu'elle introduite dans un système biologique.



Le type de liaison détermine la nature des effets

-la première réaction montre la capacité du toxique à se lier au récepteur.

-la deuxième réaction montre que le produit de cette liaison par l'affinité du toxique au répéteur conduit à un effet toxique qui se définit par la toxicité.

### 3.2. Types de liaison chimique

-**Liaison de covalence** : c'est la mise en commun d'un double atome d'électron (stable et irréversible).

-**Liaison de coordination** : liaison où les deux électrons proviennent d'un atome donneur et vont compléter les structures externes d'un atome receveur (faible et réversible)

-**Liaison ionique** : c'est le résultat d'attraction électrostatique entre deux ions de charge opposée (faible et réversible)

-**Liaison hydrogène** : c'est une liaison faible et réversible

-**Force de Van der Waals** : liaison très faible telles que celles existant entre deux atomes semblables

### 3.3. Action toxique

-Action basée sur une liaison réversible : ce type d'action disparaît avec l'élimination du toxique.

- Action basée sur une liaison irréversible : les liaisons sont de type covalent, stables, la caractéristique d'irréversibilité de ce type de liaison signifie que les dégâts induits persisteront ; la sévérité des effets toxiques dépend du type de biomolécule touchée par le toxique, qui sont en générale des sites nucléophiles (ADN, ARN).

## Chapitre IV : Risques toxicologiques liés à l'alimentation

### Introduction

La sécurité des aliments a certes fait d'énormes progrès au cours des cinquante dernières années, en particulier grâce à des mesures réglementaires nombreuses. Les intoxications bactériennes ou chimiques accidentelles par voie alimentaire sont malgré tout fréquentes. Elles restent un facteur important de morbidité, et d'absentéisme, et ont un coût élevé.

### 1. Toxi-infections alimentaires

#### 1.1. Infections bactériennes

La fréquence importante des toxi-infections alimentaires est en relation avec l'essor de la restauration collective. Ces infections constituent un problème sérieux de Santé publique (8 000 cas environ déclarés chaque année en France auxquels il faut ajouter les cas non déclarés). Les principales bactéries responsables de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont les salmonelles (60 % des malades), le *Clostridium perfringens* (13 %), le staphylocoque doré (15 %), et plus rarement *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium botulinum*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigellas*, *Bacillus cereus*...

Les principales causes des TIAC sont en relation avec :

- les aliments : rupture de la chaîne du froid, aliments souillés avant leur préparation, conservation dans des locaux insalubres, traitement par la chaleur insuffisant ;
- le personnel : porteur de germes non contrôlés, non-respect des règles d'hygiène (lavage des mains, port de gants...).

##### 1.1.1. Salmonelloses

De loin les plus fréquentes des TIAC, elles sont la cause principale des diarrhées aiguës.

La contamination se fait soit par porteurs sains ou malades qui contaminent les eaux ou le sol, soit par des aliments souillés : volaille, viande de boucherie, œufs, produits laitiers ou fruits de mer. Les germes, très sensibles à la chaleur, sont détruits par chauffage de 10 min à 80°, une heure à 60°.

Cliniquement, après une incubation de 12 à 24 heures, apparaissent fièvre, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée intense. Les troubles s'estompent en 2 à 4 jours, le malade restant asthénique plusieurs semaines. Chez l'enfant ou le patient fragile peuvent survenir des complications : septicémies, méningite, arthrites. Le diagnostic est fait par la coproculture. Le traitement est essentiellement symptomatique (compensation des pertes hydriques et électrolytiques). La mortalité est très faible chez les sujets immunocompétents.

### 1.1.2. Intoxications à staphylocoques

Ce sont souvent des intoxications collectives, dues à la consommation d'aliments contaminés: viande (notamment viande hachée), crèmes, lait, poissons. La contamination peut être due à la manipulation des aliments par des sujets porteurs (fosses nasales, panaris, furoncles). Les germes sont détruits par chauffage à 70° ; l'entérotoxine est plus résistante (100° pendant 30 min). Les troubles apparaissent très tôt, 1/2 heure à 4 heures après l'ingestion, brutalement : vomissements abondants, prostration, diarrhée. Il n'y a pas de fièvre. L'évolution est presque toujours bénigne. Des états de choc sont exceptionnels. Le typage de la souche et l'identification de l'entérotoxine dans les aliments suspectés et éventuellement dans les selles ou les vomissements sont utiles pour affirmer la responsabilité du germe. Le traitement est uniquement symptomatique.

### 1.1.3. Infections à *Clostridium perfringens*

Elles sont assez fréquentes, après consommation de viande ou de charcuterie contaminées. La diarrhée est souvent le seul symptôme, débutant environ 12 heures après l'ingestion. L'évolution est généralement bénigne, rarement compliquée de nécrose du grêle. Le diagnostic repose sur l'identification du germe dans l'aliment suspect, et le sérotypage.

### 1.1.4. Botulisme

Cette infection très grave est due à *Clostridium botulinum*, germe qui se développe dans des conserves (souvent familiales) lorsque la stérilisation est insuffisante. Les spores ne sont détruites que par chauffage de 15 min à 120° C, ou 6 heures à 100° C. La toxine est détruite en 30 min à 80° C, ou 10 min à 100° C.

Les aliments les plus souvent contaminés sont les préparations de légumes, les jambons, saucissons et autres charcuteries préparées artisanalement. Les méthodes industrielles de conserves permettent d'éliminer pratiquement tout risque.

Cliniquement, après une incubation de 1 à 2 jours, apparaissent nausées, douleurs abdominales, asthénie, pas de fièvre. La période d'état est caractérisée par trois ordres de symptômes :

- oculaires : mydriase, paralysie de l'accommodation, diplopie, strabisme, ptosis ;
- sécrétoires : sécheresse de la bouche ;
- moteurs : paralysie de la langue, de la mastication, des sphincters, des muscles respiratoires.

Le pronostic dépend de la souche, avec une mortalité allant jusqu'à 60 % pour les souches A et E.

Le diagnostic est fait par l'identification du germe dans la conserve incriminée ; la détermination de la souche en cause est indispensable car le traitement des formes sévères repose sur la sérothérapie spécifique.

### **1.1.5. Autres germes**

Sans être responsables de toxi-infections alimentaires collectives, certains germes, véhiculés par des aliments sont causes de maladies graves, parfois sous forme épidémiques :

- listériose, due à *Listeria monocytogenes*, bacille résistant pouvant se développer à basse température (réfrigérateur), dans des produits laitiers (croûtes de fromages à pâte molle), des charcuteries, des produits de la pêche. La listériose se manifeste sous forme sporadique ou épidémique, avec une symptomatologie neuro-méningée. Les sujets les plus à risque sont les femmes enceintes avec des conséquences graves pour le fœtus, les patients avec déficience immunitaire (Sida, hémopathies, cancers, transplantés, hémodialysés) ;
- brucellose (ou fièvre de Malte), transmise notamment par du lait de chèvre ou de brebis consommé cru ou des fromages artisanaux fait avec du lait contaminé.

### **1.2. Infections virales**

Certains virus comme les rotavirus peuvent donner des intoxications collectives d'origine hydrique.

Sans être une infection collective, l'hépatite à virus A est contractée par voie digestive, par consommation d'eau ou d'aliments souillés par des déjections de porteurs sains ou malades, et de coquillages consommés crus.

### **1.3. Infections parasitaires**

De nombreux parasites peuvent être transmis à l'homme par des aliments. Les plus fréquentes sont :

- la cysticerose ou ver solitaire, due soit à *Taenia solium*, parasite de la viande de porc, soit à *Taenia saginata*, parasite de la viande de boeuf. La cuisson à plus de 70° assure leur destruction ;
- la trichinose, transmise par la viande de porc ou de cheval. *Trichinella* est détruite par cuisson prolongée ou surgélation à -20° ;
- la distomatose hépatique (douve du foie), due à *Fasciola hepatica*, transmise par le cresson sauvage (et parfois cultivé). Elle est détruite à la cuisson.

## 2. Toxicité naturelle de certains aliments

### 2.1. Champignons vénéneux

Les intoxications par les champignons vénéneux sont encore fréquentes en France, surtout dans l'Est et à la période automnale. Il existe plusieurs syndromes:

– syndrome phalloïdien : l'amanite phalloïde contient trois peptides très toxiques :

- la phalloïdine responsable d'un syndrome cholériforme, est détruite par la cuisson ; la phalline, responsable d'une hémolyse, également détruite par cuisson;
- l'amanitine, non détruite par la cuisson, détermine des lésions de nécrose hépatique et rénale. L'intoxication est mortelle dans 70 % des cas, les sujets qui survivent ont de graves séquelles (cirrhose) ;

– syndrome muscarinique : l'amanite panthère sécrète la muscarine qui a une forte action parasymphomimétique : vomissements, coliques, hypersialorrhée, myosis, délire, bradycardie, paralysie respiratoire. Les traitements antagonistes et symptomatiques sont efficaces ;

– syndrome hémolytique : après ingestion de certains champignons contenant l'acide helvétique (détruit par chauffage à 60°) ;

– hallucinations : dues aux champignons sécrétant la psilocybine.

### 2.2. Mycotoxines

Les mycotoxines sont sécrétées par des moisissures de certaines plantes (surtout céréales et plantes oléagineuses lorsque les conditions de stockage sont défectueuses (humidité, température élevée). Elles sont susceptibles de donner des accidents graves chez l'homme et chez l'animal.

L'ergotisme, dû à des alcaloïdes de l'ergot de seigle, a été responsable de nombreux accidents mortels (Pont Saint Esprit, 1953).

L'aflatoxine, due à *Aspergillus flavus* qui se développe sur les tourteaux d'arachide, est susceptible de développer des cancers chez les animaux d'élevage.

Les aflatoxines sont retrouvées dans le lait des animaux contaminés. On considère que l'incidence élevée des hépatomes chez les Africains est en partie due à l'aflatoxine B. Cette moisissure peut aussi se développer sur les tourteaux de soja, de coton, de palmiste, mais aussi sur le blé ou le riz. À noter que la toxine ne passe pratiquement pas dans les extraits huileux des graines oléagineuses.

### 2.3. *Toxines diverses*

Très nombreuses sont les toxines présentes dans des produits végétaux ou animaux susceptibles d'entraîner de intoxications plus ou moins graves.

#### ▸ **Toxines d'origine végétale**

Des amines actives (histamine, tyramine, tryptamine, sérotonine, épinéphrine) sont présentes dans de nombreux aliments (banane, tomate, choucroute, fromages fermentés, vins...).

La solanine et la chaconine, produites par la pomme de terre dans de mauvaises conditions de stockage, ont des effets tératogènes.

Les xanthines (caféine, théophylline) ont des effets cardiotoniques et neurostimulants.

De nombreuses substances potentiellement dangereuses sont contenues dans les épices et aromates, mais une consommation modérée reste inoffensive.

Certaines graines contiennent des glycosides libérant de l'acide cyanhydrique (amandes, noyaux de pêche, d'abricot, de cerise). Les alcools obtenus à partir de ces fruits peuvent également être toxiques.

Certains composés peuvent être des facteurs anti-nutritionnels : inhibiteurs d'enzymes digestifs (soja, oeufs) ; lectines se liant aux glycoprotéines (légumineuses) ; l'acide oxalique (oseille, épinard), et les phytates (son des céréales) sont des chélateurs de métaux (Ca, Fe, Zn, Se) responsables de carences.

En fait, une alimentation variée fournit des apports minimes de ces substances et de ce fait ne comporte pas de risque.

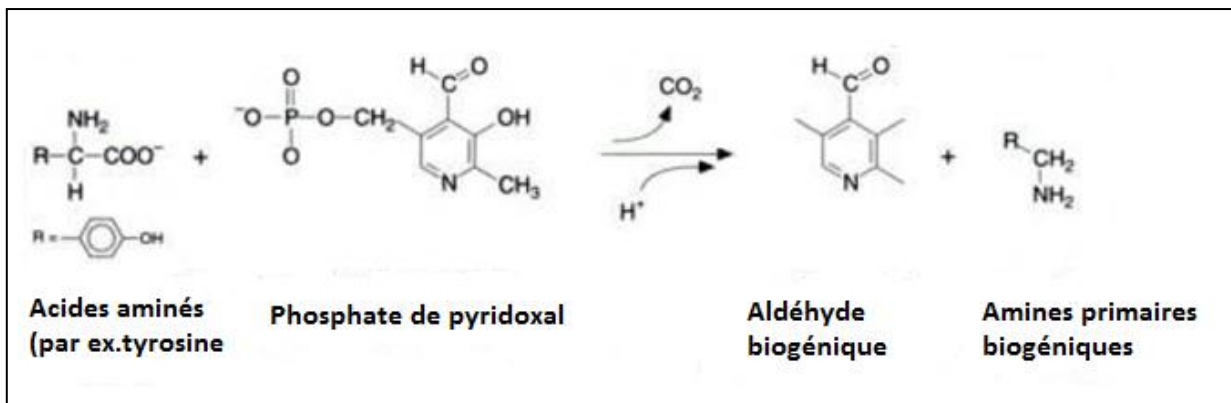
#### ▸ **Toxines d'origine animales**

Certains organismes notamment mollusques et coquillages peuvent concentrer les substances toxiques produites par le plancton et les microalgues : toxines paralysantes, diarrhéiques, amnésiantes. Certaines conditions climatiques ou de pollution peuvent aggraver considérablement les risques. La saxitoxine, véhiculée par huîtres et coquilles Saint-Jacques, est responsable d'une intoxication neurologique mortelle (1993).

## 2.4. Composés toxiques qui ne prennent naissance que dans les aliments ou dans le tube digestif humain

### 👉 Amines biogéniques (AB)

Les amines peuvent se former dans les microorganismes par ex. par décarboxylation enzymatique (**Fig.20**). Les aliments produits à travers des manipulations microbiennes (par ex. fromages, bières) sont donc riches en AB. Dans des aliments avariés, le taux d'AB peut monter en flèche à cause de la prolifération microbienne.

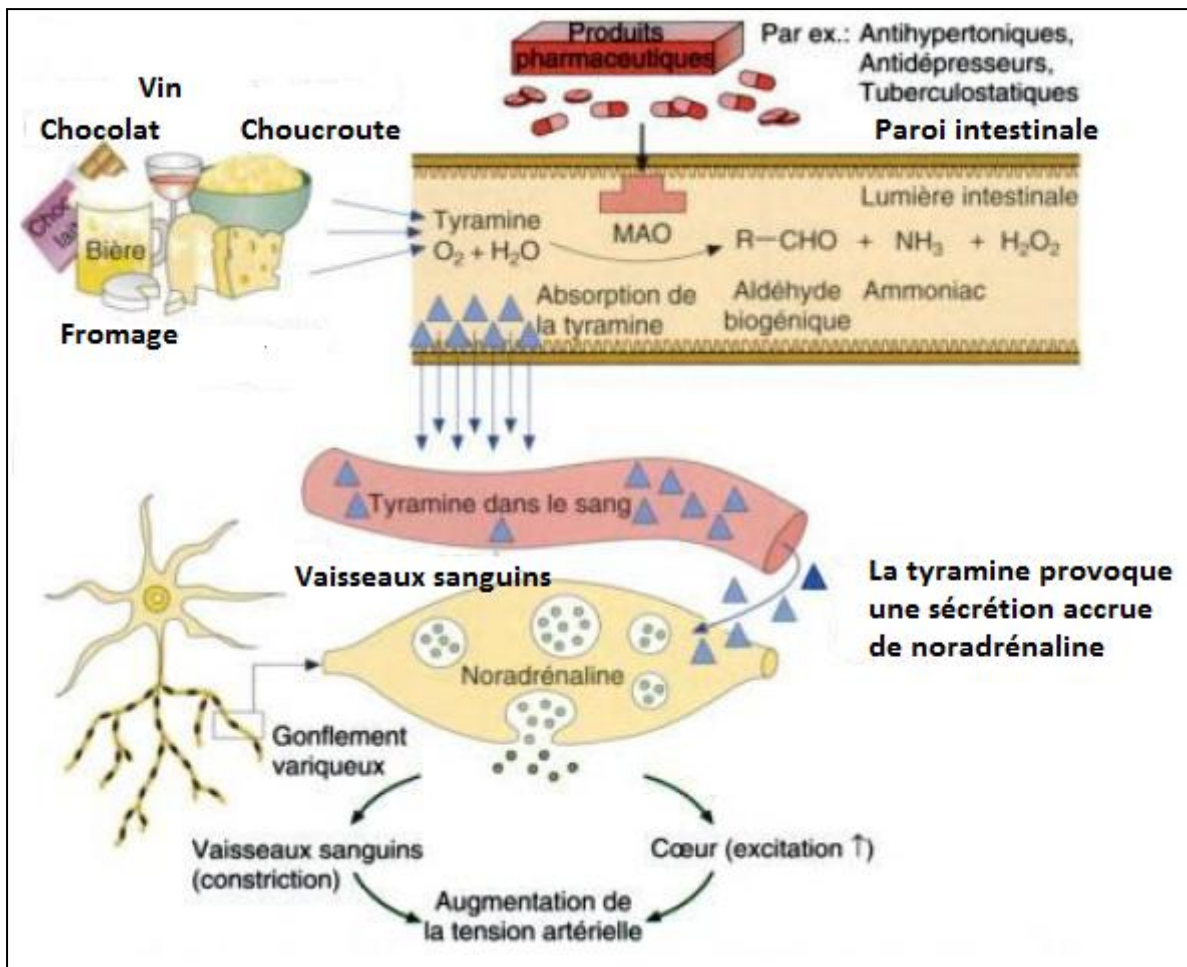


**Figure 20** : formation d'amines biogéniques dans l'aliment.

Un apport élevé en amines à partir des aliments, accompagné d'une absorption simultanée de certains médicaments peut entraîner une hypertension artérielle : par ex. la tyramine est normalement soumise à une dégradation par la monoamineoxydase (MAO) dans la paroi des intestins. Cependant la (MAO) peut être inhibée par des antihypertenseurs, des antidépresseurs ou des tuberculostatiques, de sorte que le taux de tyramine dans l'intestin augmente et que par conséquent celle-ci est davantage absorbée conduisant à une libération accrue de noradrénaline dans les terminaisons des nerfs sympathiques. Il s'en suit une augmentation de la tension artérielle (**Fig.21**).

La tyramine est contenue par ex. dans le fromage, la bière, le vin, le chocolat et choucroute. C'est pour cela que les patients atteints d'hypertension sont particulièrement en danger en cas de consommation fréquente.





**Figure 21:** augmentation de la tension artérielle par apport d'amines biogéniques, la tyramine.

L'AB sérotonine contenue par ex. dans les bananes, les noix, les tomates entraîne une hypertension artérielle.

Le taux d'AB dans les aliments peut être abaissé par ex. en jetant l'eau de cuisson ou le liquide de conservation, étant donné que les AB passent en partie dans la phase liquide (Fig.22).

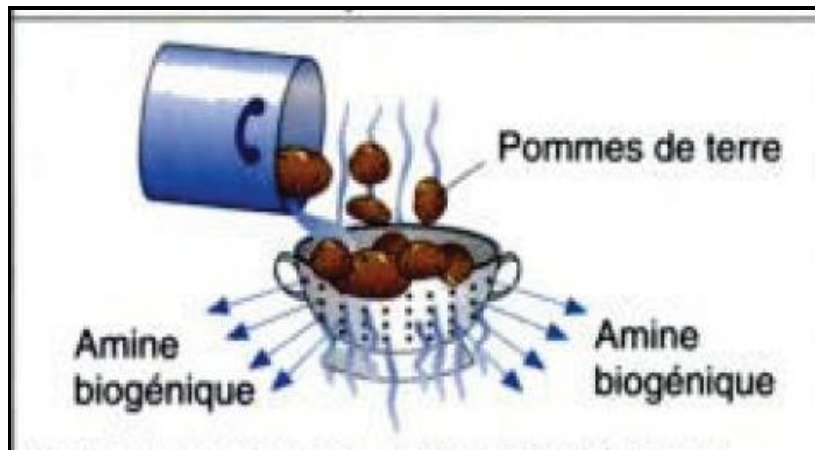


Figure 22 : Destruction des amines biogéniques

☞ **Nitrosamines/ Nitrosamides**: elles prennent naissance par ex. par réaction chimique entre les amines secondaires et les nitrites, dans l'organisme et en partie déjà dans les aliments (par ex. dans la charcuterie, dans la viande, dans le fromage (**Fig.23**)). l'homme absorbe environ 1 µg de nitrosamines par jour. A cette quantité de type exogène peut se joindre une quantité de type endogène sous forme d'amines susceptibles d'être nitrosés et de nitrates.

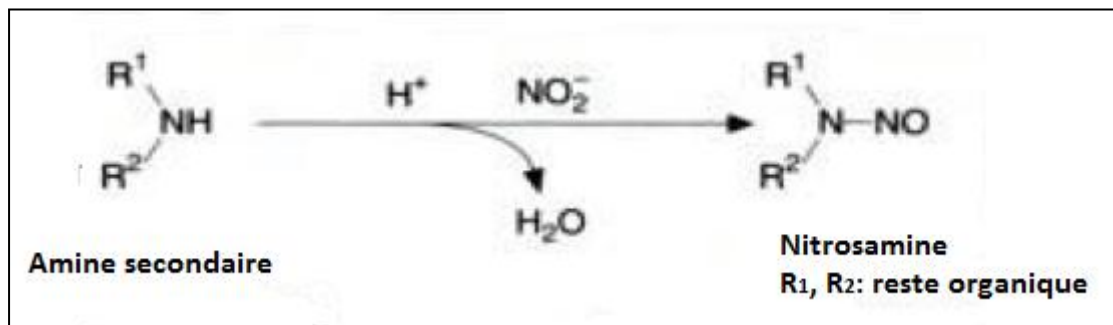


Figure 23 : Formation des nitrosamines.

### 3. Pollution chimique des aliments

#### 3.1. Biocides

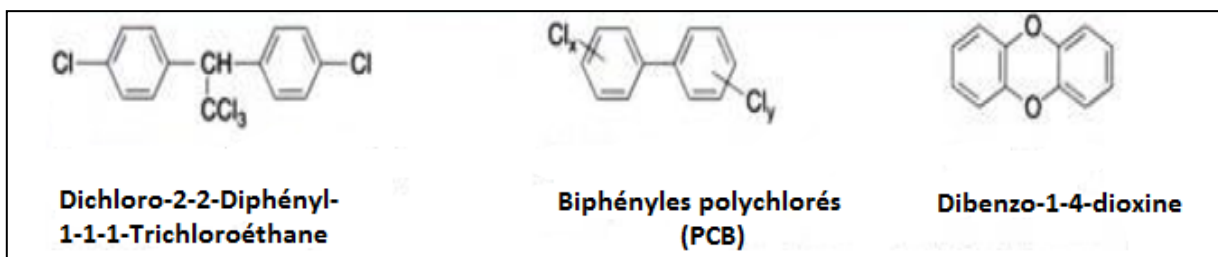
Tous les pesticides, largement utilisés ont grandement amélioré la productivité agricole, mais leurs inconvénients pour la Santé publique longtemps ignorés, sont l'objet de polémiques. Leur concentration dans les produits alimentaires est très surveillée. Reste toujours la menace de rejets accidentels. On peut distinguer :

*Les fertilisants* destinés à l'enrichissement des terres : engrais azotés à base de nitrates ou de nitrites. Ils pénètrent dans les végétaux, et contaminent la nappe phréatique et les cours d'eau.

*Les pesticides* (herbicides, fongicides, insecticides) sont en principe réglementés par une législation stricte. On distingue :

- organochlorés (DDT) (**Fig. 24**), ils sont interdits ;
- organophosphorés (parathion, malathion), inhibiteurs du cholinestérase, très toxiques mais à demi-vie assez brève ;
- pyréthrines ;
- carbamates et dithiocarbamates, cancérigènes à forte dose chez l'animal ;
- bipyridyles (paraquat, diquat), risque de fibrose pulmonaire ;
- captanes.

On considère que le lait maternel est l'aliment encore le plus fortement pollué par les polychlorobiphényles (PCB) (**Fig.24**). Les effets cancérigènes, tératogènes et immunosuppresseurs de quelques PCB vis-à-vis de l'homme ont été démontrés. Des substances étrangères lipophiles d'origines environnementales comme les dioxines (**Fig.24**) peuvent s'accumuler dans le lait maternel jusqu'à 2 µg/Kg de matière grasse du lait. Des recherches sont cependant abouti aux résultats que la contamination du nourrisson par les dioxines n'est cependant pas si importantes qu'on doit déconseiller son allaitement.



**Figure 24** : Substances étrangères qui, à travers la chaîne alimentaire, s'accumulent chez l'homme.

### 3.2. Résidus provenant de matériaux d'emballage, de produits de nettoyage et de désinfectants

Lors des procédés de polymérisation en vue de la fabrication des matières plastiques destinées à l'emballage des aliments on utilise des substances suivantes qui peuvent rester en partie dans le matériau d'emballage et passer dans les aliments emballés (migration).

☞ **Biphényles polychlorés** : Ces composés ont été utilisés (jusqu'à il y a environ 10 ans) comme plastifiants dans les emballages alimentaires. Ils pouvaient migrer dans les aliments. Aujourd'hui, leur utilisation est interdite.

☞ **Monomères** : on comprend par là des molécules (par exemple le chlorure de vinyle) qui, lors de la fabrication de matières plastiques, destinées aux emballages, sont associées les unes aux autres pour aboutir à des macromolécules comme le chlorure de polyvinyle (PVC). Selon la technique utilisée, il peut rester des traces de monomères dans la matière plastique, qui migrent également dans les aliments. Le chlorure de polyvinyle est hépatotoxique pour l'homme et est classé comme cancérigène.

☞ **Produits de nettoyage et désinfectants** : Ils comprennent les détergents, les acides sulfuriques, phosphoriques et nitriques (par exemple utilisés dans la fabrication de la bière et dans l'industrie laitière pour l'élimination du tartre) et le perchloréthylène (utilisé comme solvant dans la fabrication des huiles). Ils ne devraient pas être contenus dans les aliments. Des accidents et la négligence peuvent cependant entraîner leur contamination. Les détergents augmentent par exemple la perméabilité de la paroi intestinale, de sorte que des composés allergisants peuvent passer plus facilement dans le circuit sanguin.

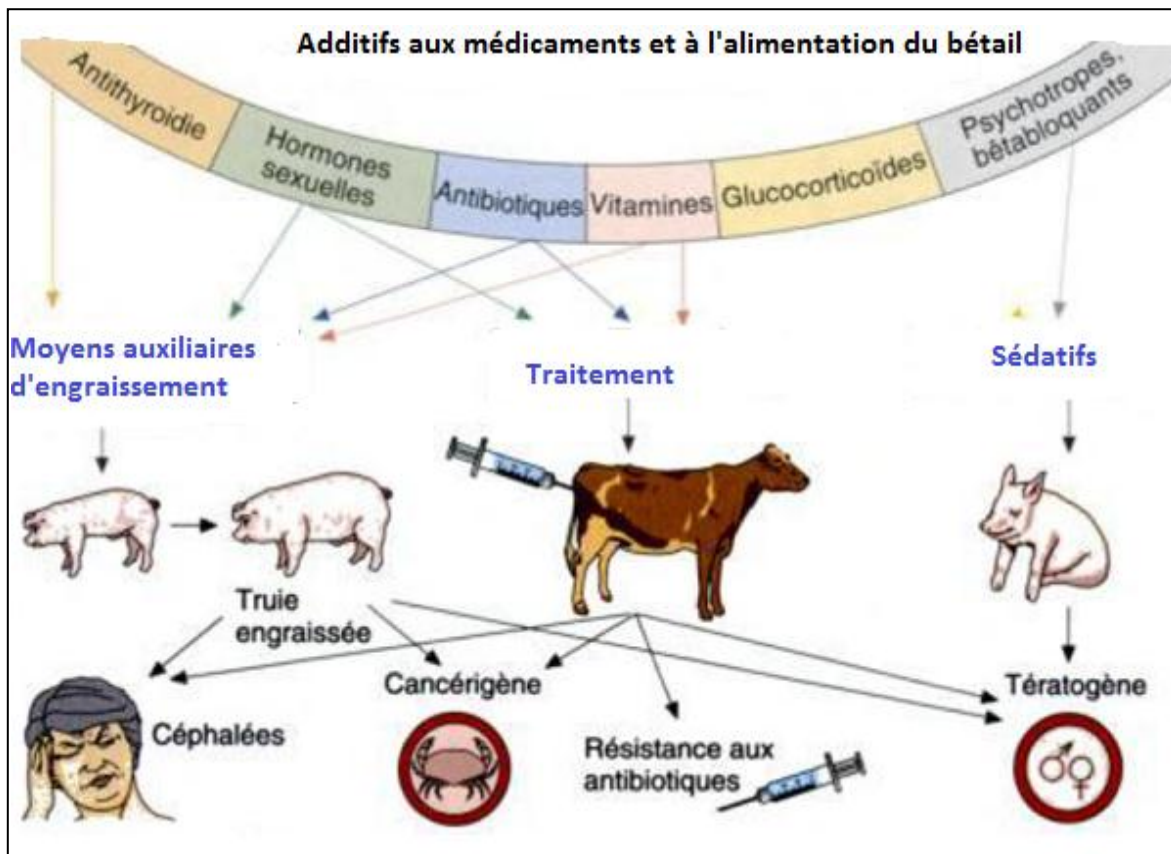
### **3.3. Additifs aux médicaments et à l'alimentation du bétail**

Ils sont utilisés comme produits thérapeutiques (antibiotiques) et comme moyens auxiliaires d'engraissement ; à travers la chaîne alimentaire, ils peuvent atteindre l'homme qui peut alors développer une résistance à l'égard des antibiotiques ou des allergies (**Fig. 25**). Des hormones sexuelles (par ex. œstradiol, la testostérone) sont également utilisées comme produits thérapeutiques et moyens auxiliaires d'engraissement.

L'apport d'antithyroïdiens provoque aussi une augmentation du poids des animaux (**Fig. 25**). La thiourée, produit de dégradation, est cancérigène.

Les glucocorticoïdes (par ex. la cortisone), les bêtabloquants et les psychotropes (par exemple le Valium) sont administrés aux cochons stressés comme tranquillisants et peuvent alors parvenir jusqu'à l'homme à travers la chaîne alimentaire (**Fig.25**).

Les vitamines sont utilisées comme produits thérapeutiques et comme moyens auxiliaires d'engraissement ; elles s'accumulent alors en partie dans le foie de l'animal (c'est le cas par exemple de la vitamine A) et une consommation excessive de cet aliment peut provoquer chez l'homme des céphalées et des vomissements (**Fig.25**).



**Figure 25** : Effets des additifs contenus dans les médicaments et dans l'alimentation du bétail.

### 3.4. Colorants et Additifs dans les denrées alimentaires

👉 **Colorants (E100 à 180)** : Ils doivent donner aux denrées alimentaires un aspect appétissant et attractif. Souvent, ils donnent l'impression d'une meilleure qualité par exemple une partie fruitée dans une glace (**Fig.26**). On distingue les colorants naturels (par exemple le carotène rouge extrait des carottes) et colorants synthétiques. Certains colorants synthétiques comme le jaune orangé et la tartrazine, peuvent déclencher des allergies chez l'homme, l'érythrosine rouge rosé ainsi que la  $\beta$ -naphthylamine ou les produits de dégradation des colorants azoïques par exemple ceux de l'azorubine rouge, ont même pu générer des tumeurs chez les animaux. Des comprimés colorés peuvent évoquer la couleur des bonbons, être consommés par des enfants et aboutir à des intoxications médicamenteuses.

👉 **Acidifiants** : l'acide orthophosphorique est par exemple ajouté aux boissons à base de cola (jusqu'à 600mg/l). Dans la levure chimique, l'acide phosphorique, à travers de la

libération du CO<sub>2</sub> sert à faire lever la pâte. Une ingestion excessive de l'acide phosphorique peut inhiber l'absorption du Ca chez l'homme.

👉 **Epaississants** : les alginates (E400 à 406) retiennent l'eau dans les denrées alimentaires (par exemple confiture, charcuterie). Ils peuvent également créer des liaisons avec le cobalt, le manganèse, le fer ou le zinc et ainsi réduire le taux d'absorption de ces oligo-éléments chez l'homme.

Le caraghénane est extraits des algues rouges et ajoutés à des aliments (par ex ; des flans) en tant que gélifiants pour augmenter leur consistance (**Fig.26**). En raison de son effet immunosuppresseur peut favoriser la naissance des tumeurs chez l'homme.

👉 **Conservateurs** : des composés soufrés (E220 à 227) sont par exemple appliqués sous forme de dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) pour la conservation du vin (20 à 50 mg/l), des produits finis à base de pommes de terre et des fruits secs (**Fig.26**). Déjà une ingestion de 20 mg peut entraîner des nausées, des maux de têtes et des diarrhées chez des personnes sensibles.

Les nitrates et les nitrites (E 250 à 252) protègent les viandes contre leur décomposition par des bactéries. L'addition de nitrite dans la viande intensifie la couleur rouge en raison de la formation de S-nitrosohémoglobine et de nitrosohémochromogène (**Fig.26**). Chez l'homme, l'absorption de 0.5 g de nitrite de sodium peut mener à des légères intoxications, 1 à 2 g à des intoxications sévères et 4 g à des intoxications mortelles.

Déjà à des concentrations 0.5 g, les acides benzoïques (E210 à 213) ont des effets antimycotiques et bactériostatiques. Ils peuvent traverser les parois cellulaires, inhiber des enzymes du cycle de l'acide citrique et de la phosphorylation oxydante, et déclencher des allergies chez l'homme suite à leur ingestion.

Ils sont surtout ajoutés aux denrées acidifiées (par ex ; aux cornichons et aux mayonnaise) (**Fig.26**).

Les esters de l'acides p-hydroxybenzoïque (esters du pHB E 214 à 219) ont avant tout un effet antimycotique et sont ajoutés dans les gâteaux et les confiseries (Fig.14). S'il y a une consommation excessive de ces aliments, les esters pHB peuvent avoir un effet vasodilatateur chez l'homme et déclencher des allergies.

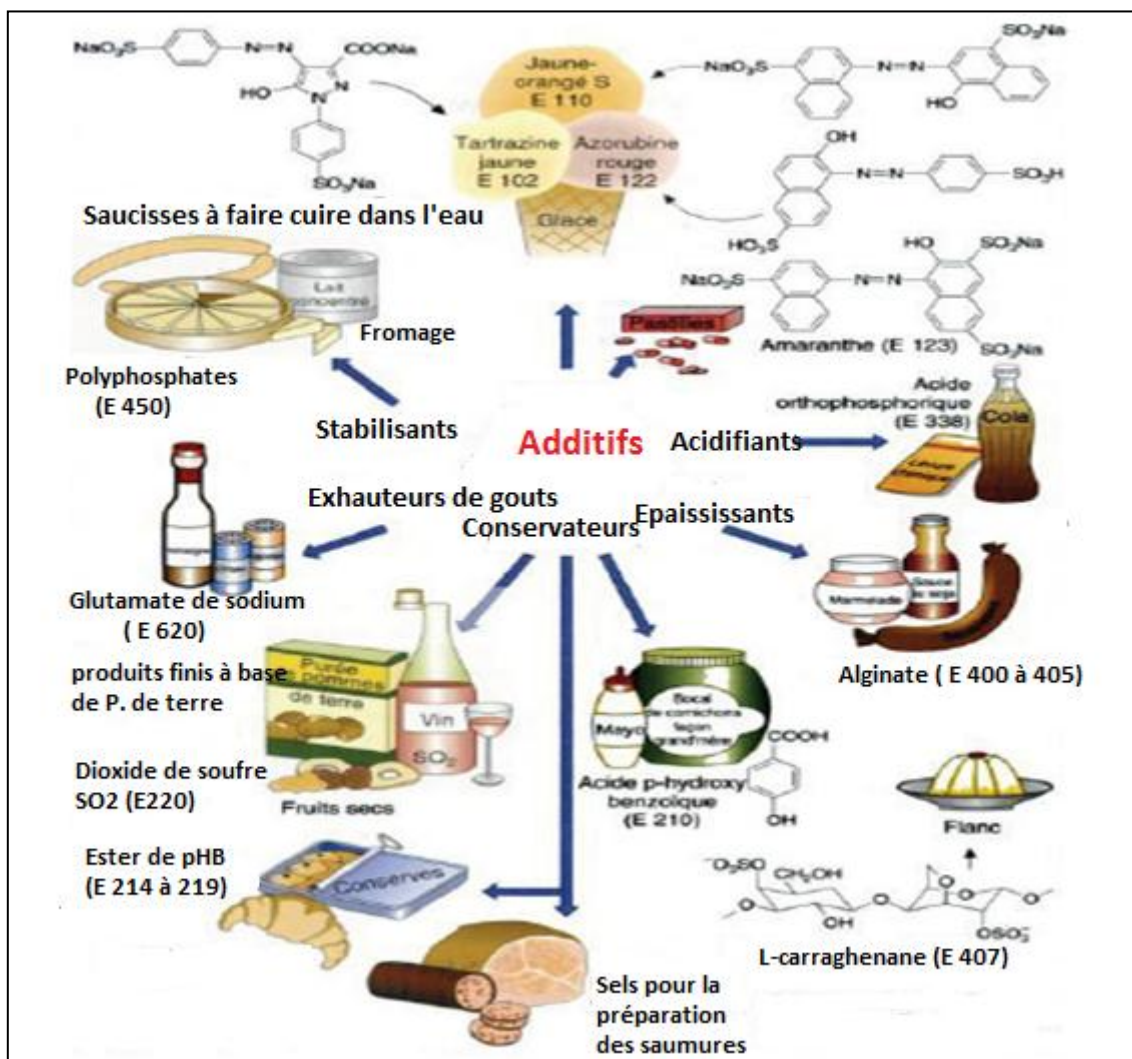
👉 **Exhausteurs de saveur** : les acides glutamiques (E620 à 625) intensifient le gout des denrées alimentaires (**Fig.26**). Dans les préparations à base de viande dans lesquelles le glutamate exerce un effet particulièrement fort, on peut ajouter au maximum 1g/Kg. Déjà à la

suite de l'absorption de moins de 120 mg, le glutamate peut déclencher chez les personnes sensibles des paresthésies, des battements de cœur et des céphalées.

👉 **Stabilisants** : les polyphosphates sont ajoutés aux saucisses destinées à une cuisson dans l'eau bouillante pour augmenter leur association avec l'eau. Utilisés en tant que sels dans les fromages fondus, empêchent la coagulation des protéines lors de la stérilisation.

Des polyphosphates dans le lait concentré empêchent sa gélification (**Fig.26**).

Une consommation excessive d'aliments contenant des polyphosphates peut mener chez l'homme à l'inhibition de l'absorption du Ca et peut même déclencher une hyperactivité chez les enfants.



**Figure 26** : présence des additifs et des colorants dans les denrées alimentaires.

### 3.5. Métaux lourds

Lorsque la quantité de métaux ingérée dépasse certaines limites, on observe des manifestations cliniques. Il peut s'agir d'intoxications aiguës apparaissant dans les heures qui suivent l'ingestion : douleurs abdominales, nausées, vomissements, puis symptômes différents selon le métal. Les intoxications chroniques donnent des symptômes divers, et sont souvent insidieuses et particulièrement trompeuses.

#### ▸ Arsenic

Très répandu à petites doses, il est responsable, en cas d'ingestion importante, de douleurs abdominales, de signes de gastro-entérite sévère, de collapsus.

L'intoxication chronique entraîne insomnie, nausées, céphalées, vertiges, crampes, paralysies progressives. L'accumulation dans la peau produit pigmentation, dermatite, cancers cutanés.

#### ▸ Cadmium

Présent dans les piles, les effluents de raffinerie de pétrole, certains récipients (verre ou plastique) ou tuyaux. Une intoxication collective par rejet en rivière de déchets d'une usine a été observée au Japon, avec néphropathies sévères, ostéomalacie et ostéoporose. Une pollution atmosphérique peut être constatée autour de certaines usines, responsable d'une intoxication chronique (hypertension, risque hypothétique de cancers).

#### ▸ Plomb

Il s'accumule dans l'organisme et provoque une grave maladie chronique (saturnisme).

Les causes de contamination sont multiples :

- poussières chargées de plomb provenant de peintures anciennes ;
- récipients ou appareils en contact avec les aliments et contenant du plomb (vaisselle ou verres en émail, en céramique décorée, en étain, en cristal) ;
- canalisation d'eau en plomb présentes encore dans de nombreux logements anciens (risques surtout si l'eau est acide) ;
- certains insecticides ;
- coquillages et crustacés.

Le saturnisme se manifeste par : douleurs abdominales, hypertension artérielle, néphrite interstitielle, liseré de Burton sur les gencives, anémie avec hématies ponctuées, plombémie élevée ( $N = 0,03 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ ). Lorsque la plombémie dépasse  $200 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ , des troubles psychomoteurs surviennent.



### ▸ **Mercur**

Le mercure intervient dans de nombreuses industries : fabrication de piles, de tubes fluorescents, d'instruments de mesure, d'amalgames dentaires ; il est libéré lors de l'extraction minière de l'or, et ensuite rejeté dans les rivières.

L'intoxication entraîne des troubles neurologiques : ataxie, mouvements anormaux, surdité, cécité, coma. Un exemple classique d'intoxication est celle de Minamata, due à l'ingestion de poissons et fruits de mer ayant accumulé le chlorure de mercure rejeté par une usine de plastique. Des contaminations peuvent se produire par l'ingestion d'aliments souillés par des pesticides ou fongicides organo-mercuriels.

#### **4. Contamination par substances radioactives**

Ce problème s'est posé lors d'explosions atomiques, et plus récemment à l'occasion d'accidents survenus dans des centrales nucléaires ; les aliments sont contaminés soit par contamination directe des plantes par les retombées, soit par aspiration par les racines des substances radioactives entraînées par les eaux.

D'autre part, les animaux ainsi contaminés peuvent transmettre à l'homme des radioéléments par le lait (strontium 90) ou la viande (cæsium 137).

Les facteurs à considérer pour évaluer le danger de ces contaminations sont :

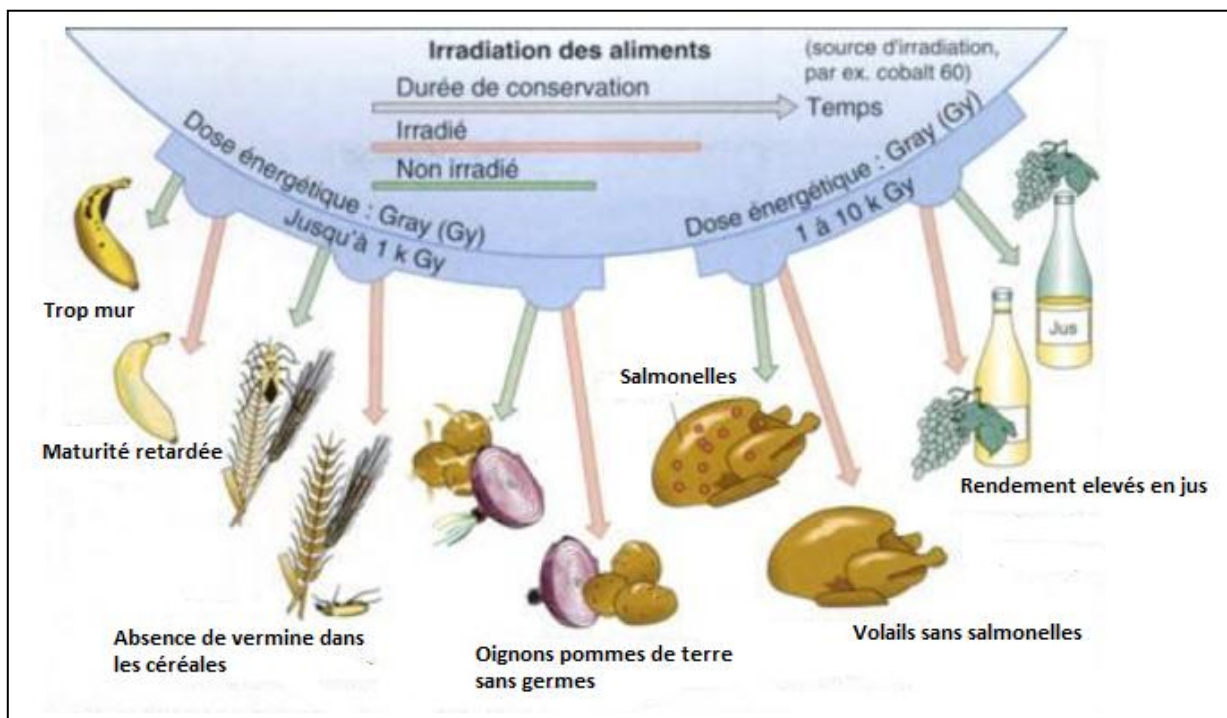
- la demi-vie (ou période) physique de l'élément, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que l'élément perde 50 % de sa radioactivité : 8 jours pour l'iode 131, 50 jours pour le strontium 89 ;
- la résorption intestinale est un facteur important. Les trois cités ci-dessus sont bien absorbés et métabolisés dans l'organisme : l'iode 131 entre dans le pool d'iode après fixation sur la thyroïde, le cæsium suit le devenir du potassium ; le strontium 89 et le strontium 90 suivent le sort du calcium ;
- la demi-vie (ou période) biologique : certaines substances sont rapidement éliminées de l'organisme, d'autres très lentement : l'iode 131 a une période biologique de quelques semaines, le cæsium 137 de 115 jours, le strontium de 10 ans.

#### **5. Irradiation des aliments**

L'irradiation des aliments est à présent considérée comme étant la méthode de conservation la plus moderne.

### 👉 **Avantage de l'irradiation des aliments**

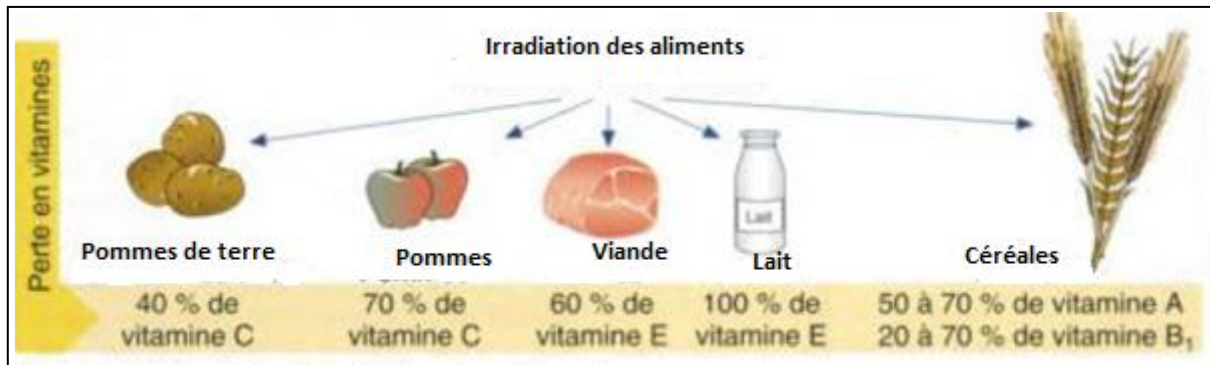
La durée de maturation et par conséquent l'aptitude au stockage des aliments (par ex. des bananes) est prolongée. Dans les céréales, la vermine est exterminée (par exemple les coléoptères). Les aliments végétaux (par ex. les pommes de terre, les oignons) ne germent plus. Les moisissures et les bactéries, par exemple les salmonelles sont détruites. Lors du traitement, le rendement augmente, on peut par ex. obtenir davantage de jus à partir des fruits irradiés (**Fig.27**).



**Figure 27** : Avantage de l'irradiation des aliments

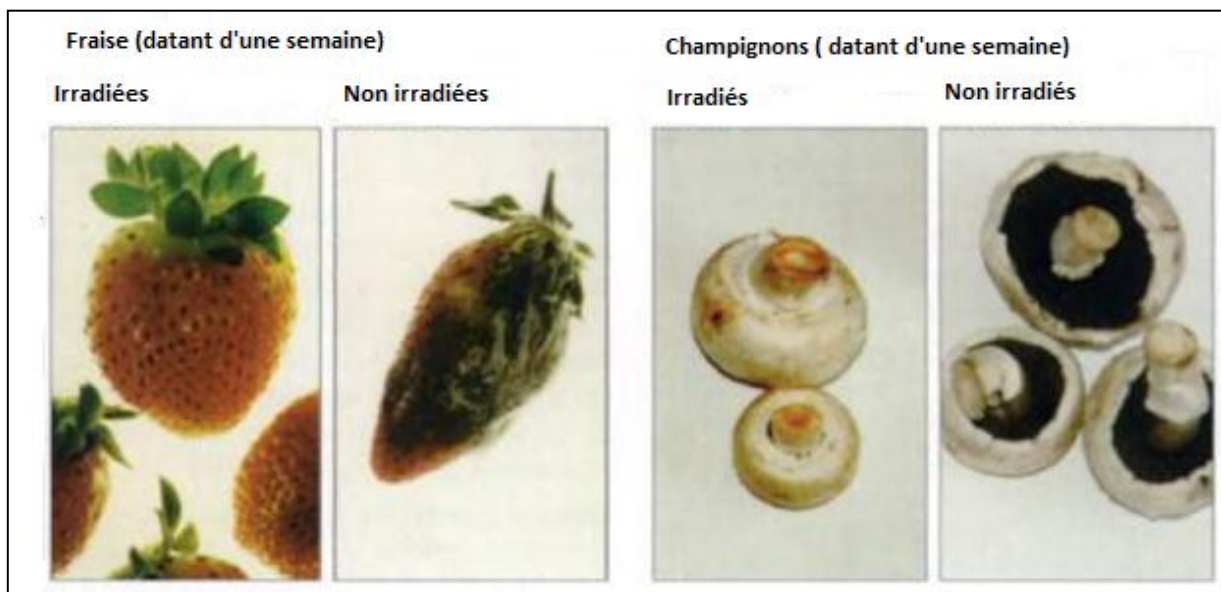
### 👉 **Inconvénients de l'irradiation des aliments**

Certaines vitamines (A, B, C, E) et quelques acides aminés (la tyrosine, la phénylalanine) sont radiosensibles (**Fig.28**). Suite à l'irradiation les acides gras insaturés peuvent perdre leur effet protecteur. En plus, des radicaux libres peuvent se former.



**Figure 28:** Inconvénients de l’irradiation des aliments.

L’irradiation n’entraîne pas la mort de tous les germes. Des espèces résistantes (*Clostridium botulinum*) qui sporule peuvent survivre. Les signes de décomposition comme la formation de moisissures (par ex. sur les fraises) ou l’ouverture des chapeaux des champignons sont supprimés. Par conséquent, les aliments irradiés créent une illusion de fraîcheur bien que, à la suite de l’irradiation et du stockage prolongé qui lui fait suite, les vitamines soient déjà en partie dégradées (**Fig.29**).

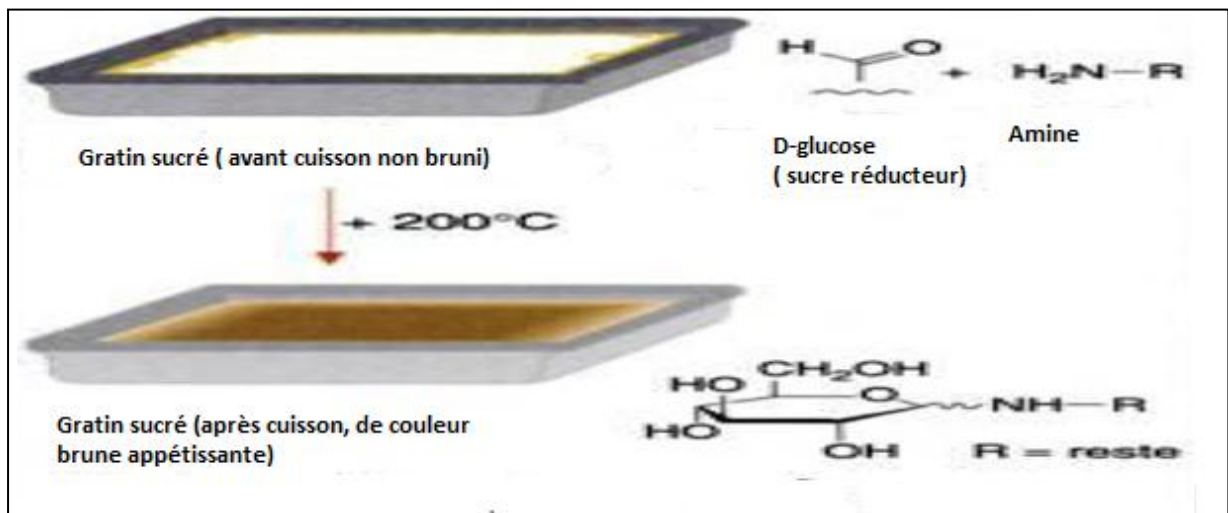


**Figure 29 :** L’irradiation simule un état de fraîcheur.

## 6. Polluants apparaissent lors de la préparation des aliments

- **Hydroperoxydes** : Ils se forment par exemple à partir d'acides gras contenus dans les huiles chaudes en présence d'oxygène. Des antioxydants comme l' $\alpha$ -tocophérol (vitamine E) protègent les aliments contre l'oxydation. Cependant ils sont en partie détruits par chauffage, stockage ou, par exemple lors du blanchiment de la farine par oxydation.
- **Produits de « la réaction de Maillard »** : ils prennent naissance par interaction entre les groupes carbonyles des sucres réducteurs et les groupes amino des amines, des peptides et des protéines (**Fig.30**). lors de la préparation des plats alimentaires, leur apparition est souhaitée en raison de la formation de substances responsables de l'arôme et du goût ainsi que de la couleur brune. Des hétérocycles comme la pyridosine sont élaborés et représentent aussi des produits importants. Pour quelques-uns de ces composés, on connaît une multitude d'effets indésirables.

La formation des produits secondaires, anti-nutritifs, toxiques et mutagènes a été démontrée.



**Figure 30:** Produits de la réaction de Maillard.

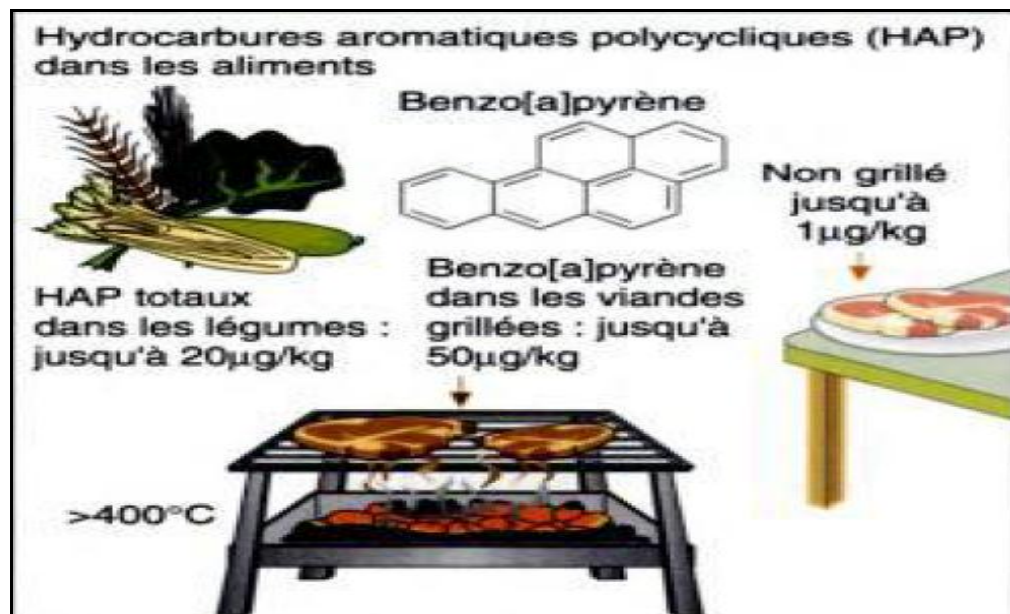
- **Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)**

Les HAP par exemple le benzopyrène, parviennent dans les aliments par l'intermédiaire de la fumée émise par les personnes qui fument à proximité et se forment lors de la mise en œuvre des grillades lorsque de la graisse goutte sur des charbons de bois incandescents (**Fig.31**). Du jambon fumé peut contenir jusqu'à 3  $\mu$ g de benzopyrène/Kg. La teneur maximale permise par la réglementation dans les produits à base de viande est de 1  $\mu$ g/Kg.

En cas d'une consommation excessive de ces aliments, des atteintes à la santé ne peuvent donc pas exclues.

L'huile provenant des pépins de raisins fumés peut également contenir jusqu'à 25 µg de benzopyrène /Kg.

Les légumes et les céréales peuvent emmagasiner les HAP présents dans le sol et dans l'air jusqu'à 20 µg/Kg (comme HAP totaux).



**Figure 31** : Présence et formation des HAP.

Dans le cas d'une alimentation normale, l'homme n'absorbe qu'environ 3 µg de HAP totaux par jour. Pour certains HAP (par ex. le benzopyrène) le pouvoir mutagénique et cancérigène chez l'homme et les animaux a été prouvé.

## 7. Organismes génétiquement modifiés

Les nouvelles technologies permettant d'intervenir directement sur les gènes des végétaux constituent un important progrès technique, mais sont en même temps à l'origine de critiques sérieuses. Les objectifs principaux actuels de la transgénèse végétale sont la réduction des coût de production et la limitation des nuisances environnementales (résistance de la plante aux parasites, meilleure adaptation aux conditions climatiques, etc.). Les arguments des défenseurs des OGM sont fondés sur la nécessité d'accroître la production alimentaire dans les pays en développement. Cependant, plusieurs raisons sont avancées pour rendre les consommateurs (de tous les pays) méfiants sur l'utilisation de ces techniques :

La transgénèse représente des coûts élevés, nécessitant de puissants moyens financiers, et sa réalisation par des entreprises leur confère un pouvoir économique considérable (avec les conséquences sociales prévisibles dans les pays pauvres).

On ignore actuellement les risques d'une dissémination du matériel génétique ainsi introduit dans une plante, à d'autres espèces ou aux variétés traditionnelles de la même plante.

Les parasites, notamment les insectes, ont une variabilité génétique telle qu'ils peuvent sélectionner rapidement une variété résistante.

Il faut aussi tenir compte des réactions de peur que peuvent déclencher chez les consommateurs les aliments contenant des OGM. Lorsque la commercialisation d'une variété d'OGM, par exemple de maïs, est réalisée, il devient très difficile de garantir les filières sans OGM, ce qui accroît la méfiance des consommateurs vis-à-vis de tout le maïs et des produits transformés qui en contiennent.

## Références bibliographiques

- Anonyme, 1996.** Conseil supérieur d'Hygiène publique de France. *Plomb, cadmium et mercure dans l'alimentation ; évaluation, et gestion du risque*. Tec et Doc Lavoisier, Paris.
- Apfelbaum M., Forrat C., Nillus P., 1999.** *Diététique et nutrition*. 5e Ed. Coll. des Abrégés. Masson, Paris.
- Derache R., 1986.** *Toxicologie et Sécurité des Aliments*. Lavoisier Tec et Doc, Paris.
- Djuric D., 1987.** «Molecular-cellular aspects of occupational exposure to toxic chemicals», dans: *Part 1 Toxicokinetics* (Genève, OMS).
- Duffus, J.H., 1993.** «Glossary for chemists of terms used in toxicology», *Pure and Applied Chemistry*, vol. 65, pp. 2003-2122.
- Flouriet B., Nancey S., 2001.** *Fibres alimentaires*. In : Basdevant A., Laville M., Lerebours E. : *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- Franz-Xavier R., 2002.** *Guide pratique de toxicologie*. Livre, 2<sup>e</sup> Ed. De Boeck, traduite en France.
- Jacotot B. Campillo B., 2007.** *Nutrition humaine* Livre. Ed. Elsevier Masson, Paris.
- Korolkovas, 1974.** *Actualité de chimie thérapeutique*, 2, 13-29.
- Lairon D., Mekki N. 1999.** *Lipides alimentaires*. Cah. Nutr. Diét., 34 n° hors-série, 27-35.
- Malvy D., Djossou F., Le Bras M. 1999.** *Toxi-infections alimentaires collectives*. Cah. Nutr. Diét., 34 n° hors-série 166-178.
- Malvy D., 2001.** *Infections et toxi-infections d'origine alimentaire. Aspects cliniques et épidémiologiques*. In : A. Basdevant, M. Laville, E. Lerebours. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- Nicolas G., Bennoun M., Porten A., 2002.** *Severe iron deficiency in transgenic mice expressing liver hepcidin*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99 : 4 596-601.
- Quilliot D., Ziegler O., 2001.** *Glucides alimentaires*. In : Basdevant A., Laville M., Lerebours E. : *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
- Raisonnier A., 2004.** *Digestion – Détoxification*. cours, Université Pierre et Marie Curie, Faculté de médecine, France.
- Schwartz M. 2001.** *Quand les vaches sont devenues folles*. Ed. Odile Jacob.
- Tomé D., Gaudichon C, Mahé S., 1999.** *L'évaluation de la qualité nutritionnelle des protéines alimentaires*. Science des Aliments, 19 : 391-407.

**Tomé D., 2001.** Protéines alimentaires. *In* : A. Basdevant, M. Laville, E. Lerebours : *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris.

Sites web :

INRA : [www.inra.fr](http://www.inra.fr)

Ministère de l'Agriculture : [www.agriculture.gouv.fr](http://www.agriculture.gouv.fr)