



# TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE

# Qu'est ce que la Toxicologie Alimentaire?



Jusqu'à une époque récente, l'objectif à peu près exclusif de la **toxicologie alimentaire** a été l'étude des effets cliniques, puis biochimiques provoqués par l'ingestion habituelle ou occasionnelle de substances suspectées de nocivité.

Avec le progrès général des sciences et des techniques, c'est devenue une discipline plus élaborée, qui s'intéresse en outre, au devenir des substances en cause dans l'organisme et aux mécanismes de leurs effets toxiques.

Bien souvent, ces connaissances sont nécessaires à une bonne évaluation et maîtrise des risques.

Qu'est ce que la Toxicologie  
Alimentaire?

**La Toxicologie Alimentaire**

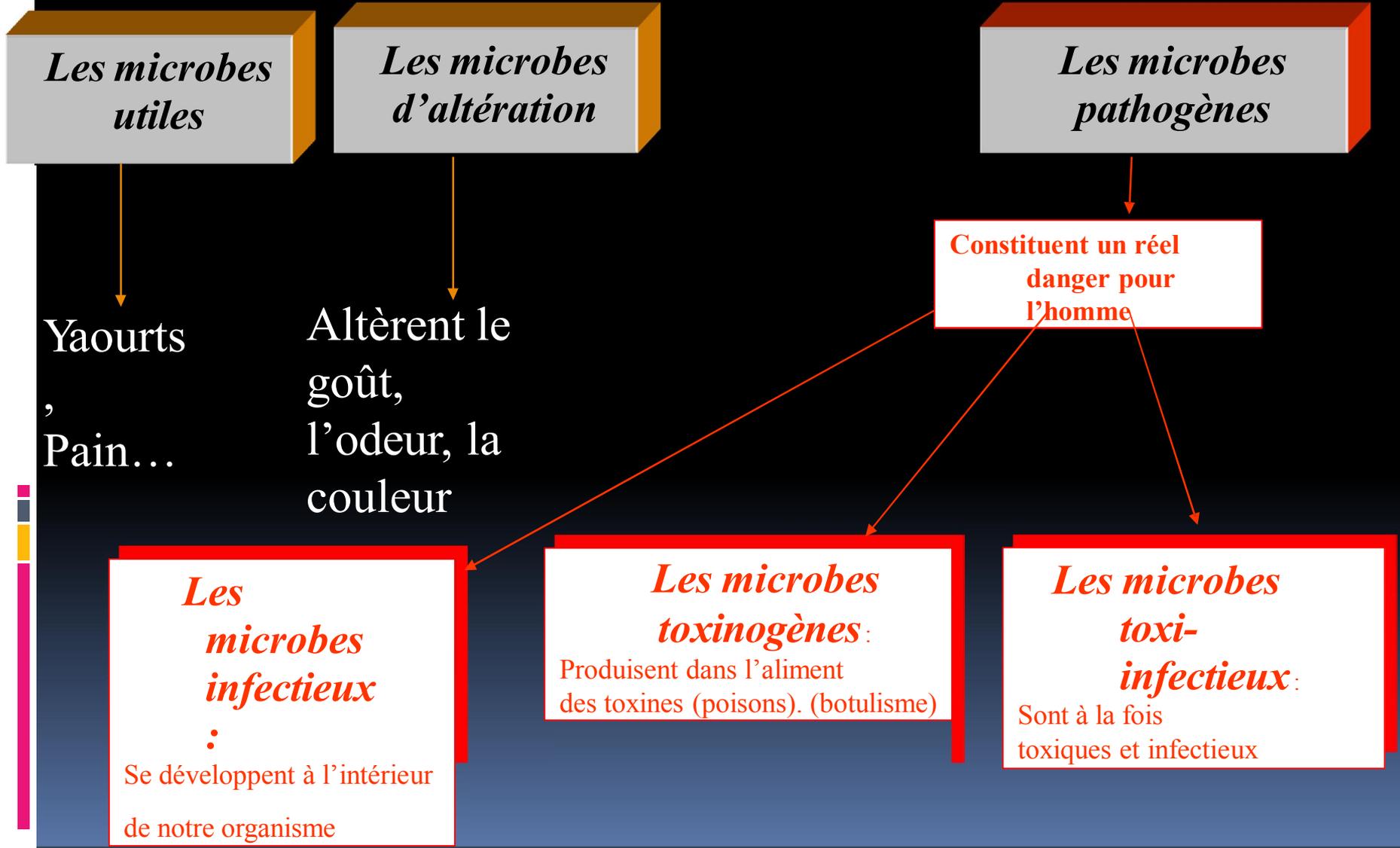
=

**Evaluation** ou **Analyse** du  
risq

ue toxicologique lié à  
l'ingestion d'un aliment.



# Les microbes en agroalimentaire



# Création de normes microbiologiques pour les aliments à risques

Microorganisme recherché	Critères officiels (nombre de germes/g)
Germes totaux	< 300 000
Bactéries coliformes	< 1000
<b>E. coli</b>	<b>&lt; 10</b>
<b>Staphylocoque doré</b>	<b>&lt; 100</b>
<b>Salmonelles</b>	<b>Absence dans 25 g</b>
<b>Listeria</b>	<b>Absence dans 25 g</b>

# Obligation de marquer sur tous les produits pré emballés d'une **DLUO** ou d'une **DLC**

➤ **DLUO** : Date limite d'utilisation optimale ou « à consommer de préférence avant ... » (confitures, mayonnaise)

**Signification:** Au delà de la date limite, le produit ne présente a priori pas de danger pour la santé. Il est encore consommable mais certaines qualités (saveur, odeur ...) peuvent être altérées.

➤ **DLC** : Date limite de consommation « à consommer avant... ou (viandes, poissons, œufs ...) »

**Signification:** Au delà de la date limite, le produit ne peut plus être consommé car il pourrait provoquer une intoxication alimentaire

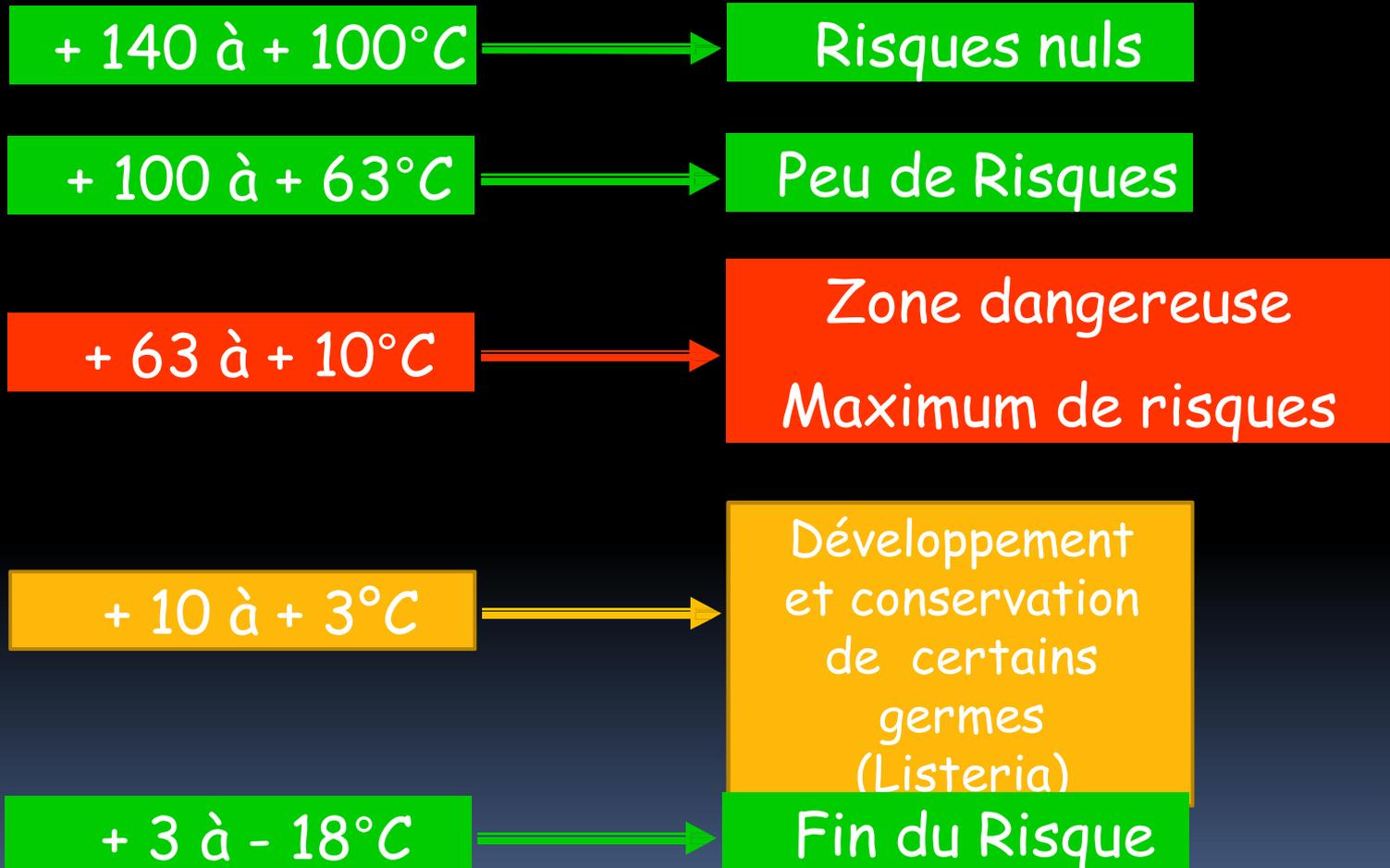


# L'objectif est donc :

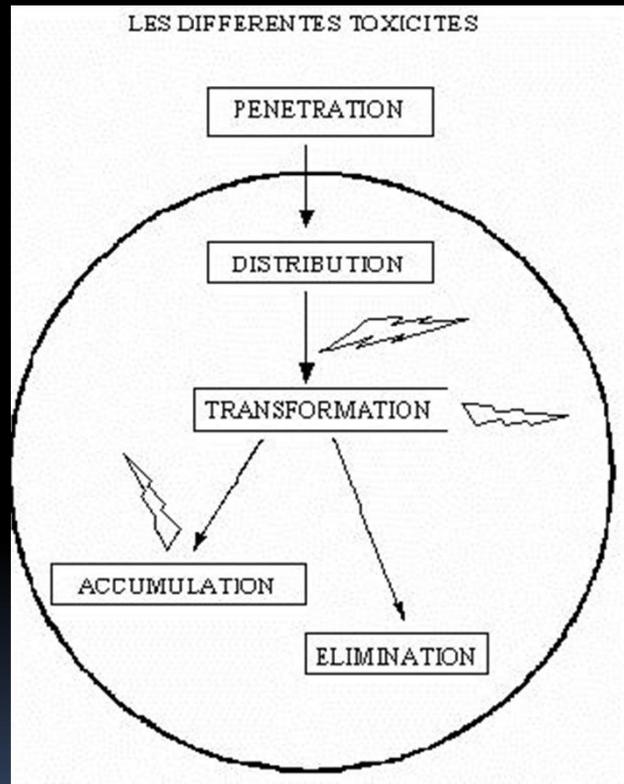
**D'empêcher tout développement microbien au delà de normes admises**

- Pour cela : Agir sur les conditions du milieu (temps/température, températures optimales de cuisson et de conservation).
  - Respecter les règles d'hygiène (Bonnes pratiques hygiéniques).
- 

# Températures de développement microbien



# Les différentes toxicités



**Toxicité immédiate.**  
(ex : arsenic...)

**Toxicité après  
biotransformation.**

(ex : nitrates en nitrites...)

**Toxicité par accumulation**  
(ex : plomb...)

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

1. Définition : Toxique =  
Xénobiotique

étrange

la vie

Substance étrangère à la vie (de l'homme) ; toxique pour l'organisme, provoquant des troubles plus ou moins graves, passagers ou durables, de façon immédiate ou différée.

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

La grande majorité des aliments contiennent des xénobiotiques:

Ceux-ci ne sont pas forcément dangereux pour la santé: dans certaines limites de doses, l'organisme se débarrasse sans dommage de beaucoup d'entre eux, par des mécanismes de



# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

Les xénobiotiques sont considérés comme des  
substances à

« **potentialité toxique** »



Préciser pour chaque substance « **la dose** » à partir  
de laquelle la potentialité peut se transformer en  
toxicité

réelle

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

**Les xénobiotiques ne sont pas les seuls constituants des aliments, susceptibles d'entraîner des dangers pour la santé: il en va de même d'un certain nombre de nutriments, en particulier parmi les vitamines et les éléments minéraux, lorsqu'ils sont ingérés habituellement, voire occasionnellement, en quantités excessives (le plus souvent sous forme de médicaments)**

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

**Un certain nombre de contaminants ou de résidus se trouvent dans les aliments sous des formes différentes de celles qui sont { l'origine de leur présence:**

**Exemple (1): le mercure déversé dans l'environnement par des industries sous forme principalement minérale est transformé par différents micro-organismes du milieu aquatique en dérivés aquatiques méthylés, beaucoup plus toxiques: ce sont des dérivés qu'on retrouve dans les poissons, crustacés et mollusques,**

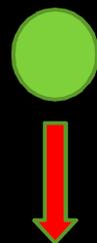
# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

**Un certain nombre de contaminants ou de résidus se trouvent dans les aliments sous des formes différentes**

**de celles qui sont { l'origine de leurs présence:**

**Exemple (2): Les pesticides et les médicaments vétérinaires, qui s'accumulent dans les tissus animaux ou végétaux sous forme de métabolites: selon les cas, ceux-ci peuvent présenter une toxicité égale, supérieure ou inférieure à celle des molécules initiales.**

# QUEL EST LE CHEMINEMENT D'UN TOXIQUE DANS L'ORGANISME



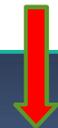
Pénétration dans l'organisme



Effets Bénéfiques  
Néfastes

Effets

L'organisme agit sur ce produit



Métabolisation

# QUEL EST LE CHEMINEMENT D'UN TOXIQUE DANS L'ORGANISME ?



Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases **toxicocinétiques** et **toxicodynamiques**.

- ✓ **La toxicocinétique** s'intéresse à l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique. Cette influence découle des processus d'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination qui gouvernent le cheminement du toxique dans l'organisme.
- ✓ **La toxicodynamique** s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.

# TOXICOCINÉTIQUE ET TOXICODYNAMIQUE

## ✓ La toxicocinétique :

- Relation entre la concentration de substance toxique et le temps pour une exposition indépendante des effets.

➤ **Concentration = f(t)**

## ✓ La toxicodynamique :

- Relation entre la dose de substance toxique et l'effet toxique indépendamment du temps

➤ **Effet = f(dose)**

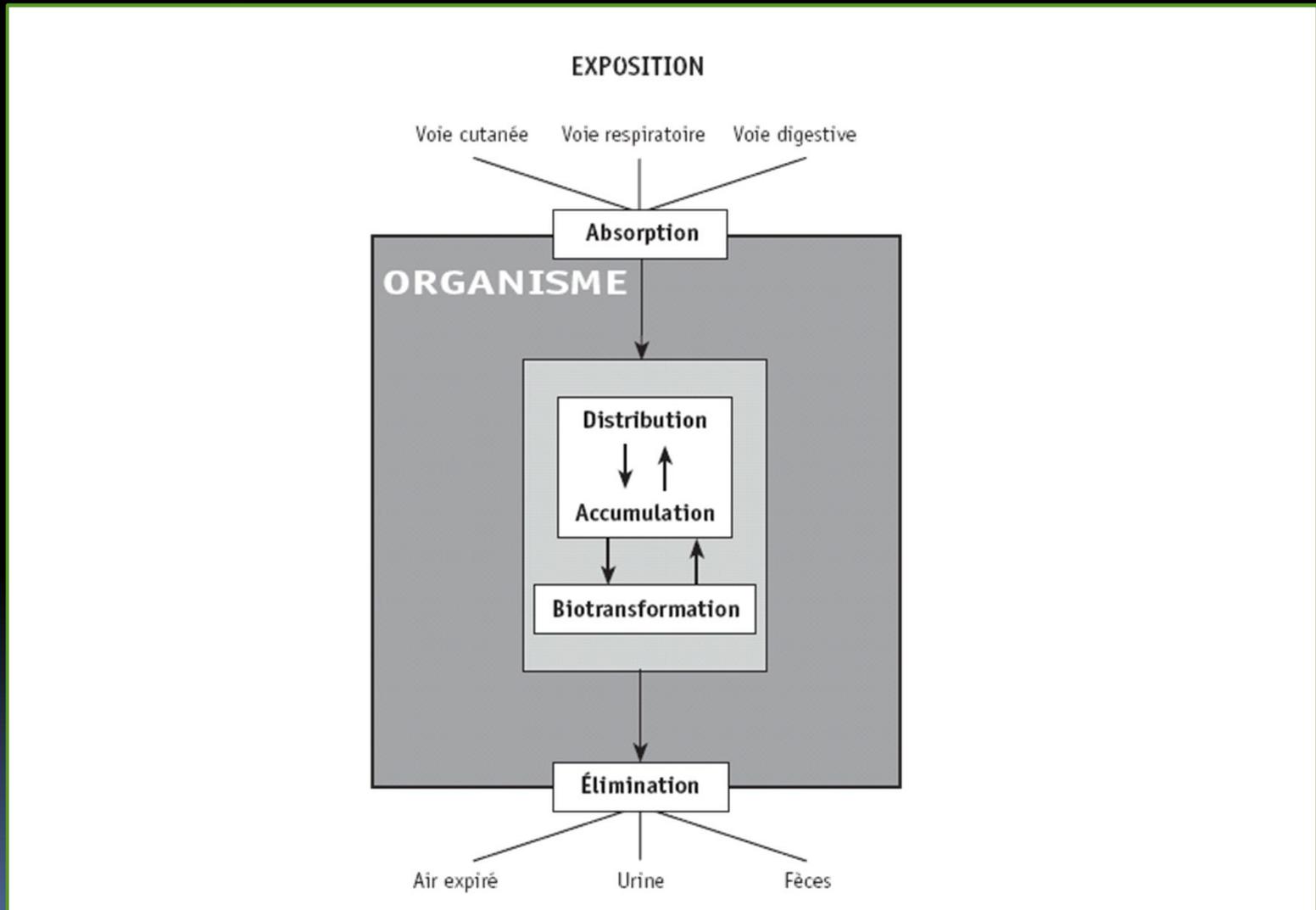
# TOXICOCINÉTIQUE :

## ADME

- **Absorption** = Pénétration du xénobiotique dans l'organisme
- **Distribution** = Répartition du xénobiotique dans l'organisme
- **Métabolisme** = Biotransformation du xénobiotique
- **Elimination** = Elimination de l'organisme du xénobiotique et de ses métabolites.

Le devenir d'un xénobiotique dans l'organisme est divisé en 4 phases:

**Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion**



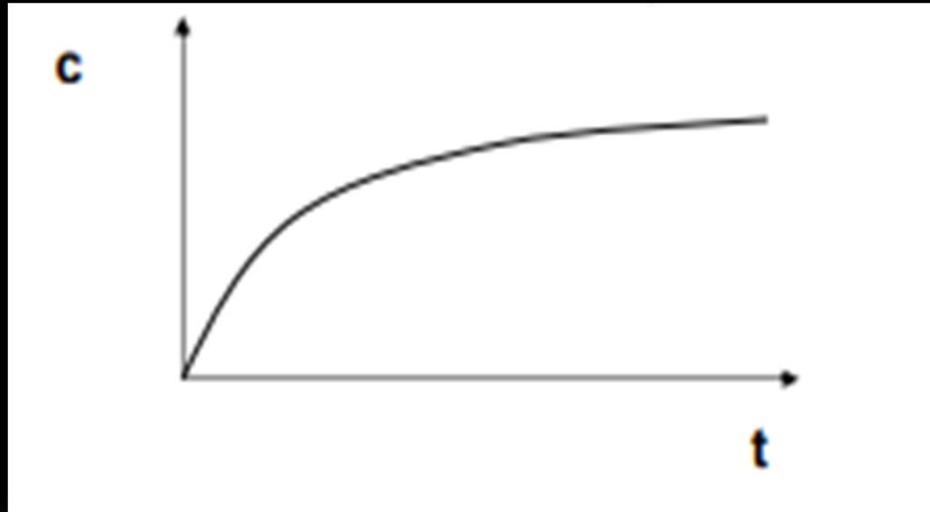
Cheminement d'un produit dans l'organisme

# FACTEURS TOXICOCINÉTIQUES

- Concentration du
  - xénobiotique
  - Durée
  - d'exposition
  - Taille de la
  - substance
  - Lipophilie de la
  - substance
  - Vitesse
  - d'absorption
  - Biodisponibilité
  - Distribution du xénobiotique et concentration dans chaque site
- Métabolisme (Age, patrimoine génétique, capacités métaboliques...)
- Demi-vie du xénobiotique et de ses métabolites
- Élimination

# VITESSE D'ABSORPTION ET BIODISPONIBILITÉ

- ✓ Vitesse d'absorption :



- ✓ Biodisponibilité = fraction de la dose d'exposition à un xénobiotique sous forme inchangée dans la circulation systémique

# TOXICOCYNETIQUE: ABSORPTION

- Absorption = pénétration du xénobiotique dans l'organisme

Elle se fait par passages transmembranaires successifs.

- ❖ Plusieurs voies de pénétration:

Pulmonaire

Digestive

- Cutanée

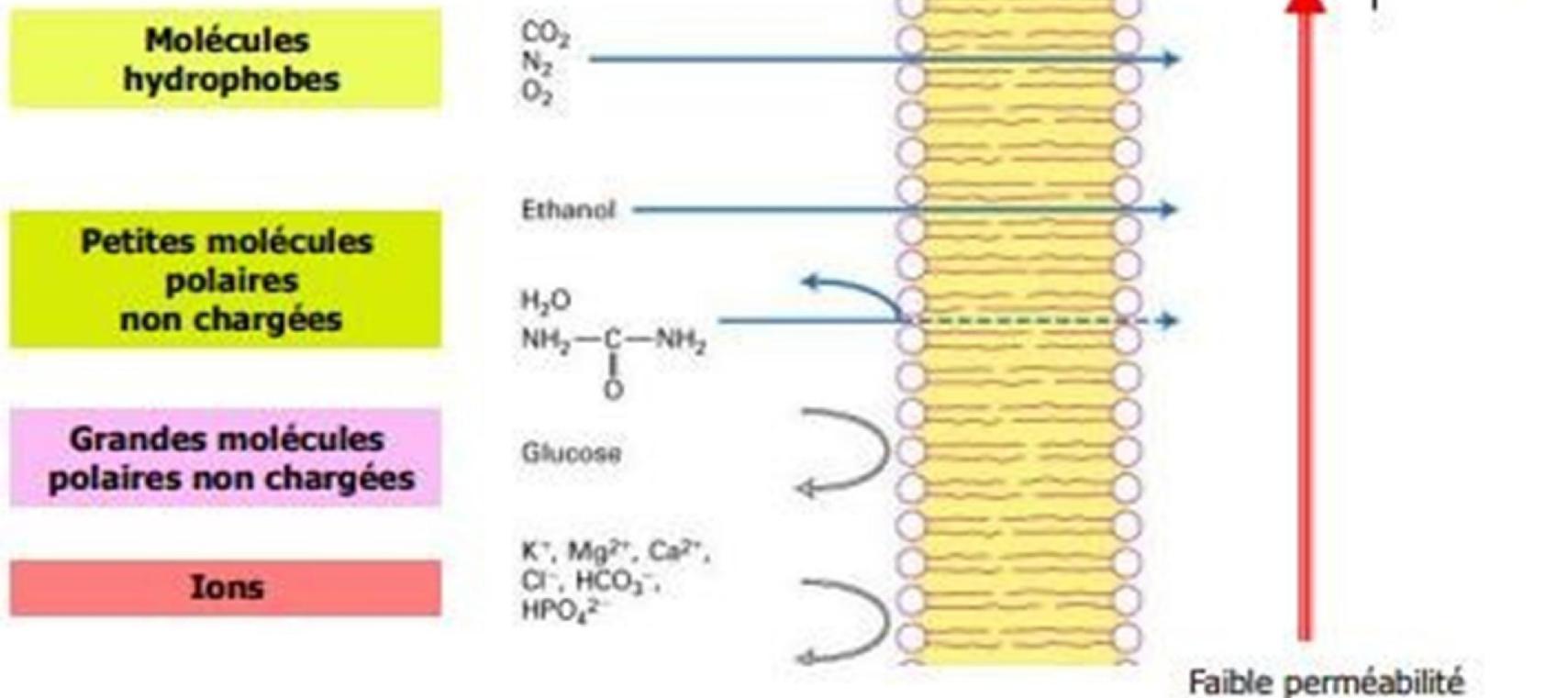
- ❖ Cas particuliers:

- muqueuse (ophtalmique, nasale)
- placentaire



# Caractéristiques des membranes plasmiques

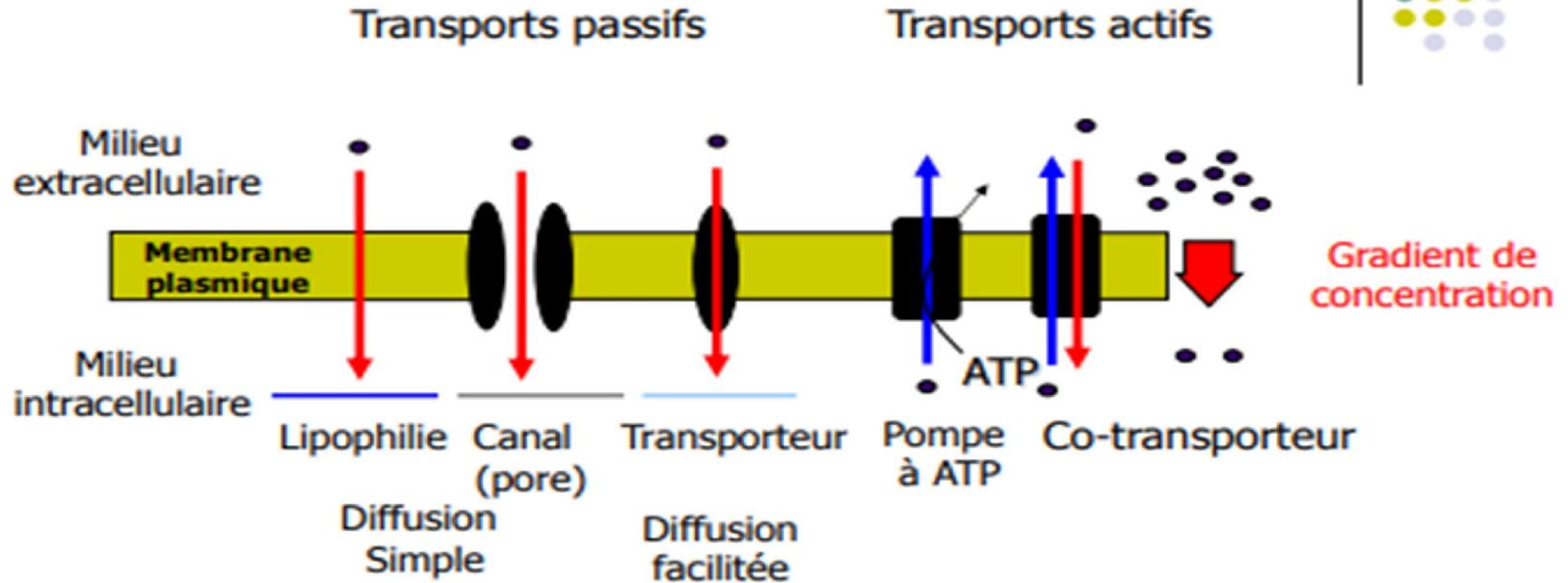
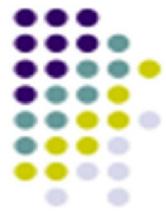
## Une barrière perméable mais sélective



Les protéines membranaires de transport sont indispensables pour le transport des molécules polaires et des ions.

Figure 15-1

# Différents types de transports membranaires



Les principaux processus d'absorption se font par diffusion passive

## Transport par diffusion passive

Principal mécanisme de transfert au travers des membranes

Transport :

- Non saturable
- Non spécifique

Dépend de :

- Liposolubilité
- Gradient de concentration

# Autres mécanismes de transport



## Diffusion facilitée

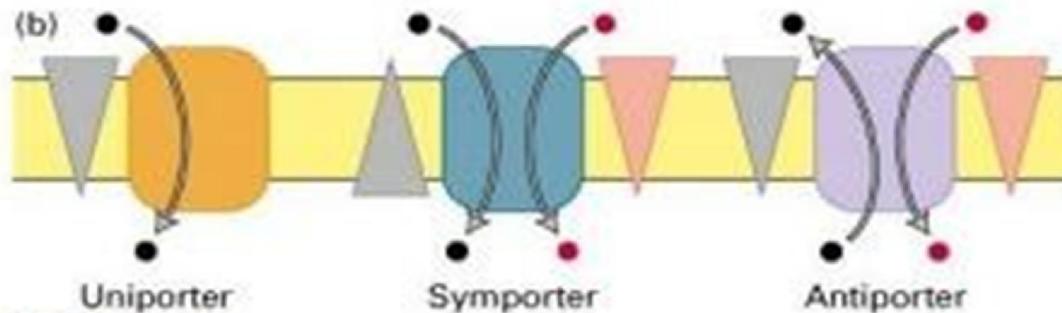
### Caractéristiques :

- Système protéique spécifique = canaux ioniques
- changement de conformation pour permettre le passage d'une ou quelques molécules spécifiques ;
- extrêmement rapide ;
- capacité de se fermer.
- Pas besoin d'énergie
- Transport selon le gradient de concentration
- Transport saturable et spécifique
- Compétition au niveau des sites de fixation sur le transporteur

**Exemple :** GLUT (transporteur de glucose au niveau intestinal)...

## Autres mécanismes de transport

### Transports actifs : **uniport**, **symport**, **antiport**



### Caractéristiques :

- système protéique spécifique
- Besoin d'énergie
- Transport contre un gradient de concentration
- Inhibition par des poisons métaboliques
- Transport saturable et spécifique
- Compétition au niveau des sites de fixation sur le transporteur

**Exemples** : OCT, OATP, transporteurs d'acides aminés...

## Autres mécanismes de transport

### Endocytose, (phagocytose, pinocytose)



C'est un mécanisme mineur pour l'absorption des xénobiotiques

#### Caractéristiques :

- Implications de récepteurs spécifiques ou non
- Besoin d'énergie
- Concerne les cellules phagocytaires des muqueuses

Exemples : Particules fibreuses ou non fibreuses

# VOIE DIGESTIVE

## □ Absorption

### ✓ Cavité buccale

- Peu d'absorption
- Faible temps de contact (sauf TNT ou nicotine...)

### ✓ Estomac (pH = 1 à 3)

- pas d'absorption des bases ou acides forts
- Absorption acides organiques faibles et petites molécules hydrosolubles

### ✓ Intestin grêle et colon

- Surface d'échange +++ (environ 100 à 200 m<sup>2</sup> )
- Temps de contact +++
- Passage acides et bases faibles
- Diffusion passive +++
- Transports facilités et actifs (métaux, calcium...)
- Métabolisme : Nitrates => nitrites et amines +NH<sub>2</sub> => nitrosamines

# Absorption par voie digestive

En règle générale:

voie majeure d'absorption des xénobiotiques

En milieu professionnel:

voie mineure d'absorption des xénobiotiques  
(accident, non respect des règles d'hygiène...)

## Paramètres influençant l'absorption par voie digestive

### Propriétés physico-chimiques

#### du xénobiotique

structure

ionisation

Lipophilie/hydrophilie

### Organisme

pH

Surface

Flux sanguin

**Grande importance du pH  
qui varie tout au long du tractus gastro-intestinal**

# VOIE DIGESTIVE

## Facteurs influençant l'absorption gastro-intestinale

- liposolubilité,
- solubilité et stabilité au pH du milieu
- nature du vecteur
- mobilité du tractus gastro-
- intestinal action d'enzymes
- formation de composés insolubles (chélation du calcium)
- jeûne
- exposition par voie respiratoire (tapis muco-ciliaire hygiène (ex: manger ou fumer sur son lieu de travail)

→ déglutition )

# TOXICOCINÉTIQUE: DISTRIBUTION

C'est un processus de répartition du toxique dans l'organisme. Depuis son passage à la circulation générale jusqu'à sa diffusion dans les tissus. Il comprend: le transport sanguin (phase plasmatique) et la diffusion tissulaire (phase tissulaire).

## ❖ **Transport sanguin:**

Il se fait soit par fixation aux protéines plasmatiques par des liaisons réversibles, exemple les anti-vitamines K (AVK) (anticoagulants oraux) en tant qu'acides faibles sur l'albumine, soit par fixation au niveau des éléments figurés : Exemple : Propanolol.

# TOXICOCINÉTIQUE: DISTRIBUTION

## ❖ Diffusion tissulaire:

Processus par lequel le toxique se diffuse dans l'ensemble des tissus et des organes. Le toxique peut s'affronter à des barrières biologiques à savoir hématoencéphalique et hémato-placentaire.

# TOXICOCINÉTIQUE: BIOTRANSFORMATION (MÉTABOLISME)

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer.

L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée **biotransformation**, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

# TOXICOCINÉTIQUE: BIOTRANSFORMATION (MÉTABOLISME)

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique de l'organisme, qui contient une multitude d'enzymes (substance protéique qui catalyse une réaction chimique dans l'organisme). Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

# TOXICOCYNETIQUE: STOCKAGE ET ELIMINATION

## Le stockage:

C'est le processus d'accumulation de toxiques dans certains tissus et organes tels que le foie et le rein, tissus adipeux, les Os.

## L'excrétion:

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait).

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

La toxicité d'une substance dépend de :

- sa nature
- la quantité ingérée = dose
- la durée ou fréquence de consommation
- la sensibilité de l'individu

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

La première étape de l'évaluation toxicologique est la détermination de la toxicité aiguë d'une substance, effectuée chez différentes espèces animales: rongeurs principalement (en raison de la commodité de l'emploi), mais aussi avec une ou plusieurs espèces n'appartenant pas à cet ordre.

## Test de toxicité aiguë

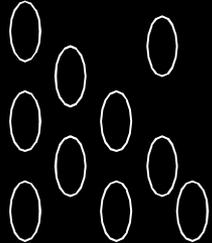
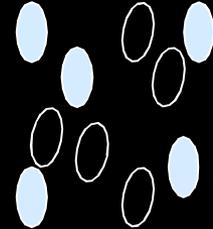
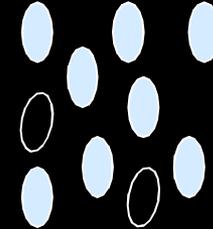
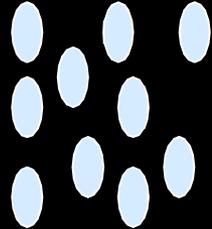
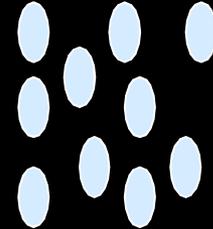
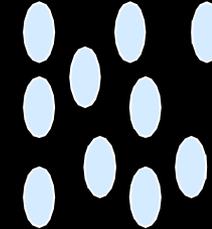
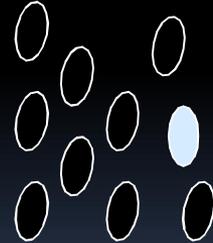
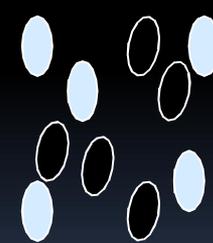
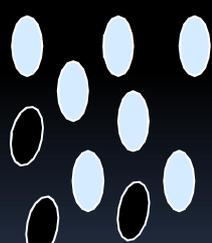
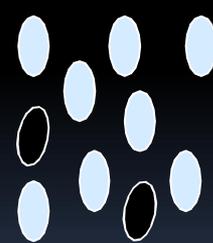
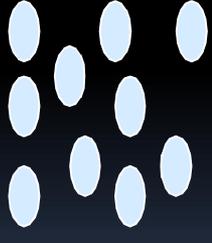
Définition de la DL50 : La DL50 (dose létale 50) est la dose qui donnée en une seule fois provoque dans un délai de 14 jours la mort de la moitié des animaux.

## Méthode

- ▣ On administre à 1 lot d'animaux, 1 dose UNIQUE de la substance à tester et on recherche expérimentalement la dose qui tue 50% de la population (appelée DL50, dose létale 50).
- ▣ Plus la substance est toxique, moins il en faut pour provoquer la mort, plus la DL50 est faible.
- ▣ Elle s'exprime en mg/kg de poids de l'animal.

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

Expérience : recherche de la DL50 d'un insecticide (le lindane) réalisée sur le rat

	6 lots au moins de 10 individus (jeunes individus en excellente santé recevant une nourriture équilibrée)					
Espèce A						
Espèce B						
Dose en une fois	Lot témoin 0 mg	15 mg	18 mg	20 mg	23 mg	26 mg

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

Pour être significative, la mortalité dans au moins 3 lots doit être comprise entre 1 et 99 %. Est-ce que c'est le cas ?

Oui pour l'espèce B : résultats significatifs et donc exploitables

Non pour l'espèce A : résultats non significatifs et donc inexploitable

Quelle dose a tué au bout de 14 jours la moitié des animaux?

18 mg

La DL50 est exprimée par « kg d'animal ». Un rat pesant environ 200 g, calculer la DL50.

$DL50 = 90 \text{ mg / kg de rat}$

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

## Le test de toxicité subaiguë ou à court terme

Principe: on administre à 1 lot d'animaux 1 dose JOURNALIERE de la substance à tester pendant UNE DUREE QUI CORRESPOND A 10% DE SA VIE (soit 90 Jours chez un rat).

-pendant cette durée : on étudie la croissance, la reproduction et le comportement des animaux.

- au terme du traitement : on tue les animaux et on examine les tissus pour voir les lésions éventuelles.

**Intérêt : on obtient des informations sur les risques d'une exposition REPETEE (mais sur une durée courte) à telle substance toxique et sur les EFFETS CUMULATIFS possibles.**

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

Le test de toxicité à long terme ou chronique

Principe : on administre aux animaux des substances connues pendant TOUTE LA VIE voire sur leur descendance.

On étudie pendant toute l'expérience la croissance, la reproduction, le comportement et la descendance.

Intérêt : mettre en évidence si la substance est TERATOGENE, MUTAGENE ou CANCERIGENE.

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

## Principaux critères pour l'évaluation de la toxicité { court, moyen ou long terme

### ETUDE GENERALE

- **Croissance corporelle et croissance allométrique (=croissance relative des principaux tissus et organes)**
  - **Consommation de la nourriture, efficacité alimentaire**
    - **Observation clinique, mortalité s'il y a eu lieu.**

### ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

- **Observation macroscopique (autopsie d'animaux morts spontanément ou sacrifiés en cours d'essai)**
- **Observations histologiques en microscopie optique sur les différents tissus et organes.**
- **Dans certains cas, examen microscopique en microscopie électronique, en histochimie**

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

## Principaux critères pour l'évaluation de la toxicité { court, moyen ou long terme

### ETUDE HEMATOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE

- **Hématologie classique: numérotation érythrocytaire et plaquettaire, numérotation et formule leucocytaire, hémoglobine, temps de coagulation,...etc.**
- **Détermination de différents paramètres biochimiques classiques: (dosage dans le sang et les urines, des constituants normaux, de métabolites, d'enzymes,...) permettant d'explorer l'ensemble des fonctions.**
- **Si les examens précédents font soupçonner une atteinte de tel ou tel organe (tube digestif, foie, rein, cœur, etc) épreuves fonctionnelles particulières (physiologiques et biochimiques) en vue d'un diagnostic plus précis de cette atteinte au niveau de la cellule, des structures subcellulaires (membrane, noyau, mitochondrie,...) ou au niveau moléculaire (en particulier à celui des macromolécules: enzymes, protéines de stress, phospholipides, acides nucléiques,...)**

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

## Principaux critères pour l'évaluation de la toxicité { court, moyen ou long terme

### EFFETS NUTRITIONNELS

- S'il y'a lieu (selon les propriétés de la substance, et les résultats des études précédentes).
  - Effets sur le devenir de certains nutriments dans les produits alimentaires (destruction, réaction avec d'autres constituants).
- Effets sur l'utilisation de certains nutriments par l'organisme et sur certains métabolismes (énergétique, azoté, lipidique, glucidique,...)

### REPRODUCTION

- Fertilité
  - Embryo- et fœto-toxicité, tératogénèse (recherche de malformations externes ou organiques chez le fœtus, { la loupe, ou sur préparations histologiques).
- Etudes péri- et post-natales: aptitude des mères à la lactation, devenir des jeunes sous la mère ( mortalité, croissance, comportement)

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

## Principaux critères pour l'évaluation de la toxicité { court, moyen ou long terme

### ETUDES DIVERSES

- **Etudes comportementales: comportements alimentaires, sociaux, sexuels, émotivité et réactivité spontanée, mesure de l'activité motrice, tests de coordination psychomotrice, étude des reflexes conditionnés.**
- **Essais de tolérance locale: irritation de la peau, de la conjonctivite oculaire**

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

## Détermination de la dose sans effet (DSE)

**La DSE** (dose sans effet) = quantité maximale de substance toxique qui peut être ingérée par un animal quotidiennement, pendant toute sa vie, sans provoquer de troubles physiologiques (en mg/Kg de poids corporel).

# EVALUATION DE LA TOXICITÉ

## Etablissement des doses journalières admissibles (DJA)

Elle est calculée à partir de la DSE

**DJA humaine = DSE / 100 (en mg/Kg de poids corporel)**

-Un facteur x 10 = facteur spécifique : on suppose que l'espèce humaine est 10 fois plus sensible que l'espèce animale testée la plus sensible.

-Un facteur x 10 = facteur de sécurité individuel : dans un groupe humain, tous les individus n'ont pas la même sensibilité; certains peuvent être 10 fois plus sensibles que la moyenne (enfants, femmes enceintes, personnes âgés,...)

# Toxicité intrinsèque

Les éléments toxiques sont naturellement  
présents  
dans l'aliment.

- Intoxication par les aliments végétaux
- Intoxication par les champignons et moisissures
- Intoxication par les biotoxines marines
- Produits toxiques issus de certaines techniques culinaires

# Toxicité extrinsèque

Elle est acquise par contact ou addition accidentelle ou intentionnelle de contaminants ou de substances technologiques.

## Définition :

Un additif est « une substance non consommée en l'état et non un ingrédient alimentaire, dont l'addition à un aliment est dans un but technologique ou organoleptique ».

## Réglementation :

L'emploi de toute substance doit être autorisée par des experts toxicologues. Seules sont autorisées les substances figurant sur la liste positive retenue par la réglementation. Dans le cas des additifs, le décret du 18 septembre 1989 qui fixe la liste de ceux qui sont autorisés, les denrées auxquelles ils peuvent être ajoutés et les doses maximales légales.

# Toxicité extrinsèque

Métaux et arsenic

On distingue les métaux :

- ▣ très toxiques : mercure, cadmium, plomb, arsenic
- ▣ toxiques : nickel, chrome, cobalt, zinc, cuivre

# Toxicité extrinsèque

## Définition :

Substances destinées à éliminer ou limiter les dégâts des espèces nuisibles : insectes (insecticides), rongeurs (rodenticides), moisissures (fongicides), mauvaises herbes (herbicides).

## Troubles :

Peuvent être responsables de troubles neurologiques.

## Réglementation :

Elle fixe les Limites Maximales de Résidus (L.M.R ), c'est-à-dire les seuils des substances à potentialités toxiques dans les denrées alimentaires.

# Toxicité

## extrinsèque

### Réglementation :

Précise que les matériaux doivent être inertes à l'égard des denrées et fixe des limites tolérées de migration vers l'aliment.

### Matériaux visés :

Ustensiles, récipients de préparation et surtout emballages ou conditionnement qui doivent obéir aux critères praticité, hygiène, conservation améliorée ...

# Toxicité extrinsèque

La législation prévoit :

- une liste des produits autorisés pour le nettoyage et la désinfection des matériaux en contact avec les aliments
- un rinçage obligatoire à l'eau claire pour éliminer tout résidu.
- les ranger dans une armoire hors de portée des personnes extérieures au service
- les étiqueter ou ne pas les sortir de leur récipient d'origine.