

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministry of Higher Education and Scientific Research
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة العربي بن مهيدي بأم البواقي

Larbi Ben M'Hidi University of Oum El-Bouaghi
Université Larbi Ben M'Hidi d'Oum El-Bouaghi

عين مليلة/معهد العلوم والتكنولوجيا التطبيقية (معهد التكنولوجيا)

Institute of Applied Science and Technology (Institute of Technology)/ Ain M'Lila
Institut des Sciences et Techniques Appliquées (Institut de Technologie) / Ain M'Lila

قسم الهندسة البيولوجية/العلوم الغذائية

Department of Biological Engineering/ Food Sciences
Département de Génie Biologique/ Filière Sciences Alimentaires

التخصص/ ليسانس مهني: تثمين وجودة المنتجات الزراعية والنوعية

Specialty/Professional Bachelor's degree: Vaporization and Quality of Agri-Food Products
Spécialité / Licence Professionnalisante : Valorisation et Qualité des Produits Agro-Alimentaires

الماستر المهني: جودة وسلامة المنتجات الغذائية

Professional Master: Quality and Safety of Food Products
Master Professionnalisant : Qualité et Sécurité des Produits Alimentaires

M2 (QSPA) الدروس المخصصة لطلاب العلوم الغذائية

Courses intended for M2 (QSPA) Food Science students
Cours destinés aux étudiants en Sciences Alimentaires de M2 (QSPA)
يعنوان/Titled/ Intitulé:

Toxicologie et Intoxications Alimentaires

Présenté et élaboré par

Dr. Hacène Medjoudj

(Maître de Conférences 'A' en Sciences et Technologie Alimentaire)

Septembre 2023

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministry of Higher Education and Scientific Research
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة العربي بن مهيدي بأم البواقي

Larbi Ben M'Hidi University of Oum El-Bouaghi
Université Larbi Ben M'Hidi d'Oum El-Bouaghi

عين مليلة/معهد العلوم والتكنولوجيا التطبيقية (معهد التكنولوجيا)

Institute of Applied Science and Technology (Institute of Technology)/ Ain M'Lila
Institut des Sciences et Techniques Appliquées (Institut de Technologie) / Ain M'Lila

قسم الهندسة البيولوجية/العلوم الغذائية

Department of Biological Engineering/ Food Sciences
Département de Génie Biologique/ Filière Sciences Alimentaires

التخصص/ ليسانس مهني: تثمين وجودة المنتجات الزراعية والنوعية

Specialty/Professional Bachelor's degree: Vaporization and Quality of Agri-Food Products
Spécialité / Licence Professionnalisante : Valorisation et Qualité des Produits Agro-Alimentaires

الماستر المهني: جودة وسلامة المنتجات الغذائية

Professional Master: Quality and Safety of Food Products
Master Professionnalisant : Qualité et Sécurité des Produits Alimentaires

M2 (QSPA) الدروس المخصصة لطلاب العلوم الغذائية

Courses intended for M2 (QSPA) Food Science students
Cours destinés aux étudiants en Sciences Alimentaires de M2 (QSPA)
يعنوان/Titled/ Intitulé:

Toxicologie et Intoxications Alimentaires

Présenté et élaboré par

Dr. Hacène Medjoudj

(Maître de Conférences 'A' en Sciences et Technologie Alimentaire)

Septembre 2023

Préambule

Le cours de toxicologie alimentaire est destiné aux étudiants inscrit en Licence et Master sciences alimentaires. Il vise essentiellement l'acquisition de connaissances de base relatives à la toxicologie alimentaire. Ce cours est divisé en 11 chapitres et 04 Travaux dirigés (TD). Le premier est consacré à une introduction générale, avec certaines définitions indispensables pour la compréhension de la toxicologie. Le deuxième chapitre traite des principales transformations métaboliques d'un Xénobiotique (ou Toxicocinétique d'un Xénobiotique) qui est divisé en deux parties, l'une traite des voies de pénétration de xénobiotique et la deuxième partie traite des transformations métaboliques d'un xénobiotique. Un troisième chapitre qui développe les facteurs qui influencent le métabolisme des xénobiotiques suivi par l'évaluation de la toxicité d'une substance. Ce dernier chapitre est d'une importance capitale pour la compréhension et l'assimilation de beaucoup de notion des études de toxicologie. Il porte sur l'étude du cheminement d'un toxique dans un organisme et vise à étudier la toxicodynamique des toxiques.

L'étude de certaines substances toxiques commence par celui du chapitre cinq, la Toxicologie de l'éthanol ou alcool éthylique qui est un des fléaux de sociétés diverses pour les personnes qui atteignent le stade de toxicité par cette substance. Ensuite l'étude de substances toxique naturelles trouvés dans certains aliments et constituent un danger pour certains consommateurs, entre autres composés Goitrigènes, composés responsables du Lathyrisme, celles responsables du Favisme et certains Inhibiteurs d'enzymes (antitrypsiques, anticholinestérasés, ovo mucoïdes, et autres). Arrivent les contaminants chimiques dans le chapitre sept surtout consacrés à l'étude de la toxicité des pesticides, et des métaux lourds respectivement. Pesticides avec Oligoéléments et métaux lourds (Pb, Hg, ...) sont suivi du chapitre des résidus de l'emballage. Ensuite vient un chapitre neuf qui traite des Additifs alimentaires qui sont beaucoup utilisés en Industrie alimentaire et sont de différentes nature et rôles (1. Les colorants, 2- les antioxydants, 3- les conservateurs, 4- les émulsifiants ; les stabilisant émulsifiants, épaississant et gélifiants, 5-les agents antiagglomérants, 6-les agents de texture, 7-les agents de sapidité, 8-les agents d'aromatisation, 9-les auxiliaires de fabrication (édulcorants -adjuvant). Le Chapitre dix qui traite des intoxications alimentaires qui peuvent être dues aux Mycotoxines dont la plupart sont d'origine alimentaires et enfin le dernier chapitre traite de la législation de ces toxiques qui sont en majorité dues aux fraudes et falsifications et de mauvaise pratique d'hygiène ainsi que du non-respect des textes réglementaires et législatifs qui régulent l'utilisation et la sécurité des aliments.

Dr. Hacène Medjoudj (MCA en Sciences et Technologie Alimentaires)

Table des Matières

Chapitre 1. Introduction

1. Définitions.....	01
1.1. Historique et domaines d'action de la toxicologie.....	02
1.1.1. Déf Toxique.....	03
1.1.2 Déf. Toxicité.....	03
1.1.3. Déf. Toxicomanie.....	03

Chapitre 2. Transformations Métaboliques d'un Xénobiotique ou Toxicocinétique d'un Xénobiotique

1. Voies de Pénétration d'un Xénobiotique	04
1.1 Voies naturelle : voie orale, respiratoire, cutanée,	04
Pulmonaire (cils nasaux, cellules alvéolaires), voie oculaire ou conjonctivale.....	05
1.2. Voies expérimentales	06
2. Distribution et Localisation des Xénobiotiques : Localisation.....	06
3. TRANSFORMATIONS METABOLIQUES D'UN XENOBIOTIQUE.....	07
Importance du foie.....	07
3.1-Transformations métaboliques catalysées par les enzymes microsomiques.....	07
1.1. Réaction d'oxydation.....	07
1.2. Réaction de Réduction.....	08
1.3. Réaction d'hydrolyse.....	08
3.2-Transformations métaboliques catalysées par les enzymes non microsomiques.....	08
2.1. Réaction d'oxydation.....	08
2.2. Réaction de Réduction.....	08
2.3. Réaction d'hydrolyse.....	09
3.3 - Réactions de conjugaison ou de Biosynthèse.....	09
3.1. Avec acide glucuronique.....	09
3.2. Avec l'acide sulfurique ou sulfoconjugaison.....	09
3.3. Avec le glycolle ou glycine.....	09
3.4. Avec l'acide Acétique.....	09
3.5. Avec les groupements Thiols.....	09
3.6. Conjugaison thiocyanique.....	09

4- Réactions diverses.....	09
5- Réactions de combinaisons.....	09
6- Réactions catalysées par la flore intestinale	09
6.1. Réaction d'oxydation.	10
6.2. Réaction de Réduction.....	10
6.3. Réaction d'hydrolyse.....	11
7. Réactions catalysées par les enzymes non microsomiques	11
Réactions de Conjugaison.....	11

Chapitre 3 Facteurs influençant le métabolisme des xénobiotiques

1-Facteurs génétiques.....	13
2-Facteurs physiologiques.....	14
3-Facteurs d'environnements	15

Chapitre 4. Evaluation de la Toxicité d'une Substance (Mécanismes d'action des Toxiques) ou Etude Toxicologique

1. Définition de la Toxicité	18
2. Détermination de la Toxicité aigüe.....	18
3. Détermination Toxicité subaiguë ou à court terme.....	19
4. Détermination Toxicité chronique ou à long terme ou toxicité réitérée.....	20
4.1. Accumulation de dose.....	20
4.2. Accumulation d'effet	20
4.3. Absorption d'une dose unique	20
4.4. Relation de dose à effet « Notion de DJA)	21

Chapitre 5. Toxicologie de l'Ethanol ou Alcool Ethylique

1. Pénétration.....	22
2. Distribution.....	22
3. Elimination.....	22
4. Transformations Métaboliques :	22
Importances respectives des diverses voies métaboliques	23
5. Conséquence du métabolisme de l'éthanol.....	24

5.1. Conséquences sur le métabolisme intermédiaire	
5.2. Action de l'éthanol sur le métabolisme des lipides	
5.3. Action sur la synthèse des AGL	
5.4. Action sur la synthèse des TGL	
5.5. Action sur le métabolisme des AGL	
5.6. Action de l'éthanol sur le métabolisme des Glucides	
5.7. Action de l'éthanol sur le métabolisme des Protéines	
5.8. Hyperlactocidémie, Hyperuricémie, Acidose	
5.9. Action de l'éthanol sur le système enzymatique et sur le métabolisme des médicaments	
6. Etude du métabolisme de l'Ethanol.....	26
6.1. La 1 ^{ère} phase dite d'excitation ou de facilitation	26
6.2. La 2 ^{ème} phase dite d'incoordination ou d'ivresse	26
6.3. La 3 ^{ème} phase dite Comateuse	27
6.3.1. Corrélation entre l'ivresse et l'alcoolémie.....	27
6.3.2. Intoxication chronique « Alcoolisme » : Phénomène de répétition.....	27
6.3.3. Traitement des alcooliques	28

Chapitre 6. Substances toxiques naturelles dans les aliments

1. Composés Goitrigènes.....	29
2. Composés responsables du Lathyrisme.....	29
3. Composés responsables du Favisme.....	29
4. Inhibiteurs d'enzymes -origine végétale- origine animale-.....	29
5. Substances qui contiennent les substances cyanhydriques.....	30
6. Stimulants et dépressifs.....	30
7. Antivitamines.....	31
8. Certains Animaux et végétaux très toxique.....	33
9. Composés cancérigènes naturels.....	34

Chapitre 7. Contaminants chimiques

I. PRODUITS PHYTOSANITAIRES OU PESTICIDES.....	35
1.1. Définitions	35
1.2. Toxicité de résidus de Pesticides	35
1.3. Classification selon la cible et selon la catégorie et Nature chimique	36

1.4. Nécessité et intérêt de l'emploi des pesticides.....	36
II. PESTICIDES.....	36
2.1. Dangers d'utilisation sur l'environnement	36
2.2. Dangers sur l'homme	37
2.3. Quelques symptômes des intoxications aiguës	37
2.4. Cas des intoxications chroniques	38
III. OLIGOELEMENTS-METAUX LOURDS.....	38
3.1. Définition d'un oligo-élément ou élément trace.....	38
3.2. Oligoéléments toxiques.....	39
3.3. Plomb (Pb).....	39
3.4. Toxicocinétique ou métabolisme général.....	40
3.5. Description chimique	41
3.6. Traitement.....	42
3.7. Intoxication aiguë.....	42
3.8. Saturnisme.....	42

Chapitre 8. Résidus d'Emballage

I. Introduction.....	43
II. Qualité des Matériaux pour emballage Alimentaire.....	44
III. Aspects Toxicologiques.....	44

Chapitre 9. Additifs Alimentaires

I. Introduction.....	45
II. Principales catégories des Additifs alimentaires.....	46
2.1. Colorants	46
2.2. Antioxydants	46
2.3. Conservateurs ou antiseptiques	46
2.4. Émulsifiants.....	47
2.5. Substances aromatiques Naturelles ou synthétiques.....	47
2.6. Enzymes	47
2.7. Acidulant	47

2.8. Vitamines, AA et d'autres aliments et Edulcorants.....	48
---	----

Chapitre 10 Mycotoxines

Définition	49
1. Aflatoxines.....	49
1.1. Structure de quelques Mycotoxines et de quelques Métabolites	50
1.2. Transformations métaboliques dans le foie	50
1.3. Effet chez l'homme	51
2. Ochratoxines.....	51
3. Zéaralenone.....	52
4. Trichothecenes.....	52

Chapitre 11 Législation

1. Définition.....	54
2. Etude de la loi du 1 ^{er} Aout 1905.....	54
3. Recherche et constatation des fraudes et falsifications.....	55

TD : Développement d'une partie du cours, donner des travaux personnels et à domicile, etc...) avec
explication des parties développées dans ce travail dirigé

TD1 LA TOXICOLOGIE (57-60)

QU'EST-CE QUE LA TOXICOLOGIE ?
 QU'EST-CE QU'UN POISON OU UN TOXIQUE ?
 COMMENT EST-ON EXPOSÉ À UN TOXIQUE ?
 Les voies d'absorption usuelles
 Autres voies

TD2 TOXICOLOGIE (61-65)

QUEL EST LE CHEMINEMENT D'UN TOXIQUE DANS L'ORGANISME
 Phase d'exposition
 Phase toxicocinétique
 Phase toxicodynamique
 L'ENTRÉE (OU L'ABSORPTION)
 LE TRANSPORT ET LA DISTRIBUTION (OU LA RÉPARTITION)
 LA BIOTRANSFORMATION (OU LE MÉTABOLISME)
 L'EXCRÉTION
 QU'EST-CE QU'UN EFFET TOXIQUE ?
 L'EFFET TOXIQUE
 COMMENT SURVIENT ET ÉVOLUE UN EFFET TOXIQUE
 1 La notion d'exposition
 2 L'atteinte toxique

- 3 La gravité de l'intoxication
- 4 Les effets fonctionnels et lésionnels
- 5 La spécificité de l'intoxication

TD3 TOXICOLOGIE (66-72)

CLASSIFICATION DES EFFETS TOXIQUES

Classification des produits chimiques

NATURE DE L'EFFET

QU'EST-CE QUE LA DOSE ET QUELLES SONT SES RELATIONS AVEC LES EFFETS TOXIQUES ?

Relation entre la dose et l'effet

Relation entre la dose et la réponse

QUELS FACTEURS PEUVENT INFLUENCER LES EFFETS TOXIQUES ?

LA TOXICITÉ

L'INDIVIDU

Facteurs génétiques

Facteurs physiopathologiques

L'ENVIRONNEMENT

COMMENT ÉVALUER UN EFFET TOXIQUE ?

Tableau 9. Interactions possibles entre certains produits chimiques

Les formes d'intoxication

LA TOXICITÉ AIGUË (À COURT TERME)

Détermination de la dose létale 50 (DL50)

LA TOXICITÉ CHRONIQUE (À LONG TERME)

TD4 TOXICOLOGIE (73-75)

1. QUELLES SONT LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS TOXIQUES ?

1.1 DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS SELON DIFFÉRENTS TYPES D'EFFETS TOXIQUES

L'irritation et la corrosion

La cancérogénicité (effet cancérogène)

La mutagénicité (effet mutagène)

L'allergie (la sensibilisation)

Les effets sur la reproduction et le développement

1.2 DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS PAR SYSTÈMES BIOLOGIQUES ET ORGANES CIBLES

L'hépatotoxicité

La néphrotoxicité

La neurotoxicité

La dermatotoxicité

La toxicité de l'appareil respiratoire

La toxicité cardiovasculaire

2. SOMMES-NOUS EN SÉCURITÉ ?

Chapitre1 : INTRODUCTION

Toxicologie : C'est la science qui s'intéresse aux poisons, toxiques et xénobiotiques. C'est une science qui s'intéresse à l'étude du xénobiotique, à la cinétique et dynamique de ce dernier.

Poison = mort

Toxique \Rightarrow trouble

Xénobiotique \Rightarrow dose

« C'est la dose qui fait le toxique »

Pour provoquer les symptômes, il faut d'abord : \rightarrow **Xénobiotique** \rightarrow **Récepteur biologique**

- Phase d'exposition
- Phase toxicocinétique
 - Pénétration,
 - Distribution
 - Transformation métabolique
 - Excrétion \rightarrow stockage
- Phase toxicodynamique : Action sur les cibles

La toxicologie fait appel à d'autres disciplines et des connaissances de bases pour l'étudier.

On peut être exposé par contamination de l'environnement et par l'alimentation, utilisation d'engrais, de pesticides, produits phytosanitaires, altération d'aliments par mauvais conditionnement, interaction avec l'emballage et l'aliment, contenant-contenu, contaminant, éléments radioactifs, substances naturelles anti nutritionnelles qui peuvent provoquer une toxicité.

Création d'antidote ou des mesures préventives (limiter les doses dans l'air ou dans l'environnement du travail) ou limiter au maximum l'exposition dans l'air qu'on respire surtout qu'on ne peut remplacer l'air, voie de pénétration la plus dangereuse.

Définition : La toxicologie est la « science » qui s'occupe du poison \rightarrow toxique \rightarrow Xénobiotique (évolution dans le temps). Elle va s'intéresser à des paramètres du xénobiotique.

-A son origine ;

-ses propriétés physicochimiques et biologiques ;

-des modalités et des mécanismes d'action du xénobiotique ;

-la détection et le dosage du toxique ;

-Aux moyens de combattre les effets nocifs des xénobiotiques, soit par la mise en œuvre de moyens thérapeutiques, soit par des mesures préventives.

La notion de poison est fort ancienne et les 1ers toxiques utilisés ont servi à empoisonner des flèches destinées à la chasse ou aux guerres. Le terme toxique dérive du mot grec « toxon » qui signifie « arc ».

Les grecs désignaient par le même terme, le poison et le médicament et on parle de Pharmakon et la définition du médicament est la suivante : c'est toute substance aux moyens de laquelle on altère la nature d'un corps, c'est toute drogue salubre ou malfaisante. La différence entre les deux n'est donc pas fondamentale et peut être reliée à la dose (ramenée à la dose) ; « c'est la dose qui fait le poison » vieux principe de Paracelse. Une molécule aussi simple que l'eau peut devenir toxique si elle est prise considérablement.

Jean Trémolière a dit : « Tout est toxique, rien n'est toxique, c'est une question de dose ».

Il était d'usage jusqu'au début du siècle dernier de considérer la mort comme le seul signe de l'intoxication, et d'assimiler le terme de toxique ou de poison à toute substance qui tue rapidement. La toxicologie n'était vue que sur l'aspect médico-légal. Cette notion a évolué et le champ d'application s'est bcp élargi. Le domaine de toxicologie moderne est très large : toxicologie professionnelle, etc....

Toxicologie thérapeutique : Il n'y a pas de distinction entre xénobiotique et médicament, on s'intéresse surtout à la toxicologie médicamenteuse pour l'aspect des effets secondaires.

Toxicologie professionnelle : Surtout dans l'industrie. L'intérêt s'est avéré nécessaire par le développement de l'industrie, par le dégagement des déchets.

Toxicologie Industrielle : Dégagement des déchets industriels, de poussières, de fumées qui provoquent des maladies professionnelles : Produits chimiques cancérigènes, le saturnisme, la silicose.

Toxicologie écologique : On s'intéresse surtout aux polluants de l'air qui sont très importants parce que l'air est l'élément le plus important pour l'homme, toute pollution peut induire des altérations et interaction chez l'homme.

Toxicologie Agricole : Autres emploi des pesticides qui sont des polluants agricoles et leurs conséquences.

Toxicologie Alimentaire : Lors des étapes de transformations agro-alimentaires qui peuvent être contaminées surtout qu'il faut produire des produits de consommation alimentaires qui sont sains à la fin de la chaîne.

Ecotoxicologie : Nouvelle branche de la toxicologie, fait l'objet d'une pollution chimique de l'environnement. S'intéresse au chemin que suit le toxique, elle va s'intéresser à ce que va produire le produit chimique sur l'homme et sur l'écologie.

L'objectif de l'écotoxicologie c'est l'étude des effets toxique des polluants chimiques sur les écosystèmes végétaux ou animaux qu'ils soient terrestre ou aquatiques. Elle s'intéresse également au cheminement des toxiques à travers la chaîne alimentaire et les possibilités d'accumulation à certains niveaux de la chaîne alimentaire.

Toxique : Définition de Truhaut : « On dit qu'une substance est un toxique lorsqu'après pénétration, par quelques voies que ce soit à une dose relativement élevée, en une ou plusieurs fois très rapprochées, ou par petites doses longtemps prolongées, elles provoquent de façon passagères ou durable, dans l'immédiat, à court terme ou à long terme des troubles d'une ou de plusieurs fonctions vitales pouvant amener jusqu'à leur suppression totale ou entraîner la mort ».

Toxicité : c'est la capacité qu'a une substance de provoquer des troubles ou des effets nuisibles surtout.

Toxicomanie : c'est un état d'intoxication périodique ou chronique engendré par la consommation répétée d'une drogue naturelle ou synthétique.

Chapitre II. Transformations Métaboliques d'un Xénobiotique ou Toxicocinétique d'un Xénobiotique

Sous-Chap. 1. Voies de Pénétration d'un Xénobiotique.

- Les différentes voies de pénétration sont : voie orale, voie respiratoire, cutanée et pulmonaire, voie oculaire.
- Les voies expérimentales

Voie orale : C'est le long du tube digestif ; bouche, Œsophage, estomac, Intestins. La pénétration du Xénobiotique par voie orale, il y'a passage au niveau du foie. L'absorption est importante dans le jéjunum et l'iléon, peu dans le duodénum, pas d'absorption dans l'estomac et dans le colon ou gros intestin.

Le passage au niveau du foie se fait par voie sanguine par la veine porte. Deux voies Lymphatique et sanguine : riche en lipide, voie lymphatique vers la circulation générale.

Riche en glucides ou protéines, voie sanguine vers le foie en 1^{er} passage.

Le passage des suppositoires par voie rectale : le rectum est très vascularisé, veines des hémorroïdes et passage par la veine porte donc au niveau du foie. La voie perlinguale ou sublinguale pour les médicaments. Le passage est extrêmement rapide sous plancher, veine jugulaire et ensuite le cœur.

Voie respiratoire : - Voie cutanée
- Voie pulmonaire

Voie cutanée : 3 couches : épiderme, derme, hypoderme.

- L'épiderme : riche en kératine, l'épiderme, sa caractéristique ; il est constitué en plusieurs sous-couches. La couche la plus profonde de l'épiderme est riche en lipides.
- Le derme : constitué de tissu conjonctif, riche en collagène et surtout en capillaires sanguins et lymphatiques.
- Derme : Tissu fibreux, l'hypoderme est très riche en lipides, l'appareil pilosébacées constitué de poils et de glandes sébacées. La glande va sécréter le sébore qui sert à lubrifier le poil. Cette substance du poil et de glande constituée de Sébum, une protection contre la pénétration. Il n'y a pas de pénétration de 100% du Xénobiotique par la peau ou voie cutanée. Il y'a des barrières de passage pour les Xénobiotiques.

Dans le cas où le Xénobiotique arrive au niveau du derme, on emploiera le terme de passage ou pénétration cutanée, dans ce cas on parle **d'absorption cutanée**. C'est quand le Xénobiotique est

passé à travers toutes les couches cutanées qu'on parlera d'adsorption ou résorption cutanée c'est-à-dire arriver au niveau de la circulation générale. On parle dans les ouvrages d'absorption percutanée. Tout cela est dans le cas où la peau est saine.

Dans le sébum il peut y avoir des transformations sous forme de sels ex : I, Hg, Pb et pénétration facile ou sous forme lipidique parce que le sébum est liposoluble et riche en lipides.

Voie pulmonaire : les voies respiratoires et les poumons.

Les voies respiratoires : les narines (fosses nasales) en passant par le larynx, pharynx et trachée artère jusqu'aux bronchioles.

Les poumons : Les bronchioles et se terminent par les alvéoles qui constituent la surface respiratoire (200 Millions d'alvéoles). Ce sont des conduits qui ont des cils, constituées de glandes séro-muqueuses. Les sacs alvéolaires : 200 Millions.

Les cils nasaux retiennent les poussières. Les muqueuses : suc muqueux et les cils muqueux vont retenir surtout les poussières c'est-à-dire les grosses molécules dont le diamètre est >1 Micron. Au niveau des poumons, il y'a aussi un système de défense.

Les cellules alvéolaires sont constituées de cellules anucléées et parmi celles-ci il y'a des cellules qui ont un petit noyau qui vont pouvoir phagocyter c'est-à-dire manger la substance toxique ou le Xénobiotique, donc un système d'autodéfense naturel.

La surface d'échange est de 80 à 90 m², elle échange selon les situations, s'allonger en pleine inspiration 130 m², un thorax en pleine expiration, elle diminue à 50 m².

Ce qui se passe par voie respiratoire, vers les capillaires, le cœur droit et le cœur gauche, mais il n'y a pas de passage au niveau du foie. Directement vers la circulation générale et ça atteint directement le cerveau et le système nerveux central. Vu cette importance il y'a une limite maximum tolérable à déterminer dans le milieu de travail posté dans les ambiances de travail.

Voie Oculaire ou voie conjonctivale : Il peut y avoir une pénétration par cette voie si on est dans une atmosphère de gaz on commence à larmoyer et les yeux sont piquants parce qu'il y'a pénétration du gaz par cette voie. La pénétration dépend surtout de sa nature physique et l'absorption dépend de la nature chimique. Nature Physique : solide, liquide, gaz, poussière, particule.

Les voies expérimentales

La voie intraveineuse, voie intramusculaire, la voie intrarachidienne et la voie percutanée, le sous-cutané, etc. Toutes ces voies sont utilisées pour évaluer la toxicité d'un produit ou xénobiotique. On fait une étude comparative des différentes voies, ou on peut évaluer le degré de toxicité de la substance par la voie intraveineuse en fonction de la concentration de cette substance. Ex : Nicotine : 0.5 mg/g introduite par voie intraveineuse et par voie orale (donc passage par le foie peut être mortel) par contre par IV est mortelle.

Dans toute étude, il faut faire une comparaison entre les voies d'administration d'une substance donnée. On est obligé de passer par la voie IV parce qu'elle permet d'évaluer la toxicité de la substance. Donc la voie **veineuse est dite voie obligatoire**.

Barrières : Les deux barrières ; Cérébrospinale et placentaire (la DJA n'est jamais fixe).

Barrière cérébro-spinale : Située entre le plasma et l'espace extracellulaire du système nerveux central. Elle se comporte comme une membrane lipoidique (laisse passer les lipides) (très riche en phospholipides dans le SNC). Elle se laisse traverser par des substances étrangères lipidiques. La diffusion se fait en fonction du **degré de dissociation**, la **solubilité lipidique (liposolubilité)** et de la **forme non ionisée** et à la **concentration de cette forme dans le plasma et les mêmes règles s'appliquent à la sortie des substances organiques du système nerveux central**. Les composés qui pénètrent rapidement sortent rapidement (par voie intrarachidienne). Une particularité : elle est plus perméable à diverses substances étrangères chez le nouveau-né que chez l'adulte.

Barrière Placentaire : Perméable à de nombreuses substances chimiques, traverse par simple diffusion, la vitesse de transport dépend en partie du PM, de la forme, du degré d'ionisation et de la liposolubilité. Le Placenta a une caractéristique est de métaboliser les substances qui traversent la membrane placentaire et peut exercer une toxicité chez le fœtus sans le trouver chez la maman.

II- Distribution et Localisation des Xénobiotiques

Localisation : De la nature biochimique du Xénobiotique, et de l'affinité avec l'organe cible, et du coefficient de partage. Ex : un Xénobiotique riche en lipide va se localiser préférentiellement sur le tissu adipeux. Il peut avoir des réactions de combinaisons avec certains constituants du sang. Ex : le CO va se fixer avec l'HB pour former la carboxyhémoglobine HbCO, combinaison directe avec le toxique. $CO + Hb \longrightarrow COHb$ qui se traduit par une asphyxie. Le principale véhicule des Xénobiotiques est le sang. Facteur important : c'est la vascularisation du tissu cible.

III. TRANSFORMATIONS METABOLIQUES D'UN XENOBIOTIQUE

L'importance est d'évaluer le degré de toxicité d'un Xénobiotique, connaître la cinétique du Xénobiotique. Les métabolites obtenus nous permettent d'évaluer le degré de toxicité et d'orienter, selon la nature du métabolite, sur le type de toxicité à prévenir et déterminer les causes de la mort dans le domaine médico-légal.

Importance du Foie : Le foie est un organe très important dans le métabolisme et la transformation des Xénobiotiques. Parce qu'il est riche en enzymes, c'est pourquoi on dit que le foie est considéré comme **l'organe de détoxification**, ou **organe antitoxique**.

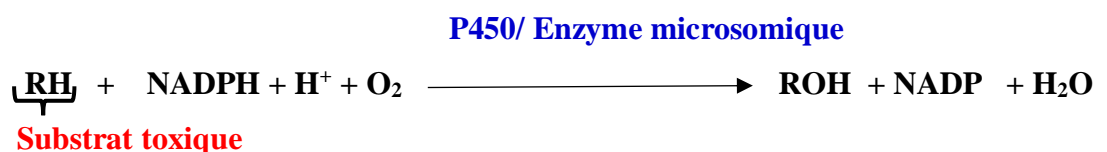
Les principales transformations métaboliques au niveau du foie :

- 1- Transformations métaboliques catalysées par les enzymes microsomiques,
- 2- Transformations métaboliques catalysées par les enzymes non microsomiques,
- 3- Réactions de conjugaison (ou de synthèse dans certains ouvrages),
- 4- Réactions diverses ; *cyclisation ou *ouverture de cycle,
- 5- Réactions de combinaisons des diverses réactions,
- 6- Réactions catalysées par la flore intestinale (Biotransformations catalysées par la flore intestinale).

1-Transformations métaboliques catalysées par les enzymes microsomiques

Microsomes : réticulum endoplasmique lisse qui peuvent sécréter les enzymes. Ces enzymes peuvent catalyser 3 types de réactions : Réactions d'Oxydation, Réactions de Réduction et réaction d'Hydrolyse. Elles agissent sur certains composés.

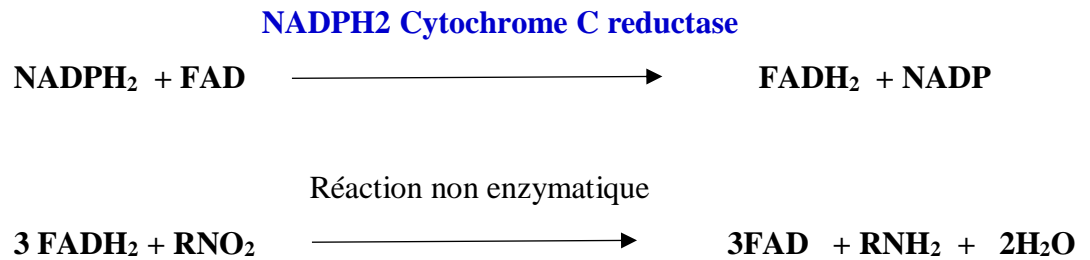
1.1.Réaction d'oxydation.



Cette enzyme est une monooxygénase, à coenzyme le NADPH, en milieu acide ; la P450. On l'appelle **Cytochrome P450**. (Elle se combine avec le CO₂), un maximum d'absorption à la longueur d'onde de 450 nm. Catalyse les réactions d'oxydations.

Enzyme microsomique, monooxygénase, se combine au CO₂ et a un maximum d'absorption à 450 nm de longueur d'onde. Très sensible au CO, pour la doser, il faut la fixer au CO. La concentration de la P450 varie d'un tissu à un l'autre ; au niveau du rein et au niveau du foie, il n'y a pas la même concentration. Donc grande concentration au niveau du foie (tissu hépatique).

1.2.Réaction de Réduction. La réaction de réduction se fait en deux étapes :



Le cytochrome le plus actif est le cytochrome c. Le foie est riche en cet enzyme.

1.3. Réaction d'hydrolyse. Il peut y avoir hydrolyse sur certaines fonctions chimiques. Ex : hydrolyse des esters, hydrolyse des Nitriles, des fonctions hydrazides.

2-Transformations métaboliques catalysées par les enzymes non microsomiques

Celle-ci sont subdivisées en réactions d'oxydations, de réductions et d'hydrolyses.

1.1.Réactions d'oxydations.

Déshydrogénases, les enzymes qui proviennent du cytochrome, elles agissent principalement sur les alcools et les aldéhydes.

Mono-amino-oxydases, les enzymes mitochondriales vont catalyser des oxydations, elles agissent sur certains composés qui sont les amines aliphatiques et provoquent des désaminations oxydatives et on les appelle mono-amino-oxydases.

Enzymes aromatiques, Enzymes mitochondriales qui agissent sur les fonctions aromatiques et dérivés, qu'elles interviennent sur les dérivés alycycloiques pour les rendre aromatiques « **Enzymes aromatiques** ».

1.2.Réaction de Réduction

Un certain nombre de réactions de réductions catalysées par des enzymes non microsomiques sont connues :

- Réduction de doubles liaisons
- Réduction des disulfures en thiols
- Réduction des sulfoxydes
- Réduction des groupes cétoniques.

1.3.Réaction d'hydrolyse Hydrolyse sur certaines fonctions chimiques, ex : hydrolyse des esters, Nitrils, fonctions hydrazides.

3- Réactions de conjugaison ou de Biosynthèse

Une substance exogène plus une substance endogène pour former une 3^{ème} substance qui est la biosynthèse ou de conjugaison. Les réactions de conjugaison c'est la formation de nouvelles substances, plusieurs types de conjugaison suivant que l'on va trouver le Xénobiotique comme hôte pour se conjuguer c'ad suivant le Xénobiotique et la substance endogène.

3.1. Conjugaison avec l'acide Glucuronique. Ce type de conjugaison va se former pour donner certaines substances à savoir les O-glucuronide, S- glucuronide, N-glucuronide.

- Les O- glucuronides sont formés à partir de phénol et d'alcool.
- Les N-glucuronides sont formés à partir de groupement aminés et aromatiques, d'amides, de composés azotés hétérocycliques.
- Les S-glucuroniques sont formés à partir de fonctions thiols (SH).

3.2. Sulfoconjugaison ou conjugaison à l'acide sulfurique. Se fait en présence d'acide sulfurique qui est disponible dans le milieu avec conjugaison avec les phénols, Alcools et amines.

3.3. Conjugaison avec la glycine ou glycoColle. Ce type de métabolisme intervient chez les herbivores en particulier et il a lieu avec l'acide benzoïque, et disponibilité de la glycine dans le milieu (évacué facilement dans les urines) et plus facilement éliminable par les urines.

3.4. Conjugaison avec l'acide acétique : ce type de métabolisme peut avoir lieu avec les amines aromatiques, les sulfamides et les dérivés d'hydrazines, et la présence de l'acide acétique dans le milieu.

3.5. Conjugaison avec les groupements thiols. On rencontre ce type de conjugaison chez les toxiques thioloprives.

3.6. Conjugaison Thiocyanique : (HC-N) Thiocyanate de sodium est l'antidote des cyanures. Formation de thiocyanates qui sont moins toxiques que les cyanures.

4- Réactions diverses : Si on a un cycle ou ouverture d'un cycle à l'aide d'enzymes, ou cyclisation et formation d'un cycle.

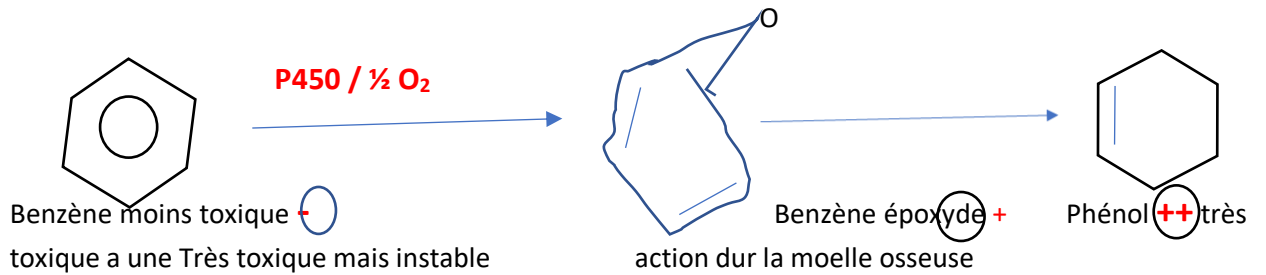
5- Réactions de combinaisons : c'est-à-dire que le Xénobiotique peut subir plusieurs réactions à la fois.

6- Réactions catalysées par la flore intestinale : flore importante au niveau du colon. La flore intestinale a la capacité de transformer les Xénobiotique. Chez l'homme, la transformation se fait au

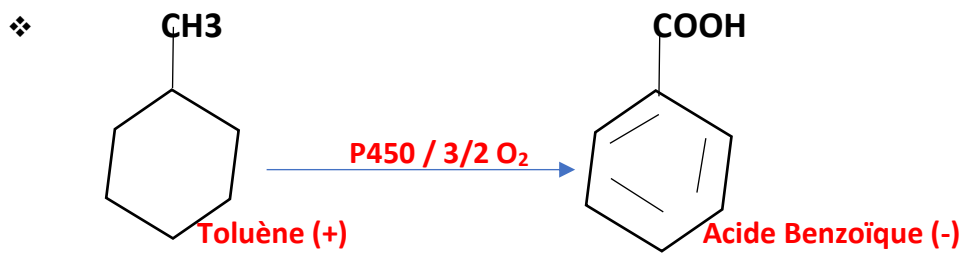
niveau du colon. Toute la transformation se fait grâce aux enzymes microbiennes. C'est-à-dire tous les Xénobiotiques qui n'ont pas été transformés et absorbés par l'estomac qui peuvent être transformés par la flore intestinale au niveau du colon.

Exemple de transformations des xénobiotiques :

❖ **Oxydation** : Réactions catalysées par les enzymes microsomiques : agissent sur les substances aromatiques.



Réaction de transformation négative : du moins toxique au plus toxique



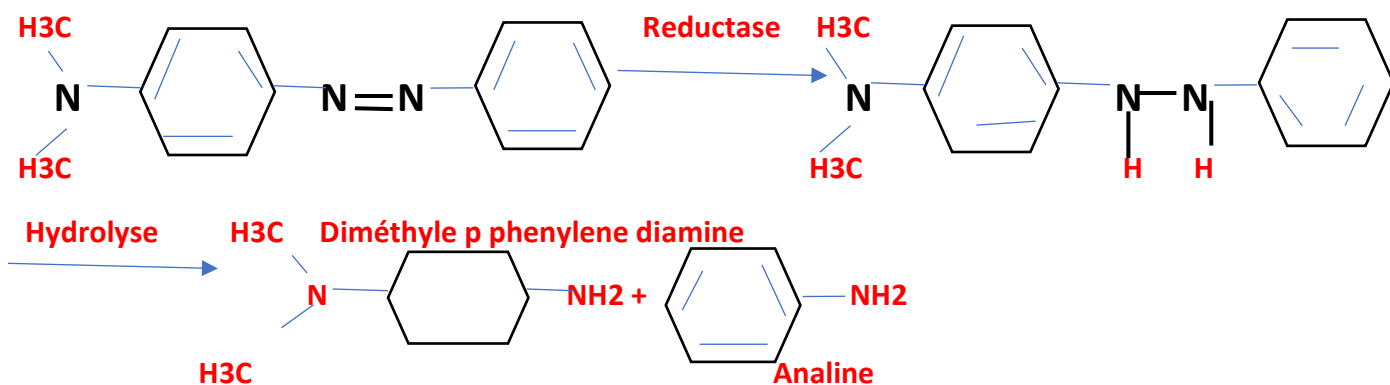
La réaction est du plus toxique au moins toxique donc c'est une réaction positive. C'est une oxydation qui nous a permis d'avoir un produit moins toxique.

- On remarque ici que le foie n'est pas un détoxifiant
- On dit que le foie est un organe antitoxique parce qu'il intervient vis-à-vis des toxiques par son bagage enzymatique en les transformants soit positivement, soit négativement (plus toxique au moins toxique).

❖ **Réduction**

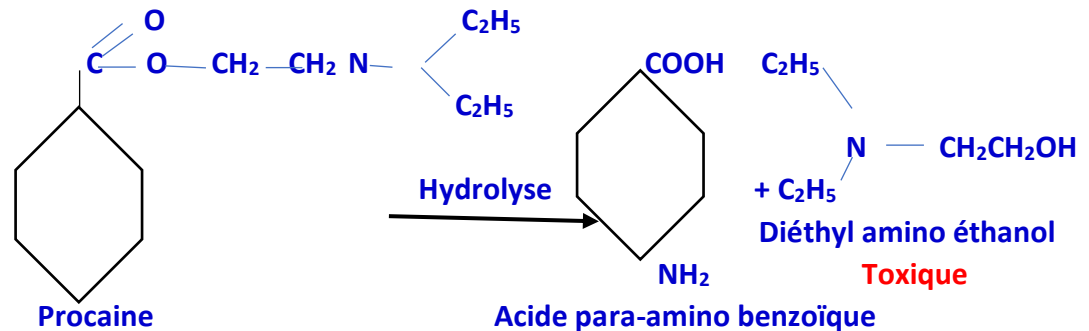
4 Dimethyl amino azobenzène

Dimethyl aminohydrazobenzène



Il reste toxique même après réduction. Même après transformation, il reste toxique et il a été retiré du marché à cause de sa toxicité : C'est le Jaune de Beurre pour Margarine

❖ **Hydrolyse**

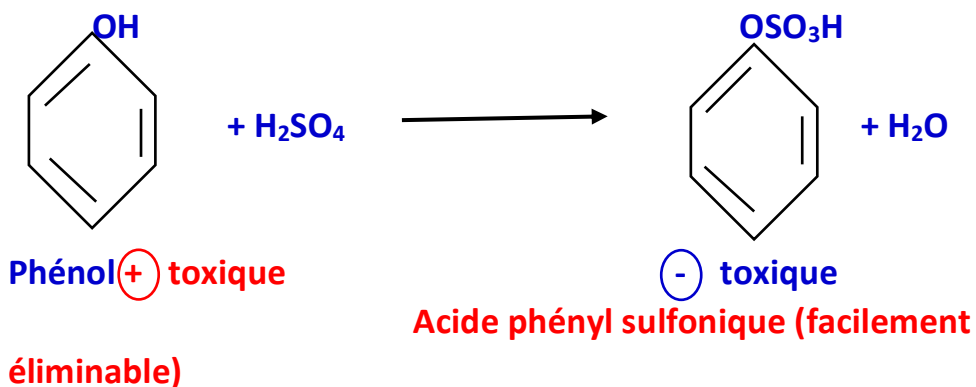


5/3/2023 **Réactions catalysées par les enzymes non microsomiques :**

Les enzymes agissent en fonction de la nature biochimique du xénobiotique, sur la reconnaissance des enzymes pour les xénobiotiques, il y'a une affinité entre l'enzyme et le substrat (xénobiotique), leur action se fait sur les alcools et les amines.

❖ **Conjugaison**

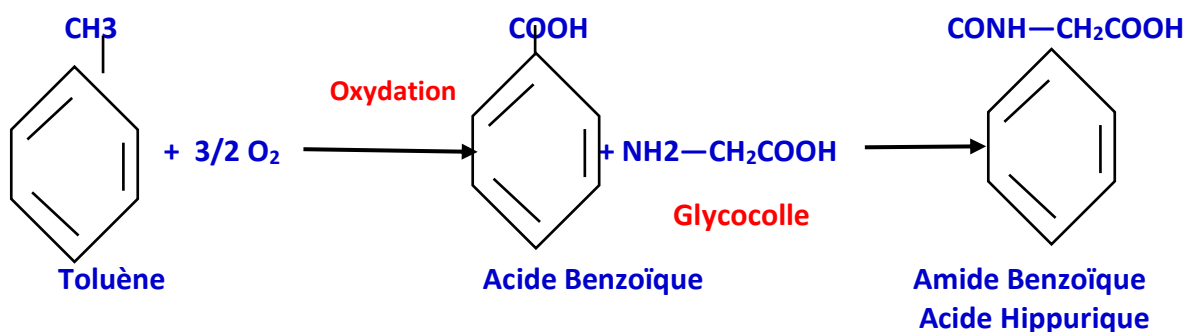
- **Sulfoconjugaison :**



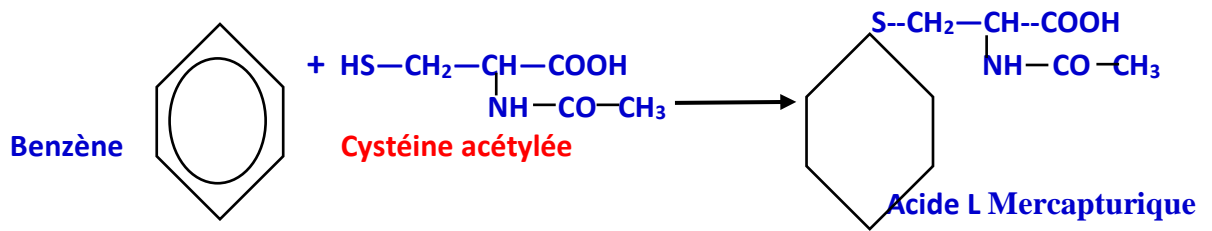
Le métabolite du benzène (Phénol) qui subit une conjugaison. Le but des transformations est de rendre le toxique plus polaire et peut être facilement éliminé pour les voies d'excrétion.

- **Conjugaison au glycolle (Glycine)**

Ce n'est pas une réaction de conjugaison proprement dite.



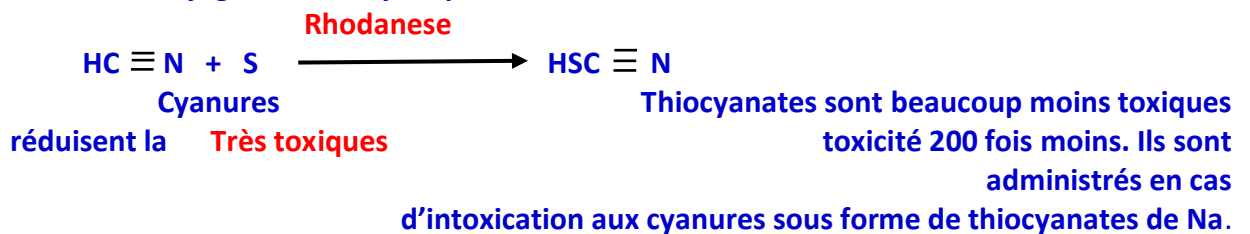
• **Conjugaison Mercapturique ou fonction thiol**



Ce qui va se traduire par une carence en Cystéine qui va se traduire et se répercuter sur la croissance. C'est une intoxication indirecte.

Le benzène subit une conjugaison de plusieurs réactions dans le foie : La réaction d'oxydation et la réaction de conjugaison Mercapturique (Formation de Mercaptans).

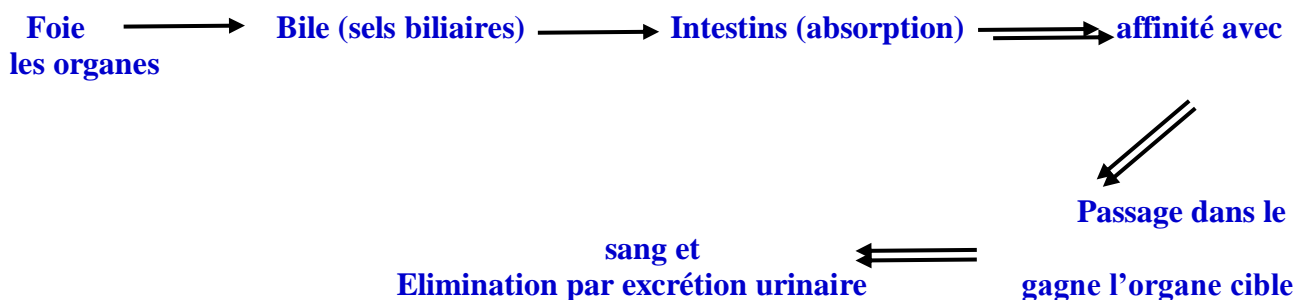
• **Conjugaison Thiocyanique**



-Les Thiosulfures de Na sont les plus utilisés comme antidotes dans les intoxications par les cyanures.

-Le foie va mettre tout son bagage enzymatique pour transformer les xénobiotiques en produits facilement éliminés.

-Le premier passage dans le foie, après transformation, le produit va vers la bile et élimination dans l'intestin puis absorption et passage dans le sang et gagne la circulation générale s'il y'a affinité avec un organe cible, il y'a passage finalement vers l'excrétion.



Il y'a action du produit conjugué avec l'organe cible s'il y'a une affinité avec celui-ci.

Chapitre 3/ FACTEURS INFLUENCANT LE METABOLISME DES XENOBIOTIQUES

Le métabolisme peut être perturbé par certains facteurs :

- Etat pathologique (maladie),
- Etat physiologique,
- Sexe, âge, environnement (stress), espèce, poids, l'exposition,
- Voie de pénétration du xénobiotique,
- Bagage enzymatique et bagage génétique,
- Susceptibilité individuelle et variabilité individuelle chez la même espèce,
- Habitudes alimentaires (alimentation), estomac plein et vide, l'absorption diffère pour certains xénobiotiques.

En cas d'une consommation alimentaire riche en lipide, formation d'un tissu adipeux. Donc s'il y'a pénétration d'un xénobiotique lipoidique, il va être stocké dans le tissu adipeux. Après un long jeûne lors de la dégradation des lipides après celle des glucides à ce moment le xénobiotique va agir et manifester son effet toxique.

Si on est soumis à deux xénobiotiques, l'effet peut être très important que si on est soumis à un seul à la fois.

Le devenir d'un xénobiotique peut présenter de grandes variations d'un individu à un autre et même au cours du temps chez le même individu d'une part, d'autres part diverses facteurs peuvent influencer le métabolisme (ou toxicocinétique). Généralement ils sont classés dans trois catégories :

- Les facteurs génétiques
- Les facteurs physiologiques
- Les facteurs d'environnement.

1-Facteurs génétiques

Présence ou absence de certains enzymes suivant l'espèce. La succinylcholine est un relaxant musculaire, ce dernier est rapidement inactivé par une pseudo-choline estérase du plasma. Certains sujets possédant une pseudo-choline estérase atypique, vont être incapable d'hydrolyser la succinylcholine et donc l'effet qui est négatif va être perturbé ce qui va se traduire après une apnée prolongée (arrêt de la respiration).

2-Facteurs physiologiques

○ **Facteur âge :** Les nouveau nés ne possèdent pas la plupart des enzymes microsomiques. Ces derniers apparaissent progressivement au cours de la période néonatale et atteignent leur activité presque maximale environ après deux mois. Après la période néonatale, l'activité des enzymes microsomiques peut être plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

○ **Facteur sexe :**

- L'absorption du cadmium (Cd) chez la femme est plus importante que chez l'homme, car elle est inversement proportionnelle à la charge corporelle en fer.

- Le rat mâle adulte métabolise beaucoup de corps chimiques plus rapidement que la femelle.

- Le male est beaucoup plus sensible à l'action du thallium (Th) que la femelle. Cette différence semble moins évidente dans l'espèce humaine.

○ **Facteur grossesse :** Au cours de la grossesse et ainsi qu'au cours de la prise de contraceptifs oraux, se produit une réduction de l'activité des enzymes métabolisant les xénobiotiques. ex : les réactions d'oxydations, en particulier en fin de grossesse et donc ce phénomène est lié à la réduction de l'activité de l'enzyme la P450. On observe aussi à la fin de la grossesse, il y'a réduction de la conjugaison glucuronique qui est lié à l'augmentation de la quantité d'hormones sexuelles femelles ; Progestérone et la Préganolo qui est des inhibiteurs de l'enzyme qui fait la conjugaison glucuronique qui est la glucuronyl-transferase.

○ **Facteur Etat Nutritionnel :** Un régime déficient en protéine diminue l'activité des enzymes métabolisant les xénobiotiques. Ex : la P450 se trouve diminuée et son activité amoindrie.

- On remarque de la quantité de chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) absorbée par l'organisme sera directement proportionnelle à la masse du tissu adipeux.

- Des substances stockées dans le tissu adipeux (CH_2Cl_2) et les pesticides, les organochlorés peuvent être métabolisés en période de jeûnes et exercer leur effet toxique.

- Un régime déficient en Calcium (Ca^{2+}) augmente l'absorption intestinal du plomb (Pb) ainsi que celle du Cadmium (Cd) et bien sûr augmentera aussi leur effet toxique.

- Un état de déshydratation augmente la toxicité des substances hydrosoluble (Pb, antimoine) et n'affecte pas la sensibilité des substances liposolubles.

- Une diminution hépatique du glutathion augmente la toxicité de certains toxiques, ex : le bromobenzène. Ils sont en partie inactivés par formation d'acide mercapturique.

○ **Facteur maladie :** Une insuffisance hépatique est souvent accompagnée d'une diminution du métabolisme des transformations des xénobiotiques et donc est lié à une déficience enzymatique. Une insuffisance urinaire est souvent accompagnée d'une diminution de l'élimination xénobiotique ou du métabolisme du xénobiotique.

Des expériences des animaux ont montré des intoxications aiguës par le plomb diminue la concentration du cytochrome P450 hépatique. Par contre l'intoxication chronique ne produit pas cet effet.

L'hydrolyse de la procaïne est réduite chez les individus souffrant d'insuffisance rénale. Cette insuffisance rénale freine l'excrétion des xénobiotiques et leurs métabolites. Elle peut également augmenter la fraction libre des substances en partie fixées aux protéines plasmatiques ce qui augmente leur toxicité.

12-03-2023 **3-Facteurs d'environnements**

- **Différents stress** : peuvent influencer

Ex : - la chaleur augmente la toxicité des dérivés nitrés, ou les amines aromatiques

- Le froid augmente l'activité de certains enzymes en particulier enzymes microsomiques ;
- La lumière peut aussi influencer le métabolisme des xénobiotiques ;

Ex : Chez l'animal maintenu à l'obscurité, le métabolisme de l'hexabarbital est plus rapide que chez l'animal exposé à la lumière ;

Ex : la photothérapie augmente l'oxydation du xénobiotique ;

Ex : l'ictère physiologique augmente de la bilirubine donc augmenter l'oxydation des sels biliaires, elle est traitée par la photothérapie.

- **Exposition à plusieurs substances étrangères** : Inhibition de l'activité enzymatique par administration de certains corps chimiques ; ex : l'éthanol à forte dose inhibe les enzymes microsomiques métabolisant le Penta barbital, ce qui explique les phénomènes de potentialisation observées lors d'une intoxication mixte Alcool -Barbituriques.

- L'administration répétée d'alcool entraîne une stimulation de ses enzymes ce qui rend compte de la résistance des alcooliques à l'action des tranquillisants.

- Les nitrosamines présentes dans la fumée de cigarette augmente l'action cancérigène des hydrocarbures polycycliques en inhibant l'époxyde hydrolase qui inactive le métabolite actif des hydrocarbures.

- **Stimulation de l'activité des enzymes métabolisant les xénobiotiques par administration de divers corps chimiques** : Plusieurs corps chimiques peuvent stimuler l'activité des enzymes microsomiques. Cette stimulation par les xénobiotiques s'accompagne généralement par une prolifération des membranes du réticulum endoplasmique lisse en particulier des cellules hépatiques. Donc il s'agit d'une induction de la synthèse de nouvelles molécules d'enzymes microsomiques.

Cette stimulation d'enzymes se manifeste principalement au niveau du foie. Les autres enzymes microsomiques des autres tissus sont plus réfractaires à cette stimulation enzymatique.

Ex : l'administration orale du 3 méthyl Cholanthrène prévient la formation de tumeur hépatique. Chez le rat qui reçoit le cancérigène azoïque qui est le 3 méthyl 4 diméthyle aminobenzène. Cet effet est dû à la stimulation de la réduction du cancérigène en un métabolite inactif suite à l'administration du 3 méthyl Chalanthrène.

Ex : La tolérance à certains barbituriques résulte de la stimulation de leur métabolisme hépatique suite à leur administration répétée. Cette accoutumance est due à la présence des enzymes.

Chapitre 4. EVALUATION DE LA TOXICITE D'UNE SUBSTANCE

Différentes formes de toxicité qui sont au nombre de 3 :

- **Aigüe**
- **Subaigüe ou à court terme**
- **Chronique ou à long terme ou toxicité réitérée**

Ces trois formes de toxicité sont liées aux facteurs suivants :

- **Le temps**
- **La dose**
- **La fréquence**

Pour déterminer la toxicité aigüe : le temps est de 15 jours, la dose est une forte dose et pour la fréquence est unique (une forte dose en dose unique). On fait des observations pendant 15 jours. Ce qui va nous déterminer la toxicité. On dénombre le nombre de morts de notre lot d'expérimentation ainsi on détermine la « DL50 » et le critère de sa détermination est la mort de l'animal d'expérimentation (DL50 : dose létale de 50% du lot d'expérimentation).

Si on a une forte dose DL50 élevée donc la substance n'est pas très toxique. Si la DL50 est faible donc la substance est très toxique donc on arrête l'expérimentation et la dose ne peut être commercialisée. Si le DL50 est élevée, on continue l'expérience à un temps plus long et voir si elle ne provoque pas de toxicité. Le critère retenu aussi est la mort par la toxicité subaigüe ou à court terme avec des fréquences d'administration avec une dose moins élevée.

Les critères sont le temps, le comportement de l'animal et préciser le temps auquel les perturbations ont commencé, symptômes et maladie ensuite la mort. Après la mort on fait une autopsie et faire une observation histologique de l'animal et surtout les organes cibles.

Si le dose est faible on arrête l'expérience et si la dose DL50 est forte on continue l'expérience et on verra en diminuant la dose et augmenter le temps ainsi que la fréquence d'administration. Les paramètres qui nous permettent de dire que c'est une toxicité chronique ou à long terme on réitère et le critère important est qu'il n'y a pas la mort de l'animal mais d'autres critères sont les effets secondaires, troubles, effet sur la descendance et sur les organes cibles. Toutes les substances cancérogènes qui agissent sur la multiplication cellulaire, effets mutagènes, tératogènes, etc.

L'objectif de l'expérience est de déterminer la DJA, ou DHA ou DJT (Dose journalière admissible, dose hebdomadaire admissible ou dose journalière tolérable). On détermine le DJA en faisant des expériences sur plusieurs espèces plus sensibles en leur administrant la substance, et choisir l'espèce la plus sensible à cette substance et ainsi déterminer la DJA. En prenant une X/C.S la dose ou quantité

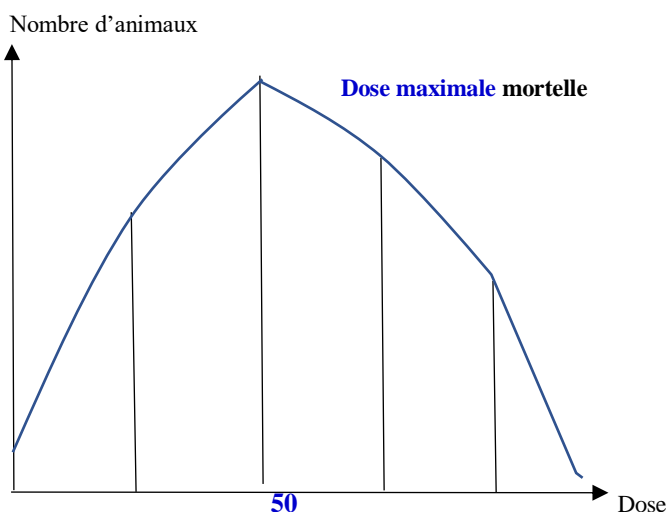
administrée qu'on divise par un coefficient de sécurité pour diminuer au maximum le seuil de toxicité en prenant des précautions. En alimentation, il existe des substances naturellement toxiques, pour pallier à ça il faut surtout varier son alimentation donc éviter l'effet de cumulation, et on peut aussi bouillir (par la température).

1. Définition de la Toxicité : La toxicité d'une substance peut être définie comme étant sa capacité de provoquer des effets nocifs à un organisme vivant. C'est ainsi qu'une substance hautement toxique n'entraîne des effets nocifs qu'à de faibles doses. Tandis qu'une substance faiblement toxique ne peut provoquer de tels effets que si elle est utilisée ou administrée à forte dose. La notion de dose qui ressort de cette définition.

Il y'a certains paramètres pour la détermination de la toxicité d'une substance donc il faut avoir le maximum d'information de cette substance, connaître la physicochimie, le choix de l'espèce, le choix du groupe d'expérimentation (avoir 3 lots : femelle, male, témoin mâle et femelle), prendre en considération l'homogénéité du groupe, le sexe, le poids, etc... Le choix de la voie d'administration, choix des doses aussi et en dernier c'est la durée du traitement, la longévité de l'animal, ce qui est important.

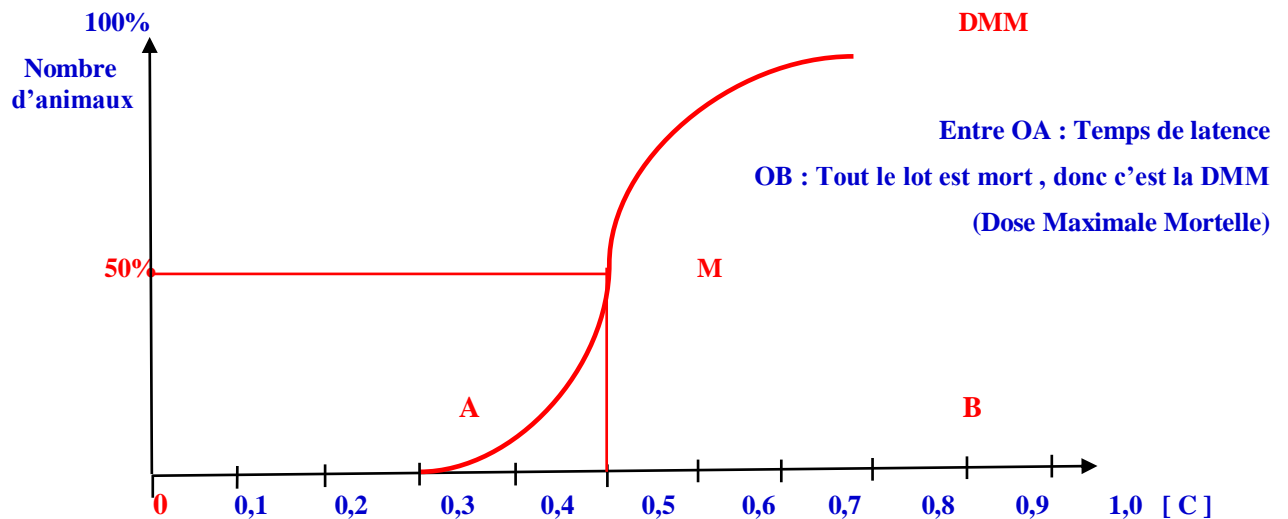
2. Détermination de la toxicité Aigüe : Déterminée par HAGAN en 1959 comme étant : « c'est comme les effets adverses survenus dans un court laps de temps après administration d'une dose unique ou de multiples doses réparties sur 24h ».

La méthodologie de détermination de la DL50 est de déterminer la dose maximale mortelle.

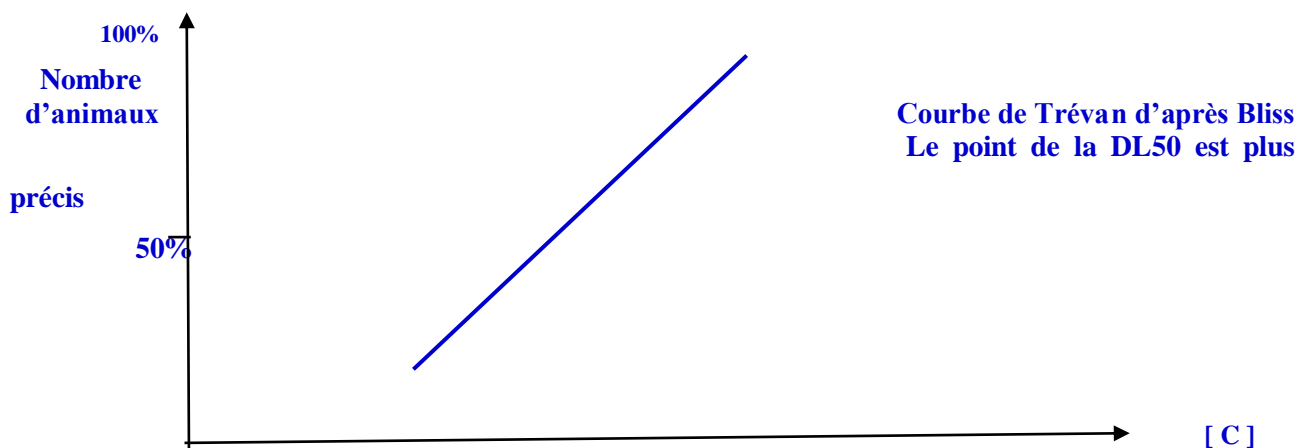


La courbe de forme Gaussienne

La 1^{ère} expérimentation faite par Trévan sur des animaux en administrant de la cocaïne et c'est le 1^{er} qui a déterminé la concentration en fonction du nombre d'animaux. Le « concept de dose létale 50 a été inventé par L.W. Trevan en 1927 et permet de classifier tous les produits par dangerosité à court et moyen terme.



Cette courbe présente des inconvénients, c'est de tracer une droite. Bliss a changé la courbe de Trévan en changeant le repère avec des courbes logarithmiques donc droites.



L'intérêt de ces courbes est la détermination de la DL50. Le critère d'observation est la mort ou CL50 (concentration létale 50) généralement pour les gaz la concentration dans l'air. L'intérêt est d'écarter les substances trop toxiques et d'orienter l'expérimentation.

3. Détermination de la toxicité subaigüe ou à court terme : Elle est conduite en administrant à l'animal des doses répétées de la substance pendant une période de l'ordre de 10% de la durée de vie de l'animal. On peut considérer que la toxicité subaigüe est une variante de la toxicité aigüe. Le critère de détermination est la mort. Parallèlement on fait des observations sur l'animal en observant certaines modifications : croissance pondérale, les modifications hématologiques et aux fonctions et caractéristiques histologiques des différents organes.

Cette étude ne permet pas de déterminer s'il y'a ou pas des effets cancérigènes ou tératogènes. Cela suppose s'il y'a possibilité de ces effets elle sert à orienter la détermination des effets de l'intoxication chronique et l'étude de la toxicité chronique ou réitérée.

4. Détermination de la toxicité chronique ou réitérée : Cette dernière résulte de l'exposition prolongée et longtemps répétée à de petites doses dont l'action envisagée isolément est pratiquement à mettre en évidence.

Cette étude doit être envisagée sur plusieurs espèce. Elle doit être menée sur la plus grande partie de la vie de l'animal et envisagée sur plusieurs générations.

Le critère de détermination n'est pas la mort mais les différentes observations que l'on peut faire ; le comportement de l'animal, croissance pondérale, le nombre et la portée (constitution), les manifestations éventuelles d'effets tératogènes et cancérigènes. La mortalité est importante (durée vie) longévité. Et pour ce fait, pour un aspect pratique il faut des animaux qui se multiplient rapidement (Drosophile).

2 variantes : soit par accumulation d'effet ou accumulation de dose.

❖ **Accumulation de dose :** Accumulation de la concentration, on rencontre ce type de toxicité chez certains xénobiotiques qui s'appellent les cumulatifs, ex ; les métaux lourds qui sont thioloprives (pb), privent la substance endogène de sa fonction thiol. Certains d'entre les métaux lourds seulement sont thioloprives par accumulation de dose et donc concentration du xénobiotique ; Glutathion, cystéine. Ils s'accumulent au niveau des récepteurs et dès qu'ils atteignent leur concentration leur seuil, ils s'expriment et parfois ils exercent des effets irréversibles.

❖ **Accumulation d'effet :** cas des substances cancérigènes. C'est la sommation de ces effets qu'il y'a effet cancérigène. ex : le jaune de beurre, colorant utilisé pour colorer les margarines.

Durckrey a fait des expériences et a montré quel que soit le jeu des éliminations, il semble que les effets correspondants à chaque dose si minime soit-elle, se cumulent et entraînent pour une dose globale l'apparition d'un hépatome, au bout d'un temps évidemment variable suivant l'importance (le jaune de beurre provoque le cancer du foie) et la fréquence d'administration des doses individuelles.

❖ **Absorption d'une dose unique :** Dans ce cas là il s'agit de toxiques qui sont suffisamment cumulatifs pour qu'une seule dose suffise à réaliser d'emblée et à maintenir au niveau de certains récepteurs une concentration suffisante pour entraîner des lésions irréversibles, soit de toxiques (xénobiotique) dont l'effet d'une dose unique se développe au niveau de l'organe cible et créer aussi des lésions irréversibles, c'est le cas du « **Paraquat** » herbicide (pesticide)(c'est le dichlorure 1-1' diméthyle 4-4' dipyridium) aussi commercialisé sous le nom de Gromoxone. Herbicide très efficace

et son action crée après ingestion d'une dose unique après plusieurs semaines il provoque une prolifération de fibroblastes au niveau de l'épithélium pulmonaire et se termine par une asphyxie. Ce type de toxique a été qualifié par les anglais de Xénobiotique « hit and run ». Le toxique part et son effet (reste et (demeure) et se multiplie et s'amplifie.

❖ **Relation de dose à effet « Notion de DJA) :** Pour une substance faisant l'objet de plusieurs essais in vitro, on obtient plusieurs doses sans effet suivant l'espèce sur laquelle ils auront été faits. On choisit alors en générale l'espèce la plus sensible donc qui a la dose sans effet la plus basse. Pour obtenir la DJA, on divise la dose sans effet par un facteur arbitraire qui tient compte de considérations variées telles que ; la sensibilité de l'homme par rapport à celle des espèces animales, le type d'effet toxique observé, c'est ainsi que le cas d'effet tératogène ou cancérigène, ce facteur sera plus élevé que les autres effets toxiques. Ce qui nous intéresse dans les produits alimentaires, ce facteur varie de 100 à 1000 c'est le coefficient de sécurité.

Chapitre 5. TOXICOLOGIE DE L'ETHANOL OU ALCOOL ETHYLIQUE

La voie de pénétration de l'éthanol est la voie orale qui est la principale voie, et de par son caractère volatile on peut l'inhaler. Ensuite passage par l'estomac et acheminement vers le foie où il subit une transformation par les enzymes non microsomiques qui sont la déshydrogénation par des déshydrogénases en acétaldéhyde et aldéhyde. La voie d'élimination est la voie urinaire, par le lait chez les femmes allaitantes.

Pénétration

C'est par voie orale que la plupart des cas que l'éthanol est introduit dans l'organisme parce qu'il se trouve que son absorption est faible au niveau de l'estomac parce que l'estomac est peu vascularisé et l'absorption est totale au niveau intestinal. L'absorption de l'alcool fait appel au phénomène de diffusion passive et se réalise sans dégradation de la molécule d'alcool. L'absorption par voie respiratoire en générale est exceptionnelle.

Distribution : Sa diffusion dans l'organisme est basée sur le pouvoir hydrophile de l'éthanol, il diffuse rapidement dans les tissus riches en eau.

Passage au niveau du foie

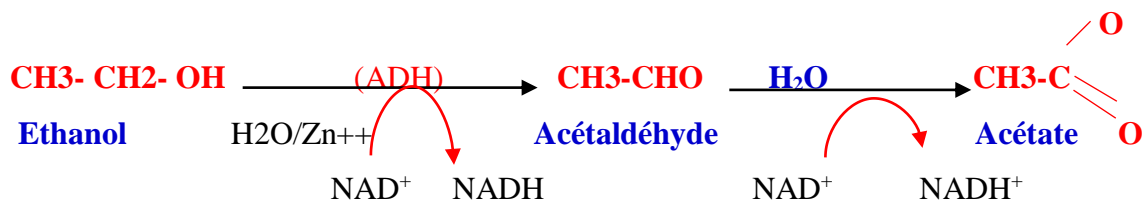
Elimination : l'élimination en nature est minime (elle correspond à 5-10 % de la dose ingérée). Cette élimination se fait par plusieurs voies : élimination sans transformation par les poumons de par sa nature volatile (2 à 3 %), elle a un intérêt pratique, elle sert de déterminer l'état d'ivresse en procédant à l'alcootest qui est un virage de la couleur jaune au vert.

Elimination urinaire, (par les reins) et il y'a élimination par le lait ce qui crée une intoxication indirecte pour le nourrisson. Accessoirement, il est éliminé par la salive et par les larmes.

Transformations Métaboliques : Le métabolisme de l'éthanol consiste en sa transformation en Acétaldéhyde. L'oxydation a lieu au niveau des nombreuses cellules (les principales cellules sont les cellules hépatiques).

Les voies métaboliques de l'éthanol sont au nombre de trois (3) :

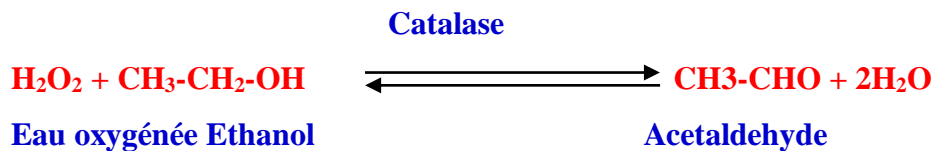
1- Oxydation par Enzyme non microsomique : **Oxydation par une déshydrogénase c'est la DHA (Alcool Déshydrogénase)** ; transformation de l'éthanol en Acétaldéhyde grâce à l'ADH, c'est une enzyme métallique à Zn^{2+} , elle n'est pas spécifique à l'éthanol (abondante au niveau de l'hépatocyte), elle nécessite un cofacteur le NAD qui est réduit en NADH₂.



+

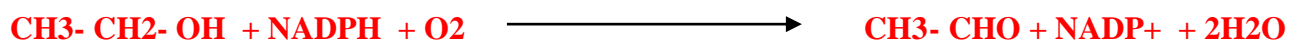
Réaction irréversible

2- La catalase Xanthine : On parle de de voie de catalase Xanthine : Oxydation par le système catalase Xanthine se fait en deux étapes, pour que la catalase agisse, il lui faut de l'eau oxygénée (H₂O₂). La xanthine oxydase est une enzyme microsomique.



La catalase est abondante dans le tissu hépatique. Le rôle de cette enzyme dans le catabolisme de l'éthanol est difficile à situer. Il semble qu'il soit relativement faible tout au moins chez les buveurs occasionnels. Cette voie nécessite des acides nucléiques.

3- Système MEOS ou oxydation par MEOS « Microsomal Ethanol Oxidizing system » : Ce système a été découvert par LIEBER en 1968, c'est un système qui est proche de la P450. Ce système enzymatique catalyse l'oxydation de l'éthanol suivant le schéma suivant qui nécessite la présence d'O₂ :



Importances respectives des diverses voies métaboliques :

- ❖ La voie de l'ADH est la plus importante surtout dans le cas où la quantité d'alcool est faible ou chez les buveurs occasionnels, il semble que l'ADH n'est pas une enzyme capable de subir une induction.
- ❖ La voie de la catalase est, elle aussi peu importante,
- ❖ Le rôle du système MEOS est plus difficile à cerner avec précision, il semble que son rôle métabolique lorsque la concentration en alcool dans l'organisme est faible. Donc la part du système MEOS serait plus grande lorsque l'alcoolémie est élevée (Taux d'alcool dans le sang) et dans le cas des intoxications chroniques. Dans le cas d'une intoxication aigüe la voie de la catalase Xanthine oxydase peut entrer en jeu.

Les trois voies sont là pour transformer l'alcool mais suivant la quantité d'alcool ingérée.

Conséquences du métabolisme de l'éthanol :

❖ **Conséquences sur le métabolisme intermédiaire** : chez l'homme non éthylique le métabolisme oxydatif de l'alcool par l'ADH est prioritaire, de $\text{NAD}^+ \longrightarrow \text{NADH}$; Donc le rapport : $\text{NADH}/\text{NAD}^+ \nearrow$ (élevé).

La transformation de l'éthanol en Acétyldéhyde, il y'a réduction de NAD en NADH et donc : l'acide pyruvique est transformé en Acide Lactique ainsi : $\text{Lactate}/\text{Pyruvate} \nearrow$ (élevé) \rightleftharpoons Conséquence : Inhibition du cycle de Krebs.

Le rapport $\text{NADH}/\text{NAD}^+ \nearrow \rightleftharpoons \nearrow$ Synthèse des Acides Gras.

❖ **Action de l'éthanol sur le métabolisme des lipides** : Augmentation de la synthèse des AG par manque de NAD. L'intoxication éthylique entraîne d'importantes modifications sur le métabolisme des lipides.

- Dans le cas d'une intoxication aiguë, entraîne une modification des lipides des tissus graisseux et une élévation des AG plasmatiques. Il s'ensuit une estérification préférentielle des AGL en triglycérides au niveau hépatique.

- Dans le cas d'une intoxication chronique ; Pendant les périodes d'imprégnation alcooliques un fort pourcentage des AGL est transformé en triglycérides qui se déposent sous forme de gouttelettes lipidiques. Pendant les périodes séparant la prise d'alcool, l'utilisation intrahépatique des Triglycérides (TGL) est réduite ce qui entraîne une accumulation des TGL dans le foie, cette accumulation est la cause de l'infiltration graisseuses du foie et on parle de foie gras.

Du point de vue Biochimique, il y'a action de l'éthanol sur les lipides sur plusieurs niveaux.

❖ **Action sur la synthèse des AGL** : L'éthanol augmente la synthèse des AGL. On facilite la synthèse, le passage vers la synthèse des AG parce qu'on a beaucoup de NADH (ceci est dû à la présence de NADH).

❖ **Action sur la synthèse des TGL** : Sous l'effet de l'éthanol, favorise la synthèse des TGL. Ceci est dû à l'augmentation de l' α -glycérophosphate. C'est l'excès de NADH qui favorise la synthèse des TGL par action sur l' α -glycérophosphate. De plus l'alcool favorise la réduction des trioses phosphates en précurseurs lipidiques.

❖ **Action dur le métabolisme des AGL** : Diminution de l'oxydation des AGL par le foie lors de l'intoxication par l'éthanol. L'excès de NADH favorise l'élongation des AG entraînant la formation

des AG à chaîne longue. Le mauvais catabolisme des AGL entraîne des perturbations et il est responsable entre autres de la cétonémie (on parle de cétonémie alcoolique) qui peut entraîner l'acidose.

Acide lactique+ Acétone dans le sang \implies Acidose (présence d'acides dans le sang).

L'augmentation de l'acide lactique en association avec l'acétone dans le sang vont entraîner l'Acidose.

❖ **Action de l'éthanol sur le métabolisme des Glucides :** Il y'a une hypoglycémie suite à l'injection d'alcool. Cette hypoglycémie est due au blocage de la Néoglucogénèse (synthèse du glucose à partir d'AA tel qu'Alanine, sérine, cystéine, (AA glucoformateurs). Le cycle de Krebs est inhibé par manque de pyruvate.

❖ **Action de l'éthanol sur le métabolisme des Protéines :** Il a été remarqué qu'il y avait diminution de la synthèse protéique au cours de l'intoxication chronique, et ceci s'explique par l'atteinte générale des métabolismes par l'ingestion d'alcool. Elle peut être aussi due par l'alcool sur la synthèse protéique. Diminution de l'incorporation des AA au niveau mitochondriale en particulier des cellules hépatiques. C'est l'action de l'éthanol sur la perméabilité membranaire en particulier mitochondriales.

❖ **Hyperlactacidémie, Hyperuricémie, Acidose :** Accumulation de collagène.

NADH/NAD \implies \nearrow Lactate/Pyruvate \implies \nearrow Hyperlactacidémie

L'éthanol augmente l'acide urique et diminue son élimination et ça se traduit par une hyperuricémie. La présence d'acide lactique et l'acétone provoque l'acidose. L'éthanol va provoquer une surproduction de lactate, qui stimule le collagène. L'augmentation de la concentration de lactate va entraîner une production de l'activité de la protéine oxydase. Donc il y'a accumulation du collagène dans le muscle en particulier cardiaque.

❖ **Action de l'éthanol sur le système enzymatique et sur le métabolisme des médicaments :** L'introduction de l'éthanol provoque l'induction et prolifération des enzymes (les enzymes pour métaboliser les substances étrangères). Effet inductif sur certains enzymes, l'éthanol induit certains enzymes, ce sont des Hydrolases. L'augmentation de l'activité fait place, lorsque l'alcoolémie est élevée, à une inhibition.

Ceci explique l'augmentation de la tolérance aux sédatifs des alcooliques à jeun et la diminution de cette tolérance en état d'imprégnation éthylique (chronique). Il touche d'autres enzymes, il induit les

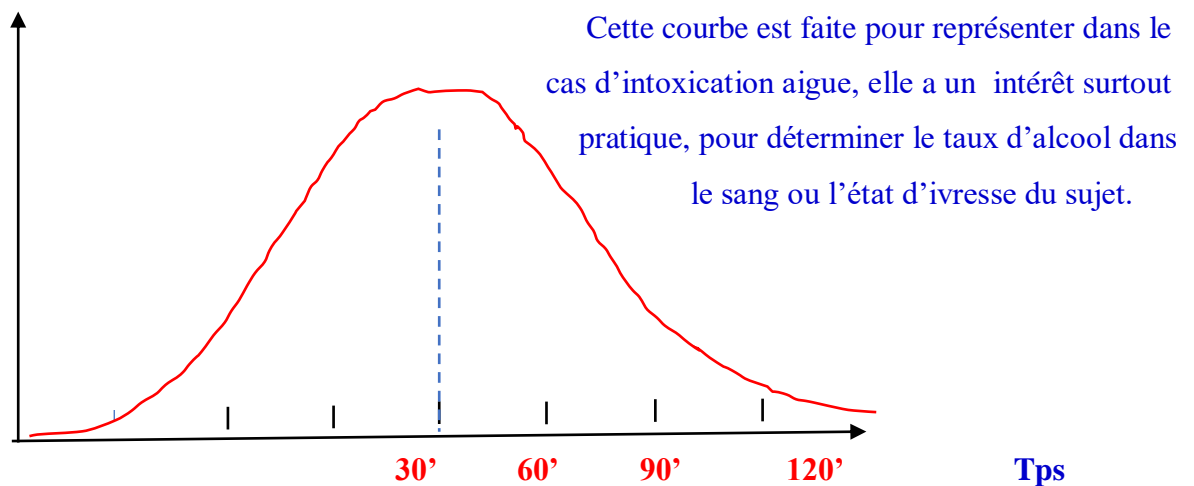
enzymes microscopiques, c'est la glutamine transférase (γ GT recherche ou sert de dépistage de l'alcoolisme). Il peut toucher d'autres enzymes qui n'ont pas de rôle dans la détoxification tel que la G6PDH, F6PDH, Galactose 3 phosphate DH.

L'éthanol peut participer à la synthèse d'alcaloïdes Hallucinogènes (Alcaloïdes : substances organiques d'origine végétales tel que morphine). Par manque de NAD il fait perturber le métabolisme des catécholamines. Les enzymes à NAD sont inhibés et donc synthèse des alcaloïdes qui sont Hallucinogènes.

ETUDE DU METABOLISME DE L'ETHANOL :

Courbe d'Alcoolémie : Courbe de Widmark

[] d'alcool/sang



Certains facteurs peuvent varier la courbe en fonction du temps, de l'état de vacuité de l'estomac parce qu'il est rapidement absorbé à jeun.

Symptômes : Les symptômes de l'intoxication aiguë se présentent en trois phases : on parle d'ivresse alcoolique, due à une ingestion massive d'alcool.

➤ La 1^{ère} phase dite d'excitation ou de facilitation :

- **Euphorie optimiste :** elle est caractérisée par une sorte d'exaltation, une assurance de force ou d'adresse, une expansivité, une générosité et une contact social facilité.
- **Dominante agressive :** caractérisée par une agressivité, la personne devient caustique, irritable, et susceptible à ce stade la capacité physique reste intacte.

➤ La 2^{ème} phase dite d'incoordination ou d'ivresse :

- **Une altération des fonctions sensorielles :** ça se traduit généralement par un trouble de la vue et de la sensibilité ;
- **Une incoordination motrice :** démarche titubante, ralentie, difficulté de faire des gestes exactes, visage hébété, inexpressif et paupières et lèvres lourdes et des tremblements.

- **Troubles du comportement** : de l'humeur, de la personnalité caractérisée en générale exagérée. Levée des inhibitions, exagération des griefs et libération des tendances profondes (persécution, jalousie), perturbation du sommeil, trouble de l'activité intellectuelle.

➤ **La 3^{ème} phase dite Comateuse** : on parle de Coma hypotonique. L'individu sombre dans un coma hypotonique avec absence des différents stimuli ; sphincter relâché, perte d'urine et de matières fécales, hypotonie. Il peut y avoir une complication du Coma qui se traduit par l'insuffisance respiratoire ;

- Dépression centrale entraînant une hypoventilation ;
- Régurgitation trachéo-bronchique après vomissement, elle provoque un encombrement et une asphyxie ;
- Asphyxie générale.
- Le collapsus (Aplatissement d'un organe) diminution des forces et la pression artérielle ; aplatissement du muscle cardiaque, il y'a hypothermie due à une vasodilatation périphérique.
- L'acidose due à un excès d'acide lactique et Acide urique ; hypoglycémie 0.5g. Cette acidose survient dès l'épuisement des réserves hépatiques après 8 à 12 h de l'ingestion.

Corrélation entre l'ivresse et l'alcoolémie

Au-dessus de 1,5 g/L , il y'a apparition de la 1^{ère} phase de facilitation et d'excitation et à partir de 2,25 g/L les manifestations d'ivresse sont confirmées.

Comment traiter l'intoxication aiguë : Détermination de l'alcoolémie d'abord et déterminer l'état d'ivresse légère ou grave.

- **Ivresse légère** : Surveillance légère, évaluation de son état clinique surtout la respiration (on évalue l'état respiratoire du sujet), l'état cardio-vasculaire, par prise de la tension artérielle, examens biologiques : Glycémie. Augmenter la pression osmotique, faire un ionogramme, le taux de bicarbonates, le pH pour voir s'il n'y a pas d'acidose.

- **Ivresse grave** : faire une réanimation du sujet cardio-vasculaire et respiratoire, correction du collapsus par emplissage vasculaire, il faut absolument corriger l'hypoglycémie par une solution hypertonique glucosé. Administration de médicaments, en particulier des vitamines. Due à l'ingestion de l'éthanol qui provoque une carence en Vit B1, B6 et B2.

Intoxication chronique « Alcoolisme » : Phénomène de répétition. Les effets ne se manifestent en fonction du temps et ça porte à plusieurs niveaux :

- **le système nerveux central** ; les facultés intellectuelles et morales diminuent d'un alcoolique, l'état d'irritabilité est permanent, troubles sensorielle avec diminution de l'acuité visuelle et les

perceptions auditives, une anorexie, des tremblements, des crises convulsives et épileptiques, des hallucinations, des insomnies. Les complications, un sevrage brutal « Délirium de tremens » qui est la complication majeure, c'est une crise chez les alcooliques qui est caractérisée par un état confusionnel important et des tremblements.

- **Système nerveux périphérique** : paralysie, crampes, polynévrites (carences en Vit B1, B2 et surtout B6) et des myopathies chroniques.

- **Il peut y avoir des atteintes sur le cœur** : Toxicité sur le Myocarde, surtout l'action de l'acétaldéhyde qui se traduit par une augmentation du rythme et du débit cardiaque. Un dépôt de lipides et un dépôt de glycogène.

- **L'œil** : se traduit sur l'acuité visuelle, atteinte sur le champ de vision, le fond de l'œil est atteint qui se traduit par des névrites optiques surtout quand il n'y a pas de traitement. Cette atteinte peut évoluer vers la cécité totale.

- **D'autres atteintes sont à signaler** : Atteinte du Pancréas par une pancréatite aigüe. Une atteinte hormonale particulièrement sur les glandes endocrines, baisse de l'activité sexuelle. Atteinte de la glande stéroïde et des parotides. Troubles de l'hématopoïèse, trouble du métabolisme du phosphore par hypophosphorémie qui est une atteinte importante ; P/Ca : pas de fixation sur les os qu'il faut équilibrer. L'estomac qui se traduit par des gastrites et des cancers. Œsophage : cancer de l'œsophage surtout par association tabac-alcool.

- ❖ **Traitement des alcooliques** : le rôle du Médecin est primordial et c'est à lui de dicter la conduite à suivre et les procédés d'assistance.

Soit ces modalités d'assistance sont faites par psychothérapie médicale ou par psychothérapie de groupe ou par association d'anciens buveurs. Une thérapie administrée consiste en un sevrage progressif, par des techniques de répulsion, une surveillance médicale et administration médicamenteuse et veiller à corriger les troubles provoqués par l'alcoolisme, cela peut réussir comme ça peut ne pas réussir.

Chapitre 6. SUBSTANCES TOXIQUES NATURELLES DANS LES ALIMENTS

On dit souvent que les produits naturels sont de meilleure qualité nutritionnelle, c'est vrai d'une part mais il ne faut pas oublier qu'un certain nombre de denrées alimentaires animales ou végétales renferment des substances hautement toxiques.

1. Composés Goitrigènes : soit c'est les crucifères telles que : choux, moutarde, Navets, Radies, Brocoli, qui contiennent des substances qui empêchent l'incorporation de l'Iode dans la thyroïde. Certaines graines tels que ; colza, rutabaga et certaines racines ; navets, radies qui contiennent des Thioglucosides donnant par hydrolyse enzymatique une substance goitrigène qui est la L5 phényl 2 thioxazolidone ; c'est le composé actif qui donne le goitre en empêchant l'incorporation de l'Iode par la thyroïde.

D'autres composés aussi : les thiocyanates et les isothiocyanates. Ces derniers agissent comme antagonistes directes de l'Iode dans la synthèse de la thyroxine.

2. Composés responsables du Lathyrisme : Certaines légumineuses du genre Lathyrus et vicia qui sont généralement dans certaines parties du monde (Inde) et en méditerranée ont donné chez l'homme une affection qui se manifeste par une faiblesse musculaire et des paralysies des membres inférieurs. Trois composés responsables ont été isolés en effectuant une expérience sur des animaux de laboratoire en observant les effets. Le 1^{er}, le β -amino propionitrile qui est responsable de l'ostéolathyrisme dû à la modification de synthèse du collagène.

L' α - γ -diaminobutyrique et la β -cyno-L-alanine ; Ces deux composés agissent sur le système nerveux central. On peut détoxifier ces légumineuses par un traitement thermique approprié.

3. Composés responsables du Favisme : Dû à la consommation des fèves crues. L'ingestion se manifeste par une anémie hémolytique (on observe chez les sujets ayant une susceptibilité héréditaire.

4. Inhibiteurs d'enzymes -origine végétale- :

- **Antitrypsiques :** on les retrouve dans de nombreuses céréales et de légumineuses, dans les tourteaux de divers graines oléagineuses. Donc ces antitrypsiques vont agir en provoquant une hypertrophie pancréatique, on a observé un retard de croissance et une carence en AA soufrés chez des animaux de laboratoire ayant consommés des graines de soja crues, dû à la présence des antitrypsiques (la cystéine est l'AA essentiel à la croissance). Un traitement thermique est fait, inconvenient, dénaturation des nutriments donc traitement thermique adéquat.

- **Anticholinestérases** : Agissent sur la cholinestérase, donc pas d'influx nerveux qui passe. On les trouve surtout chez les végétaux : tomate, pomme de terre, Aubergines, etc, ...Généralement, on les trouve chez les végétaux notamment les Solanacées ayant un composé dans leur constitution.

- Ex : Pomme de terre verte contient de la solanine qui est toxique. C'est un glycoalcaloïde, la solanine s'accumule lors du stockage de la pomme de terre à la lumière qui est très toxique.

- Dans les graines de coton : **Gossypol** (Pigment jaune du cotonnier, toxique pour les animaux et les humains). Les tourteaux de graines de coton consommés par le bétail. Source riche en protéine. Ces tourteaux contiennent le Gossypol (Le *gossypol* est un polyphénol contenu en abondance dans les glandes microscopiques des graines de certains cotonniers du genre *Gossypium*); Polyphénol toxique pour les mammifères et les insectes, extrait des graines du cotonnier ; composé polyphénolique qui a une action sur les protéases ; il inhibe la protéolyse dans le tube digestif qui se traduit par les retards de croissance et pas de libération des AA essentiels pour la croissance. On agit sur les graines de tourteaux pour les détoxifier : sélectionner les tourteaux qui ne contiennent que peu de Gossypol, on fait un autoclavage. Agir par des croisements génétiques pour avoir moins de Gossypol, on peut faire un mélange de tourteaux pour avoir moins de gossypol possible. *Le gossypol a été essayé comme contraceptif masculin.*

-origine animale-

- **Ovomucoïde** : Contenu dans le blanc d'œuf, a une action antinu-tritive et c'est un inhibiteur de la trypsine ; càd il réduit en partie la protéolyse. On l'inactive en bouillant ou en cuisson du blanc d'œuf jusqu'à la coagulation complète.

5. Substances qui contiennent les substances cyanhydriques

- **Glucoside cyanogénétique** : Des graines de divers végétaux contiennent des Glucosides qui par hydrolyse libèrent de l'acide cyanhydrique. Certaines légumineuses en contiennent.

- **Amandes amères de certains fruits : Abricots, pêches.** Celles qui contiennent de l'**amygdaline** qui donne le goût amer à l'amande, c'est un Glucoside qui libère par hydrolyse de l'acide cyanhydrique et le benzaldéhyde. Les alcools obtenus par fermentation de ces fruits contiennent une quantité non négligée d'acide cyanhydrique. Le **Magnoc** qui contient un glucoside cyanogénétique auquel il lui faut faire subir un traitement de trempage avant consommation.

6. Stimulants et dépressifs : L'alcool éthylique, toutes les substances qui par fermentation dégagent l'alcool. Certains épices et aromates renferment des substances qui ont ce caractère par ex :

- Les noix de Muscades renferment une substance qui est la myristicine qui a une action hallucinogène par une inhibition des mono-amino-oxydases. Molécule de la classe des phényl-propène. Elle est très toxique pour l'homme et a une action IMAO, ses métabolites sont des

amphétamines. *La myristicine est particulièrement toxique, la consommation d'une noix de muscade peut être mortelle.* La myristicine est hautement toxique pour le système nerveux. Parmi ses effets indésirables, il y a les démangeaisons, les diarrhées, l'accélération cardiaque et bien d'autres encore.

- Dans les graines de Moutarde qui a la substance : la sinigrine (La sinigrine est un glucosinolate de la famille des hétérosides que l'on retrouve dans certaines plantes du genre *Brassica*, tels les choux de Bruxelles, les brocolis et les graines de moutarde noire. Elle a été isolée à partir des graines de la moutarde noire *Brassica nigra* sous la forme de sel de potassium) qui par hydrolyse enzymatique libère l'Allyl-isothiocyanate et ce dernier a une action irritante.

- Le café, le thé, le cacao ; leur action stimulante est due qu'ils contiennent des bases Xanthiques telles que la caféine et la théobromine. Ces bases ont une action stimulante.

- Presque tous les épices contiennent des substances toxiques stimulantes, c'est pourquoi elles doivent être utilisées à faible dose.

- Les amines physiologiquement actives, de nombreux aliments renferment ses types d'amines. Ce sont des amines aromatiques telles que l'histidine, la tyramine, hyptamine, la sérotonine, etc. Ces derniers ont une action physiologiquement considérable, exerçant un effet sur la tension artérielle sanguine. Les aliments qui en renferment ; certains fruits : fruits, plantin, l'ananas, la tomate, certains fromages et certains vins.

Généralement ces composés rentrent dans la circulation et sont mal absorbés à travers la paroi intestinale. On les retrouve sous forme composée qui ne libère l'agent toxique qu'à la suite d'une hydrolyse enzymatique. Généralement, ils sont détoxifiés par l'hydrolyse enzymatique. Les enzymes sont des mono-amino-oxydases.

7. Antivitamines :

• Antivitamines liposolubles : A, D, E, K

- **Vitamine A-Carotène** : Les antagonistes sont certaines substances renferment les Lipoxydases (graines oléagineuses).

○ On sait que la vitamine A est sensible à l'oxydation,

○ Certaines substances sont riches en Lipoxydases. Donc ces substances sont capables de dégrader la Vitamine A, elles exercent le rôle d'antivitamine ce qui crée une carence en Vit A. On peut corriger cette carence en augmentant le régime en Vit A.

- **Vitamine D** : Toutes les substances qui jouent sur le rapport Ca^{2+}/P qui vont avoir un rôle d'antivitamine D.

- **Vitamine K** : Un composé qui a un rôle d'antivitamine K qui a été isolé du trèfle : Dicoumarol ; c'est le dihydroxycoumarine. Ce dernier a une structure analogue à celle de la Vit K, de par sa structure il remplace la Vit K, donc ce qui va se traduire par des hémorragies parce que la

Vit K est nécessaire à l'enzyme qui fait la formation de la prothrombine, donc ça va se traduire par une carence de la Vit K. Pour rétablir on peut ingérer de la Vit K.

- **Vitamine E** : Plusieurs études ont révélés l'existence d'antagoniste de l' α -Tocophérol. Ce dernier agissant soit sur son absorption intestinale, soit en la détruisant. Certains AGI, ex : Ac Linoléique augmente le besoin en Vit E. Certains produits présents aussi tels que la Luzerne augmente l'excrétion de la Vit E, ce qui crée des perturbations dans les deux cas par carence, il faut donc combler le déficit en amenant de la Vit E par le régime.

• **Antivitamines Hydrosolubles :**

- **Thiamine B1** : Certains **poissons** tels que la **carpe**, diverses espèces d'invertébrés contiennent une enzyme ; la **Thiaminase** qui dégradera la thiamine. Chez le renard 20 g de carpe dans le régime ont suffi à provoquer la polynévrite, on retrouve dans les viscères surtout qui sont particulièrement riche en Thiamine. Ce qu'il faut faire c'est de manger du poisson suit (température).

Il existe des thiaminases d'origine végétale : une thiaminase dans **certaines plantes dont la fougère** qui provoque des carences en thiamine chez des animaux qui la consomment.

Dans certains animaux courants : les **épinards**, les **choux**, **betterave rouge** ; cette dernière est plus résistante que la thiamine animale, pour désactiver il faut l'autoclavage pour la détoxifier.

- **Vitamine C** : On rencontre dans de nombreux végétaux (tels que les **agrumes**) une oxydase spécifique à la Vit C, elle agit rapidement surtout en présence d'O₂, dès qu'il y'a une autre action mécanique tel que le broyage, on a oxydation de la Vit C. Pour éviter l'oxydation de la Vit C, on désaère et on chauffe pour désactiver l'enzyme oxydase.

- **Vitamine H (Biotine)** : Le **blanc d'œuf** renferme une glycoprotéine appelée **Avidine**. Cette dernière se combine à la biotine et formation du complexe avidine-Vit H, ce dernier n'est pas décomposé par l'action du tube digestif ni par les microorganismes de l'intestin. De ce fait il crée une carence en Vit H par inabsorption de celle-ci. Pour détoxifier l'avidine il suffit de coaguler, faire une cuisson de l'œuf jusqu'à coagulation complète du blanc d'œuf.

- **Vitamine B3 ou PP (Niacine)** : La **pellagre** est une **maladie systémique rare secondaire à une carence en niacine (vitamine B3 ou PP)**. Elle associe une éruption cutanée photo-induite, des troubles du transit, et en cas de déficit prolongé, des signes neurologiques. Les personnes atteintes de pellagre éprouvent des problèmes gastro-intestinaux, de l'asthénie, de l'insomnie, de l'apathie et à un stade avancé de la confusion et une perte de mémoire. La niacine, une [vitamine B](#), est essentielle au métabolisme des glucides, des graisses et de nombreuses autres substances de l'organisme et au fonctionnement normal des cellules.

Une **région où le maïs est la base de l'alimentation** présentent des risques de développer une pellagre car il contient peu de niacine et de tryptophane. De plus, la niacine contenue dans le maïs

n'est pas absorbée au niveau de l'intestin, à moins que le maïs ne soit traité par un alcali. La pellagre observée chez les populations qui s'alimentent en Maïs, dont le régime est très pauvre en produits animaux. Le Maïs contient plus de Niacine que le ripoli. Cette maladie a la Niacine qui se trouve dans le Maïs est sous forme combinée, et cette forme n'est pas accessible aux enzymes digestives. Il semble que le Maïs qui renferme une substance qui est mal connue et qui est antriniacine. On peut remédier à cette carence en prenant des doses orales élevées de nicotinamide ou d'acide nicotinique. Les bonnes sources de niacine comprennent la levure sèche, le foie, la viande rouge, la volaille, le poisson, les légumineuses, les produits céréaliers enrichis ou complets et le pain. Les aliments riches en tryptophane (un acide aminé), comme les produits laitiers, peuvent compenser une consommation insuffisante de niacine dans l'alimentation, parce que l'organisme peut convertir le tryptophane en niacine.

- **Vitamine B6 (Pyridoxine) :** Les **tourteaux de certains grains** en particulier le **Lin**. Une substance qui a une action sur la pyridoxine, elle a provoqué chez des animaux (poussins) une carence en Vit B6. Cette action est due à la Linatine (dans les grains de Lin) sur la Vit B6 (**N- α -L Glutamine Amino D-proline : linatine**). Pour détoxifier faire un chauffage ou un autoclavage des farines de Tourteaux, incubation des grains humidifiés des grains de Lin. Ces traitements éliminent l'action de la linatine sur la pyridoxine.

❖ **Antagonistes de l'utilisation du Calcium :** Deux principaux composés : **l'acide oxalique et l'acide phytique**.

- **L'acide oxalique :** Dans les **fruits et légumes**

- **L'acide phytique :** Dans les **céréales**, teneurs variables d'une espèce à une autre.

Les **épinards, le thé**, etc. contiennent l'acide oxalique, l'**oseille** (**Plante potagère** de la famille des Polygonacées, aux feuilles allongées vert foncé, dont le goût est acide). aussi a une teneur importante dans les céréales.

- L'acide phytique a une action directe sur l'utilisation du Calcium, bloque son utilisation.
- Par contre l'acide oxalique agit indirectement sur le Calcium et bloque le phosphore.

Le rapport Ca^{++}/P est perturbé qui se traduit par une carence en Vit D. Certains fruits et légumes, et céréales ont une action rachitique.

8. Certains Animaux et végétaux très toxique : Il existe dans la nature de nombreux végétaux et animaux doués d'une toxicité aigüe que l'homme a appris depuis longtemps à ne pas les consommer ou à les utiliser comme médicaments.

- Ex : **certains champignons**, l'*Amanite muscaria* très riche en alcaloïdes, l'*Amanite phalloïde* riche en **phallotoxine** ; peptide cyclique résistant à la chaleur. Une Amanite de 50 g contient 5 μ g de

phallotoxine. Cette dose est suffisante pour entraîner la mort d'un homme adulte, elle agit sur l'acide ribonucléique polymérase (ARNp) des cellules hépatiques jusqu'à maintenant on ne connaît pas de traitement efficace contre cette toxine.

- **Les Neurotoxines :** La **cignatoxine** présente dans la chaîne et les œufs de certains poissons tropicaux. Dans certains cas, ces neurotoxines apparaissent dans les poissons habituels comestibles ; dans certains coquillages, où à une certaine époque de l'année on les trouve contaminés par certains organismes microscopiques. Donc ils agissent directement sur la respiration qui se traduit par un arrêt de la respiration.

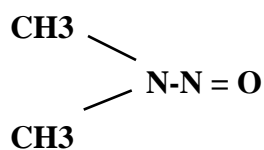
9. Composés cancérigènes naturels : Le cancer est une contamination à long terme. Depuis 1936 que KINOSHITA a attiré l'attention sur le jaune de beurre qui a une action cancérigène (colorant chimique).

- **Cas du Safrol :** qui est un constituant essentiel de l'essence de Sassafras. Ce safrol a été longtemps utilisé comme aromatisant de certains boissons non alcoolisées.

- **Sélénium :** indispensable mais à des doses très faibles. C'est un composé naturel mais cancérigène. Prouvé pour le rat de l'ordre de 5 mg/Kg d'aliment.

- Certains métabolites naturels de champignons : Les **Mycotoxines** sont produites naturellement par les champignons, tel que l'**Aflatoxine** produite par *Aspergillus flavus*. L'Aflatoxine B1 est la plus toxique.

- Dans certaines plantes tropicales de la famille des Sicodacée qui renferme un glucoside, grâce à une enzyme la β -glucosidase il libère du méthyl-azo-méthanol. Ce dernier a la capacité de provoquer des hépatocarcinogènes (hépatomes) chez le rat et le cobaye. Ce composé a une analogie des diméthyl-introsamines, il provoque ainsi le cancer.



- Les **Nitrates** qui se transforment en **Nitrites** et enfin en **Nitrosamines** dans l'organisme à partir des AA dans l'organisme (les Nitrates sont utilisés comme conservateur des viandes).

- Les **Hydrocarbures polycycliques et aromatiques** tels que du 3,4 Benzopyrène, le benzophénanthrène qu'on retrouve de 1 à 10 fois et parfois 50 fois par $\mu\text{g/Kg}$ d'aliments. Ces taux dans les aliments ont été traités par la fumée de bois ou qui ont été soumis à des températures de 400°C. Eviter généralement les viandes fumées.

Chapitre 7. CONTAMINANTS CHIMIQUES

I. PRODUITS PHYTOSANITAIRES OU PESTICIDES

Un contaminant est une substance qui est là ou elle ne doit pas être et où elle est indésirable dans cet endroit. Un pesticide est une substance qui sert de soin pour les produits de récolte, donc les végétaux. Plusieurs catégories de pesticides. On les utilise pour limiter les pertes, augmenter les rendements et donner un produit de meilleure qualité sur le plan nutritionnel.

Ces pesticides peuvent être des contaminants dans la mesure où ils sont utilisés à tort donc si la dose n'est pas respectée, la quantité, la période à laquelle il faut les utiliser donc respecter le mode d'emploi. Ce qui nous intéresse c'est surtout la toxicité des résidus des pesticides.

Toxicité de résidus de Pesticides : Dans ce cas ce qu'il faut prendre en considération, c'est la toxicité chronique. **Parathion organophosphoré**, accumulation et intoxication par voie respiratoire et donc toxicité ou intoxication pulmonaire, pour les utilisateurs : Toxicité aigüe.

Classification : Certains sont classés :

- Selon leur cible pour les plantes ;
- Selon leur état physique
- Selon leur nature chimique : ex. **Organochlorés (non biodégradables)**
Organophosphorés (biodégradables)

Les organochlorées ne sont pas biodégradables, s'accumulent particulièrement dans le tissu graisseux et sont stables. L'effet toxique peut être du lors de longs jeûnes ou on utilise les graisses et ainsi leur effet se manifeste dans l'organisme.

1.1. Définitions : Le mot contamination implique toujours qu'il ne s'agit pas d'une addition délibérée, mais de la présence accidentelle ou du moins difficile à éviter d'une substance qu'elle soit toxique ou anodine voire même alimentaire, prend le caractère de contaminant dès qu'elle est présente là ou elle ne doit pas se trouver.

1.2. Toxicité de résidus de Pesticides : Le terme de pesticide dérive du mot anglais « Pest » qui désigne tout animal ou plante susceptible d'être nuisible à l'homme et à son environnement. Le terme de pesticide désigne toutes les substances naturelles ou synthétiques utilisées en Agriculture pour contrôler toutes les sortes nuisibles à l'agriculture à l'exception des produits vétérinaires, tout ce qui a attrait à la récolte.

1.3. Classification selon la cible et selon la catégorie et Nature chimique

- **Insecticides** : ça englobe tous les produits qui tuent les insectes et les espèces voisines comme les acaricides (acariens), les aphicides (pucerons), rentrent dans la catégorie des insecticides. Ils agissent à plusieurs niveaux empêchant l'éclosion des œufs et les larves à se développer.
- **Herbicides** : ça détruit les mauvaises herbes et empêchent leur développement, des désherbants sélectifs et des désherbants totaux, ; les antigerminatifs.
- **Fongicides** : Agissent sur les champignons et parasites, ; les fongicides et les fongistatiques.
- **Nématicides** : Utilisés dans le traitement des sols et des parties souterraines des végétaux.
- **Molluscicides ou Hélicidés** : Agissent contre tout ce qui est limasse et escargots.
- **Rodenticides et Taupicides** : sur les rats et les taupes ainsi que sur les lièvres.
- **Corvicides ou Corfuges** : Ce qui tue ou ce qui éloigne. Eloignent surtout les oiseaux ; rongeurs ou occasionnels.
- **Répulsifs** : destinés à éloigner les mammifères de taille (sangliers, renards, ...).

1.4. Nécessité et intérêt de l'emploi des pesticides

Cette recommandation est illustrée par les travaux de CRAMER (1967-1975). Ce dernier estime que les pertes imputables aux ennemis des principales cultures mondiales dépassent les 1/3 de la production potentielle et la moitié de la production effective. Il a pris deux exemples :

- Aux Etats Unis, les pertes de la récolte de Pomme de terre entre 1885-1958, les pertes étaient de 70% et dès l'introduction de la lutte chimique contre les vers de PT le pourcentage de perte a diminué et il est passé à 2%.
- Au Japon où des mesures de lutte planifiées, les rendements sont passés de 27 Q/ha en 1941 à 60 Q/ha après l'introduction de la lutte chimique.
- En inde et au Pakistan, entre 10 et 15Q/ha avec des chutes brutales, si on pouvait éviter les pertes dues aux ennemis des cultures. Chacun des deux milliards des individus qui souffrent de faim (malnutrition), on peut leur donner 1,5 Kg de riz/jour ce qui évitera la famine.

II. PESTICIDES : Une réalité Toxicologique. HAYES,1975 et RACHAT,1980 estiment qu'il y'a actuellement 4 millions de produits chimiques et 60000 de produits sont employés sous différentes formes (Additifs alimentaires, médicaments et phytosanitaires, produits cosmétiques, produits de nettoyages). Utilisation intense de ces produits ce qui a une action sur l'homme.

2.1. Dangers d'utilisation sur l'environnement

- La disparition de certaines espèces qu'elles soient animales ou végétales. Le plus redoutable sont les conséquences à long terme donc utilisation à long terme, donc apparition de maladies nouvelles.

- A propos des produits chimiques déversés dans la nature en particulier le DDT et PCB. Trois millions de tonnes de DDT et 8 millions de tonnes pour le PCB. Ces produits ont une rémanence donc de persistance. On admet que la demi-vie du DDT est de 10ans dans l'eau.

- La Dieldrine persiste 20ans dans l'eau. Sur le sol, la persistance est plus longue dans le temps et pour le DDT 40 ans dans le sol de durée de demi-vie.

- Les Cyanochlorés s'accumulent dans la graisse, il passe à travers la chaîne trophique. On a retrouvé du DDT à des teneurs de 0.2PPM et le PCB à des doses de 10PPM dans les graisses d'animaux.

L'accumulation peut se faire par des concentrateurs biologiques chez des animaux qui peuvent concentrer certains produits (poisson concentrateur du Mercure), ex : le lombric peut concentrer 14 fois le DDT du sol, les huîtres peuvent concentrer de 10 à 70 fois le DDT de l'eau de mer.

Chez l'homme, on a retrouvé du DDT dans les graisses, la teneur est environ de 2 PPM. Chez l'Européen moyen, cette quantité est de l'ordre de 13 PPM chez les Américains moyens.

2.2. Dangers sur l'homme : Difficulté à estimer les intoxications. L'importance du risque chez l'homme paraît difficilement chiffrable en raison de la difficulté d'estimer les effets à long terme. Par contre le nombre d'intoxications aiguës sont assez facilement appréhendables et l'OMS a estimé en 1973 à 500000 les empoisonnements par an et le taux de mortalité est de 1%. Les effets à long terme ne sont certainement pas à sous-estimer parce que les troubles généralement sont minimes et non pris en considération. Par la difficulté de déterminer la cause à effet, et de mettre au point des études épidémiologiques. Le plus redoutable sont les effets tératogènes, Mutagènes et Cancérigènes dus à ces pesticides à long terme. Leur stockage se fait dans les tissus selon leur nature chimique et physicochimiques.

2.3. Quelques symptômes des intoxications aiguës :

- **Pesticides organochlorés :** troubles digestifs, diarrhées, troubles neurologiques.
- **Pesticides organophosphorés : Carbamates :** effets anticholinestérasiques inhibent l'influx nerveux, crampes, troubles digestifs, hypersécrétion salivaire, nausées, vomissements, diarrhées, etc.
- **Troubles respiratoires,** hypersécrétion bronchique, toux, essoufflements ça peut se terminer par asphyxie.
- **Troubles cardiovasculaires ;** Tachycardie puis hypotension

- **Troubles neuromusculaires** ; contraction rapide et fréquente, crampes et paralysie.

2.4. Cas des intoxications chroniques : Chez l'homme, elles sont surtout fréquentes dans le milieu professionnel (producteurs et utilisateurs). Les symptômes les plus fréquents sont les suivants : Généralement sont les atteintes dermatologiques ; rougeurs, démangeaisons. Les organochlorés et les organophosphorés sont responsables de ces atteintes. Les irritations oculaires, nasales et génitales les organophosphorés.

- **Les atteintes digestives** : nausées, vomissements, perte d'appétit, diarrhées, altérations des fonctions hépatiques, atteintes cardiovasculaires ça se traduit par une arythmie, une tachycardie, hyper puis hypotension par les organochlorés et organophosphorés.

- **Les atteintes respiratoires** ; par une irritation des voies **respiratoires**, une bronchite et hypersécrétion dans les deux cas.

- **Manifestations neurologiques** : le Système Nerveux Périphérique avec une fatigue musculaire et perte de sensibilité qui se termine par une paralysie centrale avec des céphalées, ça se traduit par un trouble du comportement, insomnie, anxiété, irritabilité, dépression, des hallucinations par les organochlorés et organophosphorés.

- **Troubles su système Hématopoïétique** : trouble de l'hématopoïèse qui se traduit par une anémie ; les organochlorés qui sont responsables et certains dithiocarbamates.

- **Atteinte rénale** : Surtout les pesticides minéraux (organomercuriels).

- **Atteinte génitale et infertilité** : risques fœtaux : le DDT passe à travers la barrière placentaire, les carbamates et les dithiocarbamates.

- **Manifestations allergiques** : Allergie acquise, soit par allergie dermatologique ou respiratoire qui peut se terminer par l'asthme.

Faire une lutte intégrée ; lutte chimique et lutte biologique.

III. OLIGOELEMENTS-METAUX LOURDS

Ces métaux sont trouvés dans l'environnement de par leur utilisation dans les industries. On sait que 10 éléments : C, H, N, S, P, Ca, Na, Cl, constituent 99.9% de l'organisme humain, tous les autres ou presque sont considérés comme oligoéléments.

3.1. Définition d'un oligo-élément ou élément trace : Ce sont des éléments chimiques dont l'organisme a un besoin impérieux pour sa santé, mais en quantité faible voire même infinitésimale (fer, I, ...). Certains éléments sont indispensables (Mn, Zn, Cu, Fer, I, Co, Mg, Mb, le Se malgré sa toxicité). D'autres ne sont pas indispensables ont retenu l'attention des hygiénistes et le 1^{er} c'est le Mercure Hg, étain, arsenic, plomb, aluminium.

Le pb et Hg surtout par **tendance à s'accumuler (toxiques accumulatifs)**. Pour le mercure, le danger c'est qu'il se retrouve sous forme d'organomercuriel donc la forme méthylée qui est toxique, il est facilement méthylé. C'est la maladie de Minamata, qui s'est accumulée dans les bronches des poissons qui ingérés a intoxiqué la population ce qui a attiré l'attention sur la toxicité du mercure.

3.2. Les oligoéléments toxiques qui se trouvent par accident dans les éléments, qui interviennent à de faibles doses et de par leur nature, ils ne peuvent intervenir à fortes doses, tellement qu'ils sont faibles qu'ils sont difficilement décelés. Faire très attention et prendre des précautions pour ne pas perdre notre élément parce qu'il se trouve en trace et ils sont volatiles. On s'intéresse par aspect cumulatif et atteignent l'organisme et provoquent certaines perturbations. Ex : Saturnisme ; intoxication par le plomb à long terme. Ils sont thioloprives.

- Le mécanisme intervient en général c'est le blocage du site actif des enzymes au niveau des SH et de NH₂, donc de la grande perturbation dans le mécanisme physiologique.

- Ils peuvent agir comme antimétabolites c'est-à-dire prendre la place des métabolites ex ; le Zinc (Zn²⁺) et Pb²⁺ indispensables à certaines réactions et ainsi ils perturbent les métabolismes.

- L'action toxique peut découler de l'élimination d'un métabolite indispensable doit par décomposition catalysée par un oligoélément en cause, soit par la formation d'un composé insoluble et stable ou insoluble et /ou stable.

- Ils peuvent également se fixer sur les membranes cellulaires et perturbent la perméabilité membranaire.

- Peuvent intervenir sous forme d'ions de valence et de structure variée, ex : arsenic 3 et Arsenic 5 (As³⁺ et As⁵⁺), ou sous forme de composés organiques ex ; Méthyl de Mercure dans le degré de toxicité peut être fort différent de l'élément lui-même (ici plus toxique que le Hg comme élément).

3.3. Le Plomb (Pb)

3.3.1. Propriétés du plomb (Pb) : c'est un métal lourd, gris bleu qui lorsqu'il se présente sous forme massive résiste bien à l'action des acides, mais quand il est finalement divisé il est attaqué par les acides aussi faible que les acides citriques, acides gras, vinaigre (acide acétique). Il fond à 327°C, il émet des vapeurs à 500°C, les vapeurs s'oxydent facilement dans l'air. Actuellement les intoxications par le Pb diminuent mais ce que l'on rencontre souvent c'est le Saturnisme ; intoxication chronique rencontrée dans le milieu professionnel.

3.3.2. Intoxication à long terme (chronique) : On les rencontre dans les milieux industriels, surtout sous forme de vapeur dans les travaux de purification du Pb, de fonderie, de riffrage à chaud, le découpage au chalumeau, les pigments de peinture. La prévention dans ce cas est de travailler masqué, travailler à une température <500°C pour éviter les évaporations, tenue protectrice. Se retrouve sous forme de poussière dans certains travaux qui peuvent être aspirées, à savoir les travaux

de récupération de vieux plomb. Les tréfileries (transformer le Pb sous forme de fil), fabrication d'accumulateur par le limage et la soudure des éléments, le polissage d'objets métalliques par des brosses rotatives, destruction à la flamme de peinture à base de Pb, les travaux d'imprimerie.

3.3.3. Sources alimentaires : Les eaux de certaines vieilles canalisations, dans les ustensiles de cuisine (tout ce qui est décoré). Les aliments végétaux qui ont été traités par les pesticides à base dans les minéraux qui sont toxiques. Les gibiers chassés par le Pb de chasse, le tetra-méthyle ou le tétraéthyle de Pb qui peuvent contenir des restes de Pb. Le Pb des gaz d'échappement d'automobiles parce que le Pb est utilisé comme antidétonant de l'essence, contamine l'air qu'on respire, contamine l'environnement et peuvent se retrouver sur les végétaux. Chaque auto émet 1 Kg de Pb/an, les jouets dont la peinture contient du ceres qui contient du Pb, les enfants sont plus sensibles au Pb que les adultes. Certains produits pharmaceutiques sous forme de pommade qui contiennent le Pb qui peut traverser la barrière cutanée.

3.3.4. Intoxication aiguë : Elles sont rares, sont rencontrées par accident à une échelle d'une famille contaminée par les cornichons conservés dans un bosal contenant du Pb.

3.4. Toxicocinétique ou métabolisme général

3.4.1. Pénétration par les deux principales voies : Buccale et respiratoire cutanée ou pulmonaire, selon son état. Pénètre à l'intérieur de l'organisme grâce au sang sous forme de sulfate colloïdale qui se fixe à l'hémoglobine du sang telle que la γ -globuline. Ce toxique va s'accumuler, ne subit pas de transformations, va se fixer sur le foie, le rein, le système érythrocytaire, une partie qui va s'accumuler au SNC, surtout dans les os a une affinité pour les os sous forme de triphosphate insoluble, par analogie métabolique avec le Ca^{2+} , il agit comme toxique. L'élimination se fait par les fèces, soit par l'excrétion biliaire s'il passe par le foie et se retrouve dans les fèces, excrétés par les phanères, par la salive et aussi par voie urinaire c'est la principale excrétion ça dépend de la fonction urinaire et de l'état du rein.

3.4.2. Toxicodynamique : Action toxique à plusieurs niveaux, la toxicité ne s'exprime qu'à un certain seuil où il manifeste sa toxicité.

- Action thiolooprive : action sur les enzymes qui possèdent la fonction SH.
- Action sur les acides nucléiques : sur les SNC, sur les mitochondries.

Au niveau des enzymes, exerce son effet sur la synthèse de l'hème donc la synthèse de l'hémoglobine et utilisation du fer. Agit à deux niveaux, peut inhiber la α -ala-deshydratase ce qui va se traduire par une augmentation de l'acide γ -amino levulinique. Peut agir au niveau de l'hème synthétase qui se

traduit par une augmentation du taux de othoporphyrine et une excrétion urinaire accrue des intermédiaires situés en amont les coproporphirines 3, bien sur par un trouble important du métabolisme du fer, responsable de l'immaturation des globules rouges. On aura des hématies ou globules rouges à granulations basophiles (anémie hypochrome). Sur les enzymes du SNC qui se traduit par la somnolence.

Au niveau des Acides Nucléiques peut intervenir et donc certains auteurs avancent qu'il y a une interaction avec le Pb et l'ARN cytoplasmique.

Exerce aussi sur les membranes et les mitochondries une action et perturbe la perméabilité membranaire, les membranes les plus touchées sont les membranes mitochondriales c'est surtout le foie.

Dosage du fer, du taux d'hémoglobine, recherche du Pb dans les urines, dosage de l'acide α -aminolevulinique, recherche r le coproporphyrine 3. Observation au microscope des granulations basophiles.

3.5. Description chimique :

3.5.1. Dans le cas d'une intoxication aigue : Trois atteintes ;

- **Une atteinte digestive** : nausée, vomissement, brûlure œsophagienne, violentes douleurs abdominales, des diarrhées et ensuite une constipation opiniâtre (dure) ;
- **Une atteinte rénale** : une néphropathie tubulaire, TCD, TCP avec une protéinémie donc présence de protéines dans les urines, atteinte de glomérule, ce qui va se traduire par une anémie constante,
- **Signes neurologiques** : crises convulsives, le tableau évolue rapidement vers le coma et la mort peut survenir en quelques jours par collapsus cardiovasculaire, la régression est lente s'il n'y a pas de mort parce qu'il y'a atteinte du SNC et se traduit par des séquelles généralement rénales.

3.5.2. Dans le cas d'une intoxication chronique ou Saturnisme

- **Atteinte digestive** : atypique (vomissement, diarrhée) et durable anorexie on parle de coliques de Pb, une lisère gingivale de Burton (taches noirâtres sur les gencives et les collets des dents), c'est le dépôt de sulfure de plomb sur les gencives et les collets des dents.
- **Atteinte rénale** : Névrites chroniques avec protéinurie, atteinte sérieuse du rein.
- **Signes neurologiques** : les degrés et les atteintes sont très variables, polynévrites et encéphalite qui va se traduire par un tremblement des mains et par paralysie des extenseurs des doigts et des mains, troubles oculaires et auditifs et une manifestation Hématologique par une anémie hypochrome et une hypercidéremie (augmentation du fer sérique) avec présence d'hématies à granulations basophiles.

Même s'il y'a guérison, il y'a des séquelles essentiellement rénales sont parfois irréversibles. Des séquelles neurologiques des polynévrites.

3.6. Traitement

3.6.1. Intoxication aiguë : secourir le malade, lavage d'estomac avec certains sels $MgSO_4$ et Na_2SO_4 pour former $PbSO_4$ qui est insoluble, il faut un traitement symptomatologique pour traiter les troubles digestifs, rééquilibre hydroélectrolytique et une épuration extrarénale (épuration du rein), utilisation de Chélateur tel que l'EDTA calcique.

3.6.2. Saturnisme : Administration de chélateurs qui permettent l'élimination du Pb. Un malade hospitalisé, il faut administrer 1 g de calcitetrasemat disodique dans du soluté glucosé donc faire une perfusion très lente, répéter celle-ci pendant 5 jours. Les unes sont importantes et il faut renouveler les cures jusqu'à 3 fois et les séparer par des intervalles de repos.

Pour les malades traités à domiciles : Donner 6 comprimés/jr d'EDTA Calcique à 0.25g, et faire des cures d'une semaine, faire trois cuves séparées par une semaine de repos. Faire une réduction motrice et administrer un peu de vitamine du groupe B. Malgré ces traitements il y'a des séquelles surtout rénales.

Chapitre 8. RESIDUS D'EMBALLAGE

I. INTRODUCTION

Emballer, c'est envelopper les matières pour éviter la contamination et l'altération et le fractionnement, faciliter le transport. Pour emballer, il faut éviter qu'il y ait des réactions entre le produit et le matériau d'emballage jusqu'à l'utilisation. L'emballage doit représenter certains critères :

- Il ne faut pas qu'il y'a des réactions inter ((inerte) (interaction).
- Il faut que l'emballage doive subir des traitements ;
- Innocuité d'emballage ;
- Conserve les qualités organoleptiques.

Nul commerce ne semble avoir échappé à la préoccupation de perfectionner le conditionnement des produits qu'il offre au consommateur à cet égard on peut dire qu'une véritable révolution s'est produite dans la présentation des substances et des objets mis en vente. Pour le cas des produits, denrées alimentaires où est passé de l'emballage sommaire réalisé sur place par le vendeur à l'emballage actuel beaucoup plus étudié. La préoccupation de perfectionner le conditionnement est née de considérations variées.

- Assurer une consommation meilleure et plus longue notamment pour les denrées alimentaires ;
- Assurer un service qui ne nécessite pas d'emballage ni de pesée par le commerçant, on évite alors les manifestations qui conduisent à la contamination de la denrée ;
- De diminuer le poids à transporter par l'emploi de l'emballage plus léger et parfois moins couteux ;
- Attirer les consommateurs par l'originalité et l'élégance de l'emballage.

Il faut parfois faire appel à d'autres matériaux d'emballage (bois, cartons, dérivés de cellulose, plastique), mais les matériaux doivent répondre à certains critères.

Est-ce qu'ils vont se comporter de certaines manières, comme substance inerte, qu'ils ne cèdent rien à la denrée alimentaire, qu'ils soient susceptibles de modifier les caractères organoleptiques, les valeurs nutritionnelles et cela pendant la conservation et jusqu'à la consommation. On emballe un produit par le conditionnement et le conserver, l'emballage facilite la distribution du produit. Pour un produit alimentaire, on doit choisir la matière d'emballage en fonction de la denrée, du temps de conservation, l'emballage doit être inerte et stable.

II. QUALITE DES MATERIAUX POUR EMBALLAGE ALIMENTAIRE

Lorsque l'emballage est destiné à l'industrie alimentaire en plus des qualités que l'on exige d'un emballage, viennent s'ajouter deux facteurs d'une importance capitale :

- L'innocuité de l'emballage, doit maintenir jusqu'à la consommation de la denrée, les qualités organoleptiques, conserve qualité nutritionnelle jusqu'à la consommation ;
- Doit tenir compte du produit à emballer, perméable, frais, il doit être résistant en tenant compte des traitements à subir, ex : conserve : stérilisation.

III. ASPECTS TOXICOLOGIQUE

C'est un problème important à celui qui prend l'initiative à choisir l'emballage. Les causes d'intoxication à la suite de l'emballage sont dues à la solubilisation dans leur contenu de quelques quantités importantes de matériaux constituant l'emballage ou à la migration hors de l'emballage d'un ou plusieurs constituants.

- **Les acides organiques** : Acide citrique, Ac. Malique, Ac. Tartrique, succinique, acétique, Lactique, Ac. Gras (les huiles et beurre). ce sont ces composés qui provoquent la solubilisation des constituants de l'emballage.

- **Les matières grasses** : qu'un produit alimentaire renferme la capacité d'extraire les substances organiques, tels que les solvants, monomères plastiques, lubrifiants.

- **Soudures** : se font à la base de métaux toxiques et avoir les différentes colles, boîtes de jus de fruits, joints de certains sertissages, bouchage.... La pollution peut avoir des pigments, colorants que subit l'emballage.

- **L'intensité de ces solubilisations** : migration est d'autant plus élevée que si le produit subit un traitement thermique à chaud. Les produits qui sont naturellement protégés sont moins exposés aux dangers de la migration et la solubilisation qu'aux autres produits ce qui est important : choix de l'emballage.

Chapitre 9. ADDITIFS ALIMENTAIRES

I. Introduction

Définition : C'est toute substance qui n'est pas consommée en tant que denrée alimentaire en soi et qui n'est pas utilisée comme ingrédient caractéristique d'une denrée alimentaire qu'elle ait ou non une valeur nutritive et dont l'addition intentionnelle à la denrée alimentaire dans un but technologique ou organoleptique à une quelconque étape de la fabrication de la transformation, de la préparation, du traitement, du conditionnement, de l'emballage, du transport ou du stockage de la dite denrée peut entraîner directement ou indirectement son incorporation ou celle de ses dérivées dans la denrée ou peut affecter d'une façon les caractéristiques de la denrée.

Cette définition ne s'applique ni aux contaminants, ni aux substances ajoutées aux denrées alimentaires dans le but de maintenir ou améliorer les propriétés nutritives. On peut classer les additifs alimentaires selon l'action principale qu'ils exercent, à savoir :

1- Les colorants, 2- les antioxydants, 3- les conservateurs, 4- les émulsifiants ; les stabilisants émulsifiants, épaississants et gélifiants, 5-les agents antiagglomérants, 6-les agents de texture, 7-les agents de sapidité, 8-les agents d'aromatisation, 9-les auxiliaires de fabrication (édulcorants - adjuvant)

La lettre E signifie les additifs alimentaires, c'est leur numérotation, cette dernière est valable dans les pays de la CEE, les chiffres par centaine signifient les colorants : **E 100-199 Colorants /E 200-299 Antioxydants ou antioxygène.**

Les additifs alimentaires ne présentent en principe aucun risque de toxicité aux doses et dans les conditions d'emploi prévues par la réglementation, ex : En France, la loi interdit l'addition à une denrée alimentaire de toute substance dont l'emploi n'est pas autorisé par le conseil supérieur d'hygiène publique et de l'académie nationale de Médecine. A l'échelle internationale ; on parlera de la réglementation du **Codex Alimentaire**.

Conformément donc à ces principes tout additif alimentaire autorisé doit avoir été l'objet d'une évaluation toxicologique selon les méthodes déjà vues. Il est clair que selon les habitudes alimentaires les populations des diverses régions, les teneurs maximales tolérables pour un additif alimentaire donné dans une denrée alimentaire en sont pas les mêmes dans tous les pays, c'est là l'obstacle sérieux à l'harmonisation des réglementations sur le plan international.

Les considérations d'ordre toxicologiques quoique prioritaires ne sont pas les seuls en cause dans l'évaluation d'un additif alimentaire. Il faut aussi que l'emploi de ce dernier soit justifié du point de

vue technologique et ne sert pas à masquer une infériorité de la denrée. Il ne faut pas non plus qu'il puisse induire en erreur le consommateur. Ces règles ont été soulignées dans le 1^{er} congrès (ou rapport) mixte FAO-OMS des experts des additifs alimentaires.

Ex : Peroxyde, Benzoyl pour décolorer les laits de vache destiné à la fabrication de certains fromages (Bleus qui donc acquiert l'aspect (la blancheur) de fromage fabriqué au lait de Brebis.

Il y'a des fois où l'intérêt technologique d'un additif alimentaire peut conduire à le faire accepter sous certaines réserves. Du point de vue toxicologique, ex : l'emploi des bactéricides ou de bactériostatiques ; l'emploi des nitrates dans la salaison de certains Jambons autorisée avec certaines réserves et conditions d'emploi et la dose ; certains conservateurs.

II. Principales catégories des Additifs alimentaires

2.1. Colorants : Il existe un certain nombre de colorants autorisés en France et dans les pays de la CEE. Mais ces colorants, certains d'entre eux, ont attirés l'attention tel que l'amarante, le jaune de soleil et la tartrazine. Contrairement à ce que l'on prétend certains colorants naturels moins connus peuvent entraîner des problèmes. La coloration artificielle n'a d'autres justifications, l'ignorance et les préjugés et les habitudes des consommateurs.

2.2. Antioxydants : Généralement sont utilisés pour éviter l'oxydation en particulier des lipides. Les principaux sont de nature phénolique : le ButylHydroxytoluène (BHT) ou le ButylHydroxyanisole (BHA) et le ButylHydroxyToluène (BHT), les Galates de propyl, les Tocophérols, les esters ascorbiques, les monostéarates, et parmi les antioxydants qui conviennent en milieu aqueux : Acide Ascorbique, anhydride sulfureux (antiseptique).

Sur le plan toxicologique, ces substances ont été étudiées d'une façon approfondie, et leur emploi pour éviter l'oxydation des lipides est d'autant plus justifiée que cette altération de conduite à la formation de produits toxiques (peroxydes).

2.3. Conservateurs ou antiseptiques : Les agents antiseptiques doivent être toxiques pour les microorganismes se trouvant sur les aliments et non pour l'homme. En France seul l'anhydride sulfureux et l'acide sorbique sont largement utilisés. L'acide sulfureux et les sulfites sont oxydés et éliminés sous cette forme. Cette oxydation est due principalement à l'action d'une sulfite oxydase hépatique. La réactivité des sulfites vis-à-vis de divers constituants des aliments (les rias et les protéines) ainsi que vis-à-vis des protéines plasmatiques et des acides Nucléiques, des microorganismes de la flore intestinale, laisse cependant un certain degré d'incertitudes quant à la toxicité à long terme. On sait aussi que les sulfites irritent la muqueuse gastrique.

2.4. Émulsifiants :

○ **Lécithine** : Émulsifiant naturel, abondant dans le jaune d'œuf, on emploie d'autres substances. Les monos et les diglycérides des acides gras et des oléates, des stéarates. Ces diverses substances ont été soumises à des études toxicologiques très approfondies avant d'être autorisées, on pensait qu'il était tensioactif donc action sur les autres additifs alimentaires à travers la paroi intestinale et permettent l'absorption des autres additifs alimentaires.

○ **Épaississants et Liants : Amidon et gélatine**, mais il est difficile de savoir si une substance se comporte comme épaississant et un liant. Il faut préciser les conditions d'emploi et le produit auquel elles sont ajoutées. **Les gommes et les pectines** ont aussi le rôle d'épaississant et liants.

D'un point de vue toxicologique, ces substances ne sont jamais mises en cause mais le problème on s'occupe du procédé de leur extraction et de leur pureté.

2.5. Substances aromatiques Naturelles ou synthétiques : Sont très nombreuses et très variées, sont utilisées traditionnellement. La plupart de ces substances ne sont pas parfaitement connues et échappent aux contrôles scientifiques. Avec le développement de la chromatographie (surtout le CPG) on a pu isoler et identifier certains constituants de ces arômes. Donc il y a préparation de ces arômes industrielle. Vu leur variétés, elles échappent au contrôle toxicologique sur leur effets possible.

Potentiateur d'arôme : Le glutamate monosodique et le 5' Nucléotide sont les seuls utilisés dans cette catégorie. Quoique certaines réserves ont été formulées et émises quant à leur utilisation malgré qu'elles ne paraissent pas présenter des effets toxicologiques vu les normes préconisées quant à leur utilisation. On n'a pas à les utiliser du point de vue toxicologique.

2.6. Enzymes : Sont utilisées comme additifs alimentaires ex : l'amylase pour saccharifier l'amidon, les protéases pour empêcher la bière de se troubler (clarifier la bière), des enzymes pectinolytiques pour faciliter la clarification des jus de fruits, on utilise des protéases pour remplacer la présure pour les fromages. Du point de vue toxicologique aucune de ces enzymes n'inspire d'inquiétudes par elle-même, mais étant donné qu'elles sont souvent obtenues à partir des micro-organismes, on s'est donc surtout préoccupé de vérifier l'absence de germes pathogènes surtout la présence de Mycotoxines. On s'inquiète surtout de la présence de contaminants chimiques qui proviennent lors de l'extraction des enzymes où on utilise des solvants.

2.7. Acidulant : On parle de bonbons acidulés qui ont un goût acide, la plupart de cette catégorie des additifs sont des acides organiques : Acide acétique, citrique, tartrique, sont naturellement

présents dans les aliments. On ajoute dans certaines boissons non alcoolisées, on ajoute certains acides minéraux : l'acide phosphorique. Sur le plan toxicologique seuls sont en question, la pureté de ces acides et la quantité auxquelles ils sont ajoutés (doses) qui ne contiennent pas de reste de solvants ou des contaminants lors de l'extraction.

2.8. Vitamines, AA et d'autres aliments et Edulcorants : L'emploi de ces substances appartenant à ces 2 catégories relève de la disposition visant les produits diététiques, on les ajoute dans les produits de diététiques et de régime.

Les édulcorants sont de substances chimiques de synthèse, possédant une saveur sucrée, ex : la saccharine est utilisée pour l'alimentation des diabétiques. Donc la saccharine est interdite dans les autres produits. En général sont utilisés comme médicaments.

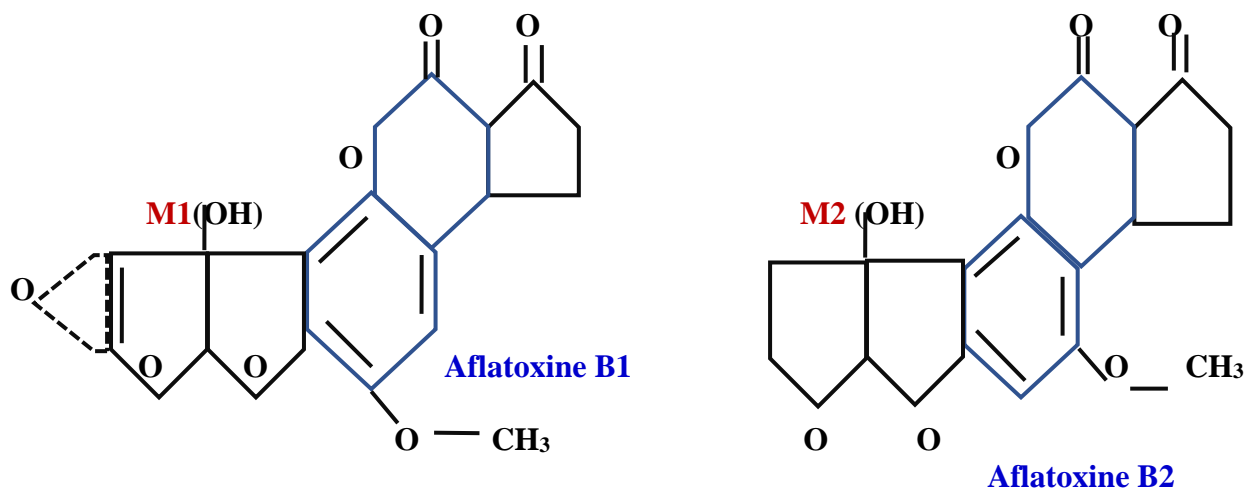
Chapitre 10. Les MYCOTOXINES

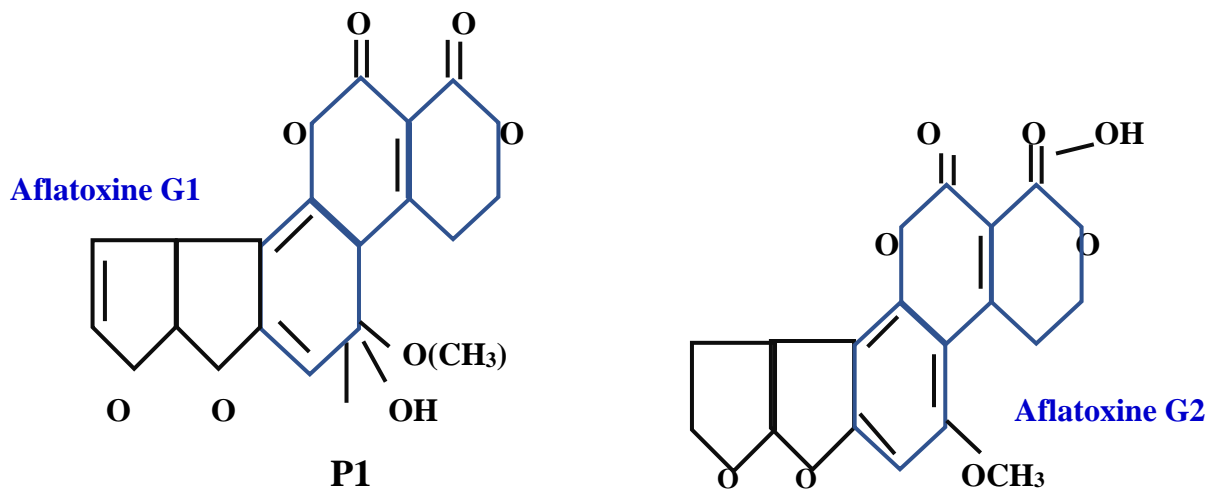
C'est la toxine ou substance secrétées par la flore fongique ; champignons qu'on appelle Mycotoxines. Elles ont attiré l'attention pare qu'elles vont provoquer des intoxications alimentaires. Il existe 4 grandes catégories de mycotoxines : Passage par les tractus intestinal, passage dans le foie, métabolisation positive ou négative et l'excrétion. On les retrouve dans les poudres de laits destinés surtout pour nourrisson, la farine. Intoxication indirecte par le lait M1- M2, sont parfois cancérigènes : Aflatoxines.

Définition : Les mycotoxines sont des toxines secrétées par des champignons. La contamination des aliments par les mycotoxines peut provenir des moisissures à la récolte, elle peut aussi provenir de la pollution au cours de la fermentation, d'une accumulation de résidus dans les tissus des animaux nourrit avec des aliments contaminés. L'ingestion d'aliments contaminés par des mycotoxines peut avoir des conséquences graves sur la santé humaine. La contamination des denrées alimentaires par des toxines varie en fonction des condition géographiques, des méthodes de production et de stockages ainsi que les types de denrées alimentaires en cause. Certains produits constituent des substances particulièrement favorables à la prolifération fongique. Les principales catégories de Mycotoxines sont :

- **Aflatoxines**
- **Ochratoxines**
- **Zearalenone**
- **Trichothécènes.**

1. Aflatoxines : Produites par *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*. Il y'a plusieurs composés, sont tous appelés Aflatoxines ; 17 et plus. On les désigne par B1 et B2, G1 et G2. On les retrouve naturellement dans les végétaux.



**Remarque:**

- G1 **Hydroxylation** → Aflatoxine P1 au niveau du foie, le CH₃ est remplacé par OH.
- G2 **Hydroxylation** → Aflatoxicol
- B1 **Hydroxylation** → M1 (M : Milk=lait)
- B2 **Hydroxylation** → M2

Ces derniers se distinguent les uns des autres par la couleur de leur fluorescence, les B : couleur bleu ; G : couleur verte (green) et les indices 1 et 2 sont ceux de la mobilité chromatographique relative.

Structure de quelques Mycotoxines et de quelques Métabolites :

Généralement les taux de **B1 est > au B2 ; G1 > G2**. On a retrouvé des aflatoxines dans les céréales : Mais, orge, arachides, Haricots, noix d'amandes, Blé, épices, condiments, dans les aliments de bétail, dans le lait, des résidus dans les tissus animaux, les œufs et la volaille.

La pénétration surtout par voie orale donc digestives peuvent pénétrer par voie respiratoire, surtout quand elles se trouvent en suspension en l'air surtout dans un champ contaminé. La distribution par tractus intestinale, se localise au niveau surtout et essentiellement dans le foie, chez les animaux et de l'homme.

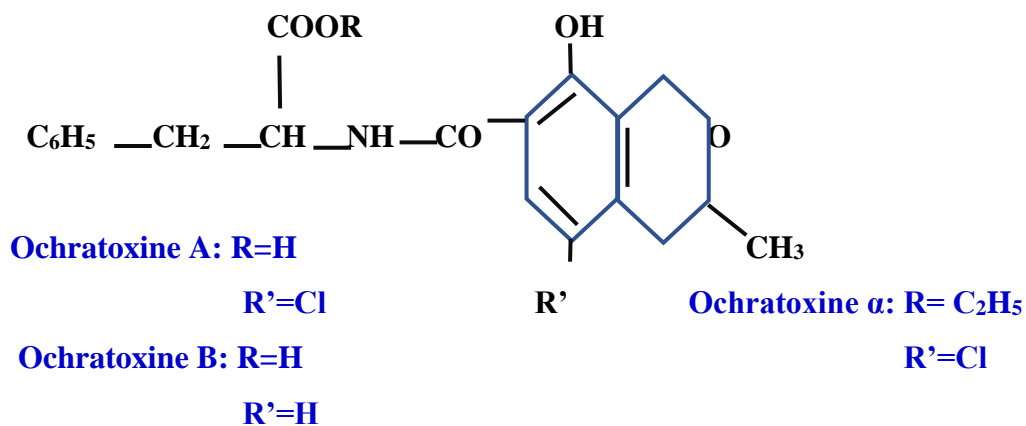
❖ **Les transformations métaboliques dans le foie :** La principale de la B1 à la M1 et de la B2 à la M2 par hydroxylation. La B1 peut subir une conjugaison avec les acides glucuroniques (donc conjugaison glucuronique) avant d'être excrétée par la bile. Il peut aussi y avoir une formation d'époxydes des aflatoxines de la B1 et G1. On parlera d'aflatoxine action cancérigène par les époxydes et mutagènes. La B1 et G1 peuvent subir cette époxydation, ce qui dépend de l'état du foie. L'excrétion toujours par voie biliaire, on peut trouver des aflatoxines dans les fèces, dans les urines, une infime partie peut être retrouvée dans l'air et bien sur dans le lait sous forme de M1 et M2.

❖ **Effet chez l'homme :** la principale source de contamination c'est les aliments contaminés, soit intoxication directe ou indirecte par la chaîne alimentaire. L'ingestion peut provoquer des intoxications aiguës et chroniques.

○ Pour l'Aiguë, on a signalé des cas de corrélations entre le taux d'Aflatoxine et certaines manifestations. Il suffit de quelques PPM pour provoquer des manifestations aiguës (mg/Kg). Ex : en 1974 dans le Nord-Ouest de l'Inde, apparition de manifestations par ingestion de Maïs (15 mg/ Kg de Maïs).

○ Intoxication chronique : des études épidémiologiques ont montré des troubles chroniques (la prise répétée dans un temps long), l'incidence du cancer primitif du foie et l'ingestion d'aliments contaminés par l'Aflatoxine. Un autre syndrome qui est le syndrome de Reye qui est une encéphalopathie avec une dégénérescence graisseuse des viscères prouvée par l'ingestion de la B1 et G1, en plus du cancer primitif du foie.

2. Ochratoxines : Sont produites par plusieurs espèces de champignons, **les Aspergillus et Penicillium**. La structure est la suivante.



L'ochratoxine A est cristalline, sur la lumière est incolore et sur UV prend une couleur bleue. La présence d'ochratoxine A à l'état naturelle a été signalée pour la 1^{ère} fois à un taux de 110 et 150 µg/Kg, on l'a retrouvé dans le blé au Canada.

Métabolisme : Pénétration par voie orale, en **toxicocinétique**, se localise dans plusieurs organes : foie, rein et tissu adipeux.

Les transformations métaboliques : l'ochratoxine A se lie à l'albumine sérique subit une hydrolyse en deux pour donner l'ochratoxine α et la phénylalanine ; des études ont montré qu'il y'a d'autres métabolites mais qui ne sont pas élucidés.

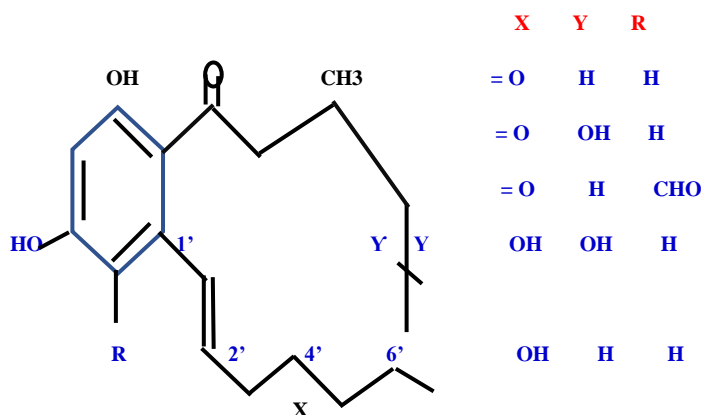
L'excrétion se fait particulièrement par les urines, dans les matières fécales cette excrétion a été prouvée chez les animaux mais l'élimination chez l'homme, on a peu de renseignements. L'organe cible est le rein.

Les effets une néphropathie et la consommation de denrées alimentaires contaminées par les ochratoxines et corrélation entre l'augmentation de néphropathie ; Roumanie, Yougoslavie et Bulgarie.

3. Zéaralenone : Produite par diverses espèces de *Fusarium* contaminant naturel de certaines céréales en particulier le Maïs, trouvé dans de nombreux pays d'Afrique et d'Europe et même aux USA.

Elle a un effet œstrogène chez diverses espèces animales et provoque la stérilité chez le bétail donc elle agit sur l'appareil reproducteur. Mais il n'y a pas d'effets chez l'homme. La possibilité d'un risque de la santé humaine dans l'apport de la zéaralenone est important surtout en Afrique. Ce fait a attiré l'attention et mérite qu'on s'intéresse surtout dans les produits fermentés, on a trouvé un taux élevé.

Structure de la Zéaralenone et quelques dérivés



4. Trichothecenes : Produits par plusieurs espèces de *Fusarium*, *Céphanosporium*, *Trichoderma*, *Stachybotrys* et les *Myrothecium*s. Quatre Trichothecenes méritent l'attention :

- La toxine T2
- Le Nivalone
- Le desoxynivalenol
- Les Dracytoxyscripenol.

Ont été décelés comme étant des contaminants naturels des aliments, plusieurs Trichothecenes ont été impliquées dans des mycotoxicoses animales et humaines, elles ont été responsables des accidents toxiques en URSS qui ont menés à la leucémie alimentaire. Chez les mammifères, les Trichothecenes sont extrêmement toxiques, la DL50 est de 0,5 à 1 mg/Kg (prouvé chez le rat). On constate après

administration des Trichothecenes des effets sur les épithéliums du tube digestif avec une hémorragie, toutes les muqueuses avec hémorragie gastrointestinale et par la suite des nécroses, des testicules, des ovaires, de la rate et on constate des ganglions lymphatiques. Il semble que les Trichothecenes ne sont pas cancérigènes, mais vue leur toxicité il faut s'en méfier. Certains auteurs ont prouvé qu'elles ont une action tératogène chez les souris, la mortalité est très élevée.

Chapitre 11. LEGISLATION

1. Définition : C'est un ensemble de lois concernant tel ou tel domaine. Le cadre juridique dans lequel se situe la nutrition, l'hygiène et l'analyse alimentaire.

La 1^{ère} loi qui a été établie est celle du 1^{er} Aout 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits et de services. C'est une loi fondamentale qui depuis sa promulgation a été modifiée et complétée par de nombreux décrets et de nombreuses lois. Au regard de la loi, nous entendons par fraude aussi les tremperies et les tentatives de tremperies que les falsifications.

Il y'a **tremperie** dès que dans un acte commercial l'un des contractant ne reçoit pas de l'autre ce qu'il devrait recevoir.

Il y'a **falsification** chaque fois qu'une opération tend à modifier la marchandise c'est-à-dire qu'elle ne contient pas tous les éléments qui normalement entrent dans la composition de la denrée ou marchandise.

2. Etude de la loi du 1^{er} Aout 1905

❖ **Fraude :** C'est toutes les tremperies et tentatives de tremperies, sont reprehensibles et peuvent être sanctionnées, elles sont susceptibles de porter sur la nature, la composition et la teneur en principe utile de toute marchandise, sur leurs espèces, ou plus simplement sur la quantité de marchandise libérée qui a fait l'objet d'un contrat. Les punitions infligées seront accrues si les tremperies ou tentatives de tremperies ont été commises grâce à des manœuvres dites aggravantes, ex : utilisation d'un faux poids, balance.

❖ **Falsification :** La commercialisation et la détention illégitime de produits falsifiés, corrompus ou toxiques, de produits destinés à falsifier et l'incitation à la falsification sont punis comme les tremperies.

❖ **Sanction :** La punition encourue par les fraudeurs consiste en un emprisonnement de 3mois au moins, de 2 ans au plus et une amende de 1000 Fr au moins et de 250 000 Fr au plus ou l'une des deux sanctions (ou peines). La sanction peut être majorée s'il y'a atteinte à la santé de l'homme et elle sera accompagnée de la confiscation des objets dont la vente, l'usage ou la détention constitué le délit et éventuellement l'affichage du jugement et publication dans la presse. Le renouvellement de l'infraction dans les 5ans qui suivent la 1^{ère} sanction, permet de considérer le délinquant comme étant de récidive, dans ce cas les peines d'emprisonnement et l'affichage du jugement devra être appliquée.

La loi du 1^{er} Aout 1905 est complétée par l'existence de règles professionnelles et de réglementation permettant le contrôle et la définition de caractères loyaux et constants des produits tant au plan national qu'international.

○ **Règlements d'administration publique « Décret et Arrêté »** : Pris en vertu de l'article 11 de cette loi permet de définir les produits, de prévoir leur étiquetage et de définir la composition du produit mis en boîte.

○ **Existence de certains nombres de centres techniques industriels** : Ces organes ont pour objet dans le cadre de la législation existante de participer à l'établissement des règles permettant le contrôle de la qualité.

○ **Existence d'un Institut National de la consommation** : c'est un établissement publique National à caractère administratif et qui constitue un centre de recherche d'information et d'étude sur le problème de la consommation.

○ **Normalisation** : La normalisation des produits industriels et agricoles est édictée par décret. Les normes de qualité élaborées par l'association Française de Normalisation (AFNOR) sont homologuées par des arrêtés des ministères compétents et publiés au journal officiel.

○ **Réglementation de la publicité, du Marquage de l'affichage des prix et de la protection des marques** : Des appellations d'origine, des certificats de qualité et des labels industriels.

○ **Exportations** : En matière d'exportation ou d'importation, les produits doivent être conformes à la réglementation en vigueur dans le pays acheteur, dans le cadre de la CEE, les dispositions prises sous la forme de directives ou de règlements se substituent progressivement aux réglementations nationales.

3. Recherche et constatation des fraudes et falsifications

❖ **Service de la recherche et constatations des fraudes** : Ce service organisé par l'état est centralisé au ministère de l'agriculture a pour mission de veiller à la bonne application de la loi.

❖ **Procédure de contrôle répressif** : La procédure de recherche et de constatation des fraudes tel qu'elle est réglementée, on note cependant qu'un simple particulier peut procéder à l'aide d'un prélèvement effectué par un huissier sur la marchandise litigieuse ainsi la production de tous les documents utiles, saisir l'autorité judiciaire sans passer par l'intermédiaire des agents d'administration (les agents agréées).

• **Lieu et modalité du contrôle** : Dans les lieux divers, magasins, voiture servant de commerce, gare, les fonctionnaires et agents qualifiés (officier de police, agents de la qualité, médecins, inspecteurs départementaux de la santé) ceux là peuvent procéder aux prélèvements des échantillons peuvent soit faire des constatations seulement dans le cas le plus simple, dans le cas le plus complexe peuvent procéder à des saisies ou des prélèvements d'échantillons.

- **Analyse et suite à donner :** l'examen des échantillons prélevés doit se faire dans des laboratoires qui emploient des méthodes normalisées, indiquées par le CGDUMA (Commission Générale d'Unification des Méthodes d'Analyses). Les analyses effectuées sont à la fois qualitatives et quantitatives, doivent se terminer par un PV qui doit être transmis à la répression des fraudes. Et selon le résultat, on procède à une constitution ou non d'un dossier qui est transmis par le préfet au procureur de la république. Celui-ci va avertir l'intéressé et après trois jours il peut réclamer l'expertise contradictoire qui est une phase judiciaire, quand elle est réclamée par l'intéressé et parfois elle est décidée par le juge d'instruction à ce moment 2 experts sont désignés l'un est choisi par l'autorité judiciaire et l'autre par l'intéressé. Ces deux experts doivent utiliser les mêmes méthodes et les mêmes analyses qui ont été faites par les services qui ont des méthodes normalisées, ils doivent effectuer les mêmes analyses dans les mêmes conditions et ils doivent émettre un rapport chacun et suivant la conclusion émise dépendra la décision judiciaire ; application du délit ou non.

TD1 LA TOXICOLOGIE

1 QU'EST-CE QUE LA TOXICOLOGIE ?

2 QU'EST-CE QU'UN POISON OU UN TOXIQUE ?

Tableau 1. Liste de quelques produits utilisés au cours de certaines activités

ACTIVITÉS OU MÉTIERS	PRODUITS	
	CATÉGORIES	INGRÉDIENTS
Agriculture	Fongicides	Chlorothalonil, captane
	Herbicides	Cyanasine, 2,4-D, dazomet, mécoprop, trifluraline
	Insecticides	Diazinon, diméthoate, malathion, pyrèthre
Fabrication de Chaussures	Colles	Acétone, dichlorométhane, heptane, hexane, méthyléthylcétone, toluène
	Nettoyeurs	Acide acétique, solvant stoddard
Entretien et réparation de carrosseries automobiles	Mastic à carrosserie	Styrène
	Pigments	Oxyde de zinc, oxyde d'aluminium
	Plastifiants	Isocyanates
	Solvants	Méthyl isobutyl cétone, acétate d'éthyle, toluène
Entretien ménager	Antiodorants	Alcool éthylique, ortho-phénylphénol
	Décapants pour planchers	Hydroxyde de sodium, métasilicate de sodium, éther monométhyle de l'éthylène glycol
	Détergents liquides	Alcool isopropylique, alcool méthylique, hydroxyde d'ammonium
	Détergents solides	Hydroxyde de sodium, tripolyphosphate de sodium
	Lave-vitres	Alcool isopropylique
	Nettoyeurs, dégraisseurs	Métasilicate de sodium, phosphate de sodium tribasique

Tableau 1 (suite). Liste de quelques produits utilisés au cours de certaines activités

ACTIVITÉS OU MÉTIERS	PRODUITS	
	CATÉGORIES	INGRÉDIENTS
Imprimerie	Solvants	Acétone, toluène, xylène
Fabrication et utilisation de peintures	Pigments	Chromate de plomb, jaune de zinc, noir de carbone
	Polymères, résines	Isocyanurate de triglycidyle (TGIC), polymère d'épichlorohydrine et de bisphénol A
	Solvants	Acétate d'éthyle, alcool butylique, solvant stoddard, toluène, xylène
Service des	Matériaux de construction	Amiante, fibre de verre, laine de verre

incendies	Produits de combustion	Dioxyde de carbone, monoxyde de carbone, oxydes d'azote
	Produits de décomposition	Acétylaldéhyde, cyanure d'hydrogène, formaldéhyde, fumée
Soins de santé	Désinfectants	Formaldéhyde, glutaraldéhyde, chlorure de benzalkonium, peroxyde d'hydrogène
	Anesthésiques volatiles	Isoflurane, protoxyde d'azote
	Médicaments pour inhalothérapie	Dipropionate de béclométhazone, sulfate de salbutamol
Soudure	Fumées	Oxydes de fer, oxydes de zinc, oxydes de manganèse
	Gaz	Monoxyde de carbone, oxydes d'azote, ozone, phosgène, phosphine

Le solvant stoddard : C'est un mélange d'hydrocarbures aliphatiques et alicycliques saturés (C7-C12) et d'hydrocarbures aromatiques (C7-C12). Peut contenir du benzène.

3. Comment peut-on être exposé et quelles sont les voies de pénétration d'un toxique à un organisme ?

Voie cutanée (peau)
Voie respiratoire (inhalation)
Voie digestive (ingestion)

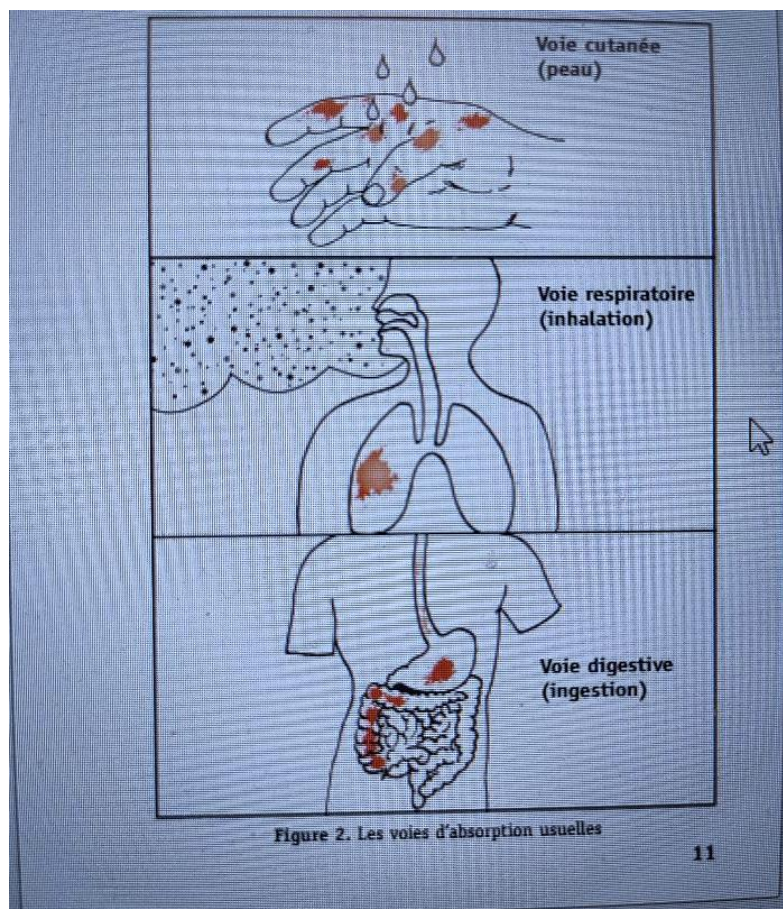


Figure 2. Les voies d'absorption usuelles

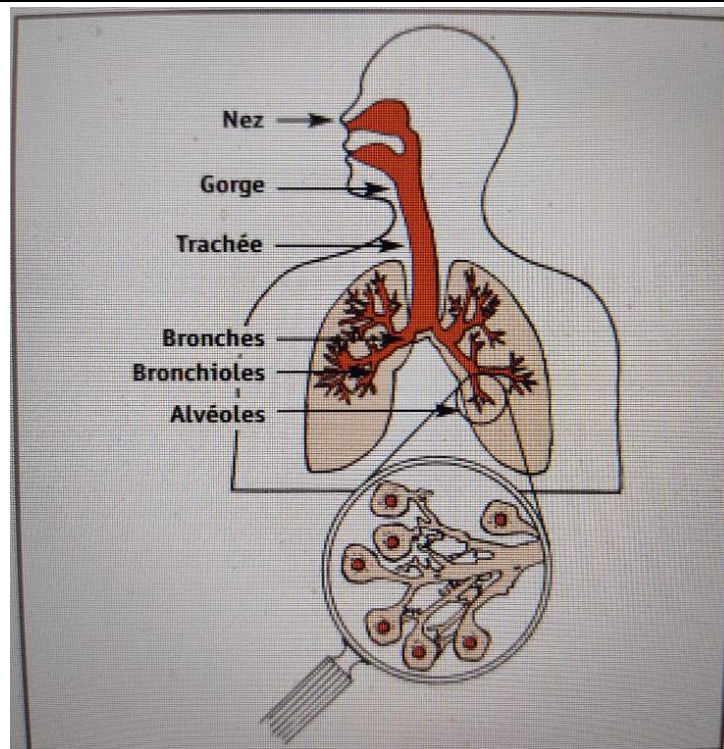
Tableau 2. Voies d'absorption de certains produits

SUBSTANCE	ÉTAT PHYSIQUE	VOIE RESPIRATOIRE	VOIE CUTANÉE	VOIE DIGESTIVE
Acide phosphorique	Solide	Faible	Faible	Faible
Alcool éthylique	Liquide	Oui	Faible	Oui
Béryllium	Solide	Oui	Faible	Faible
Chlorpyrifos	Solide	Oui	Oui	Oui
Mercure	Liquide	Oui	Oui	Faible
Monoxyde de carbone	Gaz	Oui	Non	Non
Toluène	Liquide	Oui	Oui	Oui

3.1 LA VOIE RESPIRATOIRE (INHALATION)

Tableau 3. Déposition des gaz et des vapeurs dans les voies respiratoires

SUBSTANCE SOLUBILITÉ	SUBSTANCE SOLUBILITÉ	SUBSTANCE SOLUBILITÉ	SUBSTANCE SOLUBILITÉ
Dioxyde de soufre (SO ₂)	Très soluble	Pénètre peu profondément dans le système respiratoire	Se limite au nez. Absorption par le mucus et le tissu.
Monoxyde de carbone (CO)	Peu soluble	Pénètre profondément dans le système respiratoire	Passé dans le sang et est distribué dans l'organisme.



RÉGION	GROSSEUR DES PARTICULES
Naso-pharynx de (nez et gorge)	5 à 30 μm
Trachée, bronches, Bronchioles	de 1 à 5 μm
Alvéoles pulmonaires	1 μm et moins

Note. – Les particules de dimensions supérieures à 30 µm pénètrent rarement dans les voies respiratoires supérieures.

Figure 3. Déposition des poussières dans les voies respiratoires

3.2 LA VOIE CUTANÉE (PEAU)

Tableau 4. Effet de l'absorption du malathion chez l'humain en fonction du point de contact

Front	23,2
Avant-bras	6,8
Dos de la main	12,5
Paume de la main	5,8
Abdomen	9,4
Plante du pied	6,8

Le malathion est un **insecticide organophosphoré à large spectre**, qui a été homologué en 1953 pour utilisation au Canada. Le malathion est homologué pour combattre les moustiques adultes.

3.3 LA VOIE ORALE (INGESTION)

3.4 LES AUTRES VOIES

TD2 TOXICOLOGIE

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

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des effets bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques). Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le métabolisme. La réponse de l'organisme à un toxique dépend, entre autres, de la quantité du produit présent dans un tissu ou un organe. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques.

La **toxicodynamie** : s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.

Explication et développement

La **toxicocinétique** : s'intéresse à l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique. Cette influence découle des processus (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination) qui gouvernent le cheminement du toxique dans l'organisme.

Explication et développement

Dans cette étape, il sera question des quatre principales étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme (figure 4).

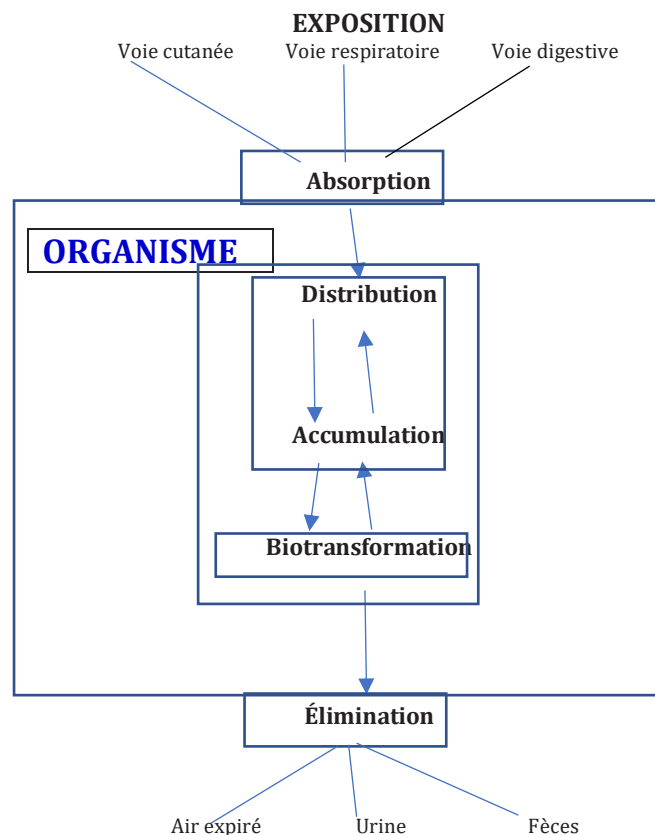
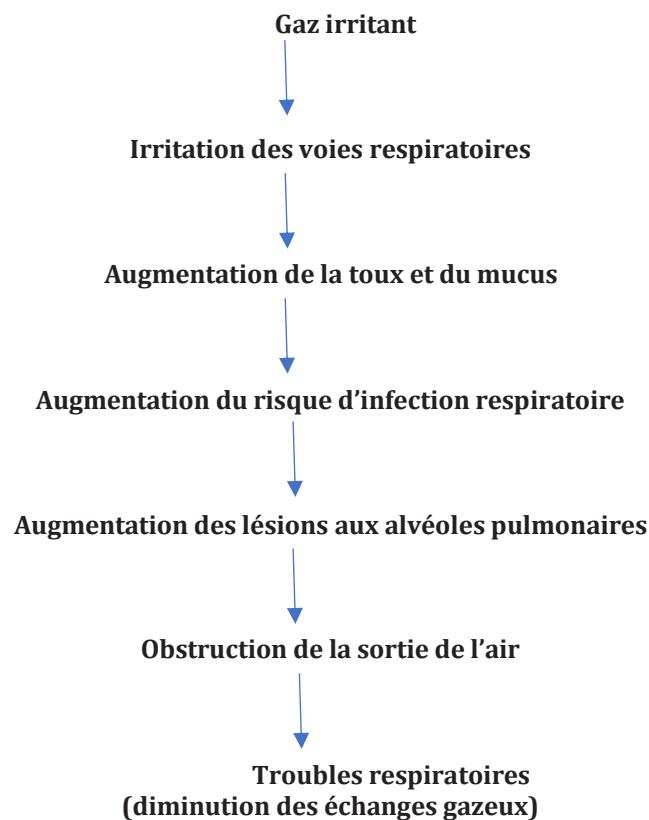


Figure 4. Cheminement d'un produit dans l'organisme

1.1. L'ENTRÉE (OU L'ABSORPTION DES TOXIQUES)**1.2. LE TRANSPORT ET LA DISTRIBUTION (OU LA RÉPARTITION)****1.3. LA BIOTRANSFORMATION (OU LE MÉTABOLISME)****1.4. L'EXCRÉTION****2. QU'EST-CE QU'UN EFFET TOXIQUE ?****2.1 L'EFFET TOXIQUE****Tableau 5.** Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

Œil	Irritation, corrosion
Peau	Irritation, corrosion, dermatose
Système digestif	Irritation, corrosion
Système cardiovasculaire	Anomalie du rythme cardiaque
Système nerveux central	Dépression (nausée, vomissement, étourdissement)
Système nerveux périphérique	Neuropathie (perte de sensation, trouble de la coordination)
Système respiratoire	Irritation, corrosion, essoufflement
Système sanguin	Carboxyhémoglobinémie
Système urinaire	Urine très foncée, sang dans les urines

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner une série de réactions physiologiques et métaboliques (figure 5).

**Figure 5.** Effets d'un gaz irritant sur le système respiratoire

2.2 COMMENT SURVIENT ET ÉVOLUE UN EFFET TOXIQUE

2.2.1 La notion d'exposition

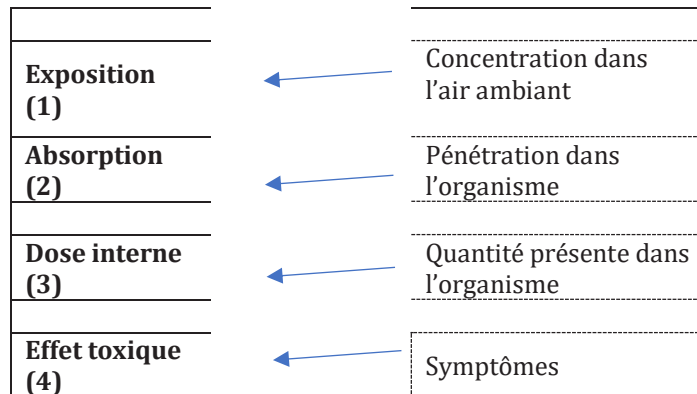


Figure 6. De l'exposition à l'effet toxique

2.2.2 L'atteinte toxique

2.2.3 La gravité de l'intoxication

Tableau 6. Gravité d'un effet toxique

DEGRE DE	EFFET	EXEMPLE
Bénin	Modification biochimique	Inhibition des Cholinestérases causée par l'exposition au malathion
Modéré	Augmentation du volume et du poids	Hyperplasie du foie causée par l'exposition au chlorure de vinyle
Grave	Atteinte morphologique d'un organe	Neuropathie avec trouble de la motricité résultant de l'exposition à l'hexane
Fatal	Décès	Arrêt respiratoire causé par une intoxication grave aux cyanures

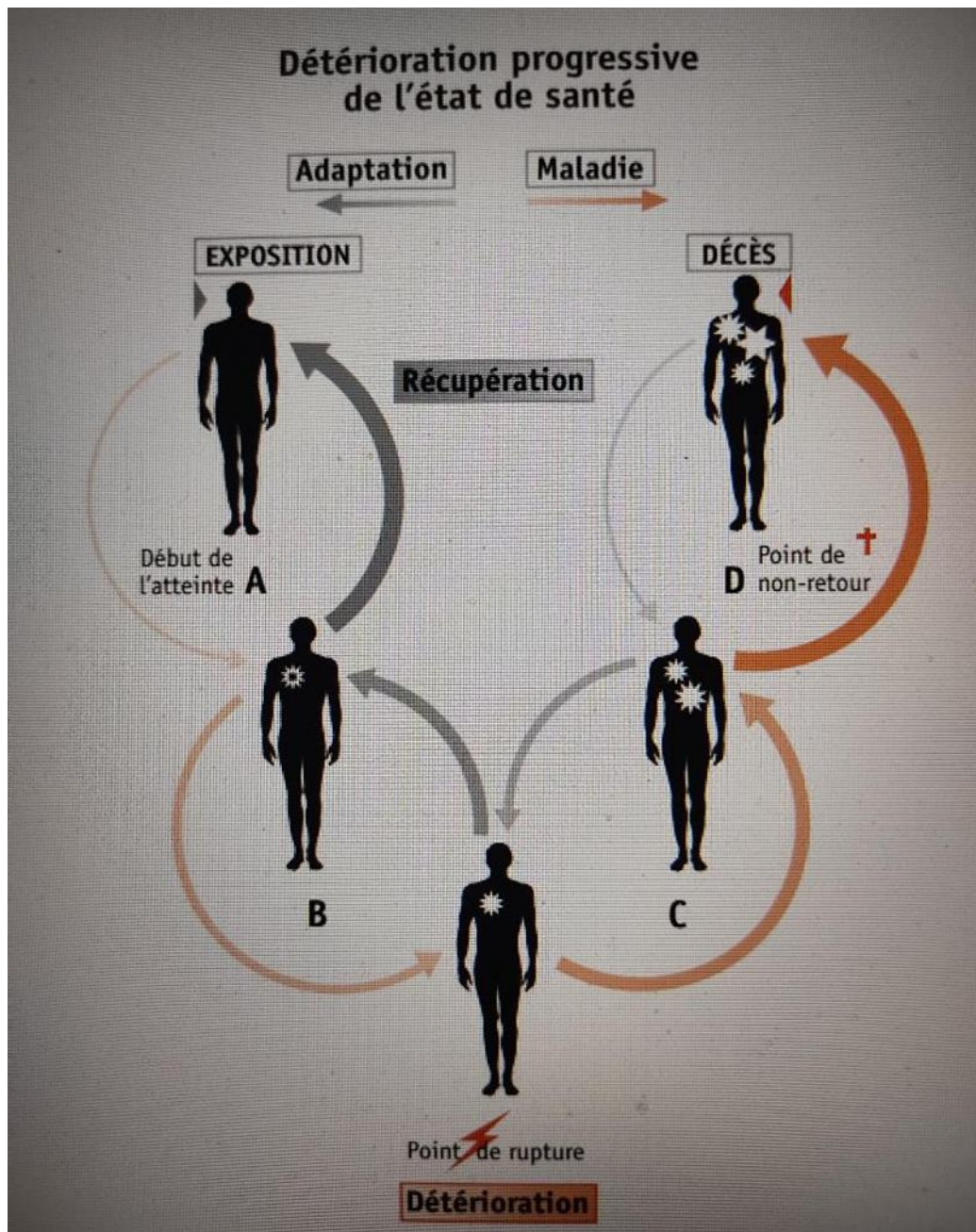


Figure 7. Évolution de la réponse de l'organisme à une agression toxique

2.2.4 Les effets fonctionnels et lésionnels

Tableau 7. Détérioration progressive de l'état de santé

ÉTAPE	TOXICITÉ	RÉVERSIBILITÉ	DESCRIPTION
A	+	++ ++	La réponse s'effectue à l'intérieur des limites du fonctionnement normal de l'organisme.
B	++	++ +	Les mécanismes d'ajustement normaux sont insuffisants et l'organisme doit procéder à des corrections afin de compenser le déséquilibre biologique provoqué par l'agression. Un épuisement progressif des capacités s'installe et la situation évolue vers une rupture de l'efficacité des mécanismes de défense.
C	++ +	++	L'organisme ne parvient pas à compenser le déséquilibre, car ses mécanismes de défense ne peuvent pas suffire à la tâche. Une détérioration biologique peut alors s'installer progressivement.
D	++ ++	+	La détérioration se traduit par l'atteinte, souvent irréversible, d'un ou de plusieurs processus biologiques touchant un ou plusieurs organes. À ce stade, le retour à la normalité est possible, mais il est peu probable. La condition biologique peut s'aggraver jusqu'à un point de non-retour, qui délimite l'évolution vers une issue fatale, conséquence de l'arrêt des fonctions vitales.

1. Il n'existe pas nécessairement de séparation claire entre les étapes, il s'agit plutôt d'un continuum biologique.

2.2.7 La spécificité de l'intoxication

TD3 TOXICOLOGIE**1. LA CLASSIFICATION DES EFFETS TOXIQUES**

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

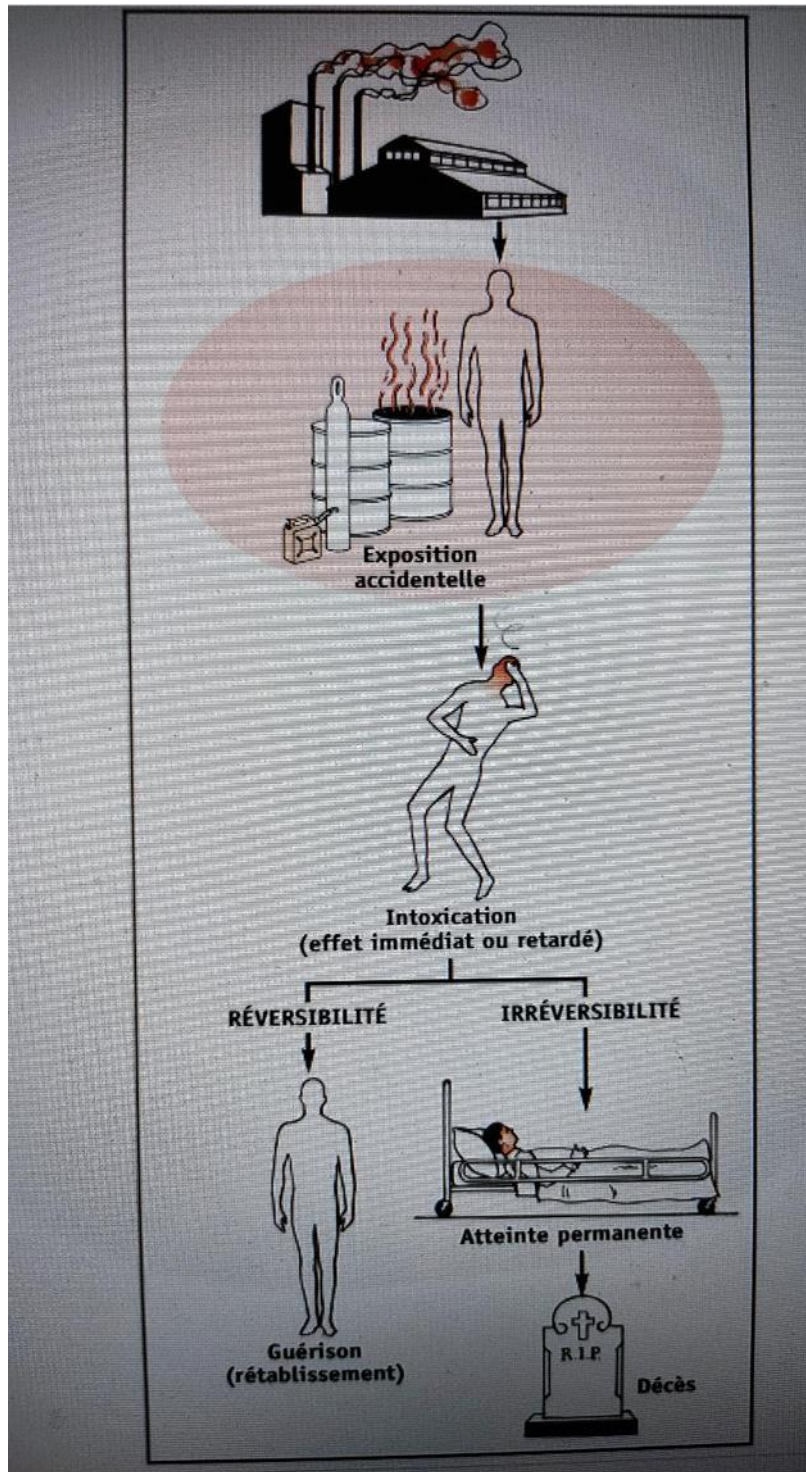


Figure 8. La réversibilité et l'irréversibilité d'une atteinte résultant d'une intoxication

Tableau 8. Classification des produits chimiques**NATURE DE L'EFFET**

Asphyxie :	<ul style="list-style-type: none"> • acétylène • monoxyde de carbone
Cancer :	<ul style="list-style-type: none"> • benzène • chlorure de vinyle
Corrosion :	<ul style="list-style-type: none"> • acide sulfurique • hydroxyde de sodium

TISSU, ORGANE OU SYSTÈME BIOLOGIQUE AFFECTÉ

Rein :	<ul style="list-style-type: none"> • diéthylène glycol • mercure
Sang :	<ul style="list-style-type: none"> • aniline • benzène
Système nerveux :	<ul style="list-style-type: none"> • toluène • xylène

UTILISATION DU PRODUIT

Colorant :	<ul style="list-style-type: none"> • bleu de méthylène • vert malachite
Pesticide :	<ul style="list-style-type: none"> • aldrine • 2,4-D
Solvant :	<ul style="list-style-type: none"> • diéthylène glycol • xylène

FAMILLE CHIMIQUE DU PRODUIT

Acides :	<ul style="list-style-type: none"> • acide acétique • acide sulfurique
Hydrocarbures aliphatiques :	<ul style="list-style-type: none"> • éthane • propane
Hydrocarbures aromatiques :	<ul style="list-style-type: none"> • benzène • xylène

2. QU'EST-CE QUE LA DOSE ET QUELLES SONT SES RELATIONS AVEC LES EFFETS TOXIQUES ?

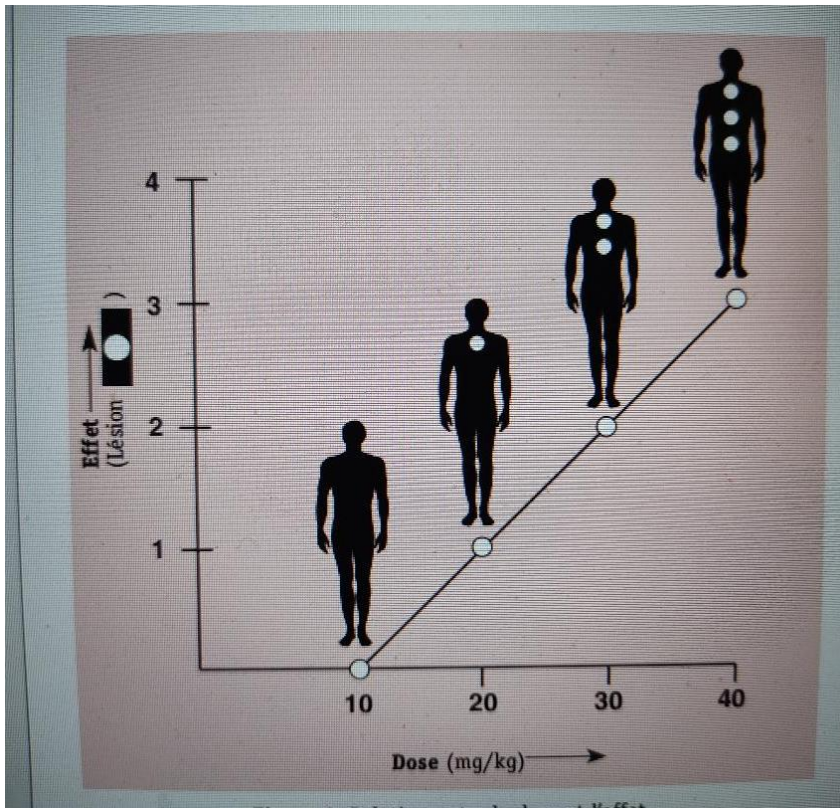


Figure 9. Relation entre la dose et l'effet

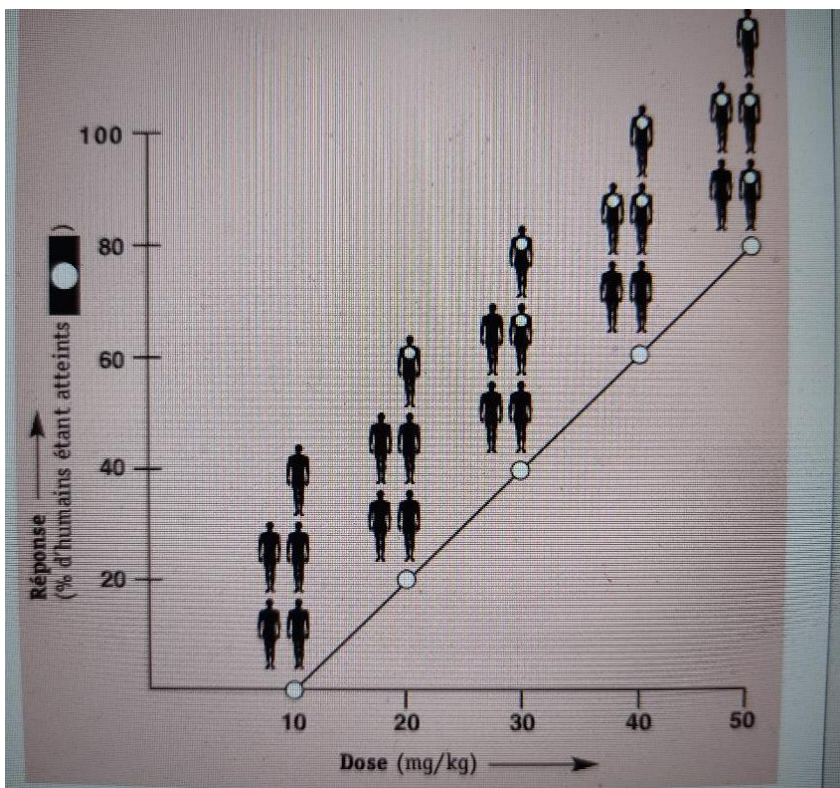
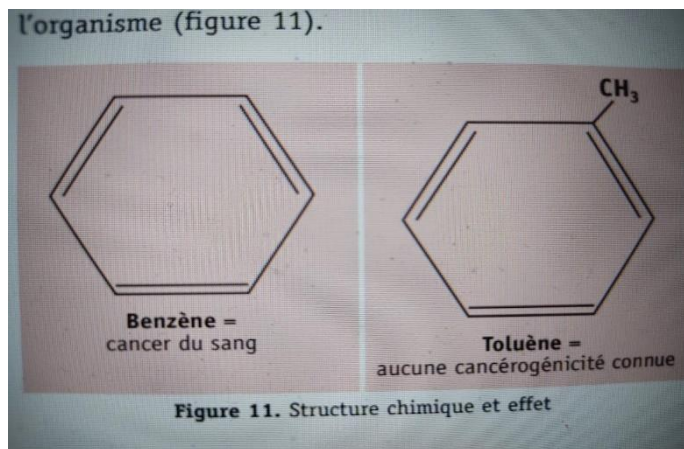


Figure 10. Relation entre la dose et la réponse

3. QUELS FACTEURS PEUVENT INFLUENCER LES EFFETS TOXIQUES ?

3.1 LA TOXICITÉ



3.2 L'INDIVIDU

Deux principales catégories de facteurs contribuent à expliquer la nature et l'intensité des effets toxiques.

Facteurs génétiques :

Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.

Facteurs physiopathologiques :

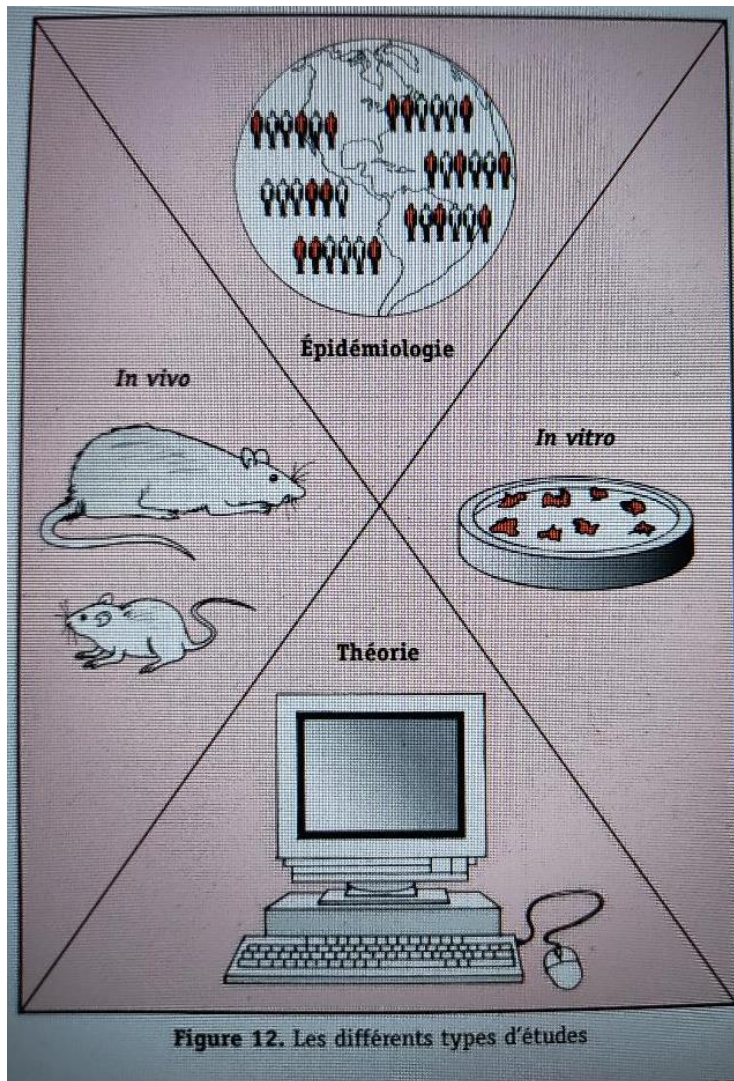
3.3 L'ENVIRONNEMENT

Tableau 9. Interactions possibles entre certains produits chimiques

INTERACTION	MODÈLE		EFFET
Additivité*	Addition	$1 + 2 = 3$	Aucune interaction
Supra additivité	Synergie	$1 + 2 = 5$	Augmentation
	Potentialisation	$0 + 3 = 5$	
Infra additivité	Antagonisme	$0 + 3 = 2$	Diminution
		$-2 + 3 = 1$	

* L'additivité est souvent prise en considération « par défaut » lorsqu'il n'existe pas d'information connue sur l'interaction.

4. COMMENT ÉVALUER UN EFFET TOXIQUE ?



On utilise fréquemment une terminologie pratique mais arbitraire pour désigner les diverses formes d'intoxication selon la fréquence et la durée de l'exposition (tableau 10).

Tableau 10. Les formes d'intoxication

FORME D'INTOXICATION	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION	DURÉE DE L'EXPOSITION
AIGUË	Unique	< 24 heures
SUBAIGUË	Répétée	≤ 1 mois
BCHRONIQUE	Répétée	de 1 à 3 mois
CHRONIQUE	Répétée	> 3 mois

4.1 LA TOXICITÉ AIGUË (À COURT TERME)

Tableau 11. Comparaison entre l'exposition aiguë ou chronique et l'effet aigu ou chronique

		AIGU CHRONIQUE	EFFET
EXPOSITION		<p>Effet à court terme à la suite d'une exposition à court terme (ex. : irritation cutanée causée par le contact avec une solution très diluée d'acide sulfurique)</p>	<p>Effet à long terme à la suite d'une exposition à court terme (ex. : trouble respiratoire persistant à la suite d'une courte inhalation d'une forte concentration de chlore)</p>
		<p>Effet à court terme à la suite d'une exposition à long terme(ex. : sensibilisation cutanée à l'éthylènediamine à la suite d'un contact pendant plusieurs années)</p>	<p>Effet à long terme à la suite d'une exposition à long terme (ex. : cancer du foie, du poumon, du cerveau et du système hématopoïétique causé par l'exposition à des doses élevées de chlorure de vinyle pendant plusieurs années)</p>

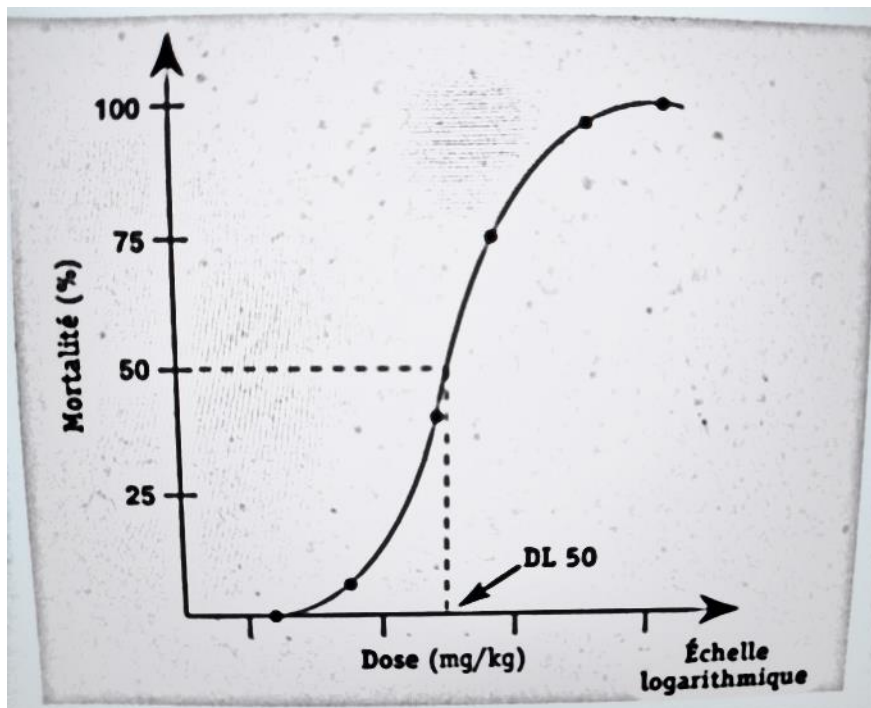


Figure 13. Détermination de la dose létale 50 (DL50)

4.2 LA TOXICITÉ CHRONIQUE (À LONG TERME)

Tableau 12. Influence de facteurs sur la dose létale 50 et concentration létale 50 de trois produits

PRODUIT (UTILISATION)	ESPÈCE ANIMALE	DOSE LÉTHALE (g/kg) ¹		CONCENTRATION LÉTHALE (ppm/4 h) ²
		VOIE ORALE	VOIE CUTANÉE	
Acétone (solvant)	lapin	5,34	20,00	---
	rat	5,80	---	29 853,00
	souris	3,00	---	---
Acroléine (fabrication de polymères)	hamster	---	---	25,40
	lapin	---	0,20	---
	rat	0,046	---	8,30
	souris	0,028	---	---
Méthanol (solvant)	lapin	14,41	15,80	---
	rat	6,20	---	64,00
	souris	7,30	---	---

1. Quantité exprimée en gramme par kilogramme (g/kg).

2. Concentration dans l'air exprimée en partie par million (ppm) pour une période de quatre heures (4 h).

TD 4. TOXICOLOGIE

1. QUELLES SONT LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS TOXIQUES ?

1.1 DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS SELON DIFFÉRENTS TYPES D'EFFETS TOXIQUES

1.1.1 L'irritation et la corrosion

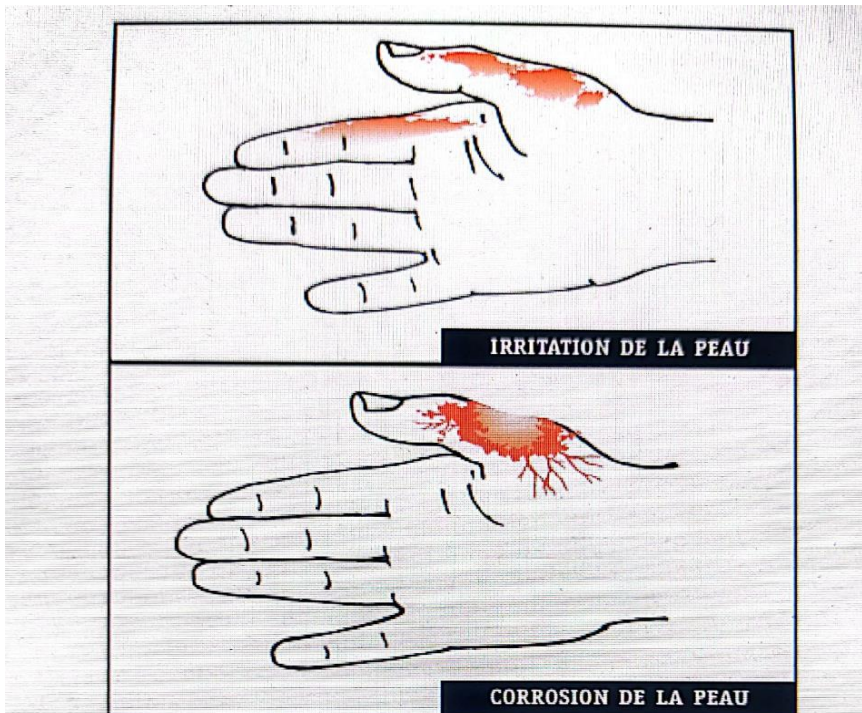


Figure 14. Irritation et corrosion de la peau

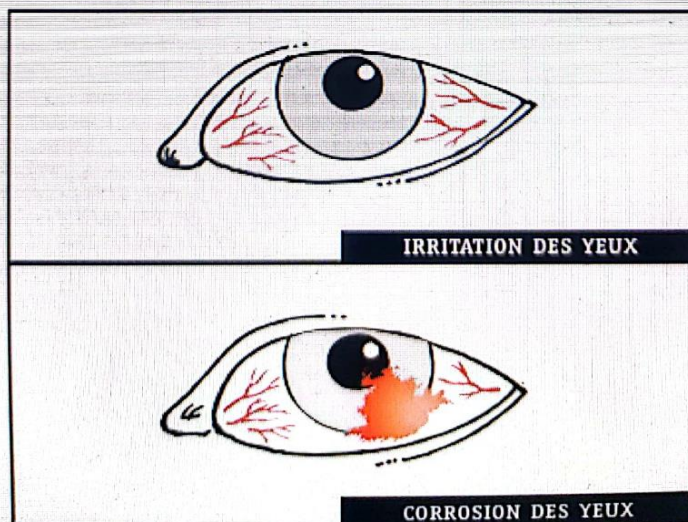


Figure 15. Irritation et corrosion des yeux

1.1.2 La cancérogénicité (effet cancérogène)

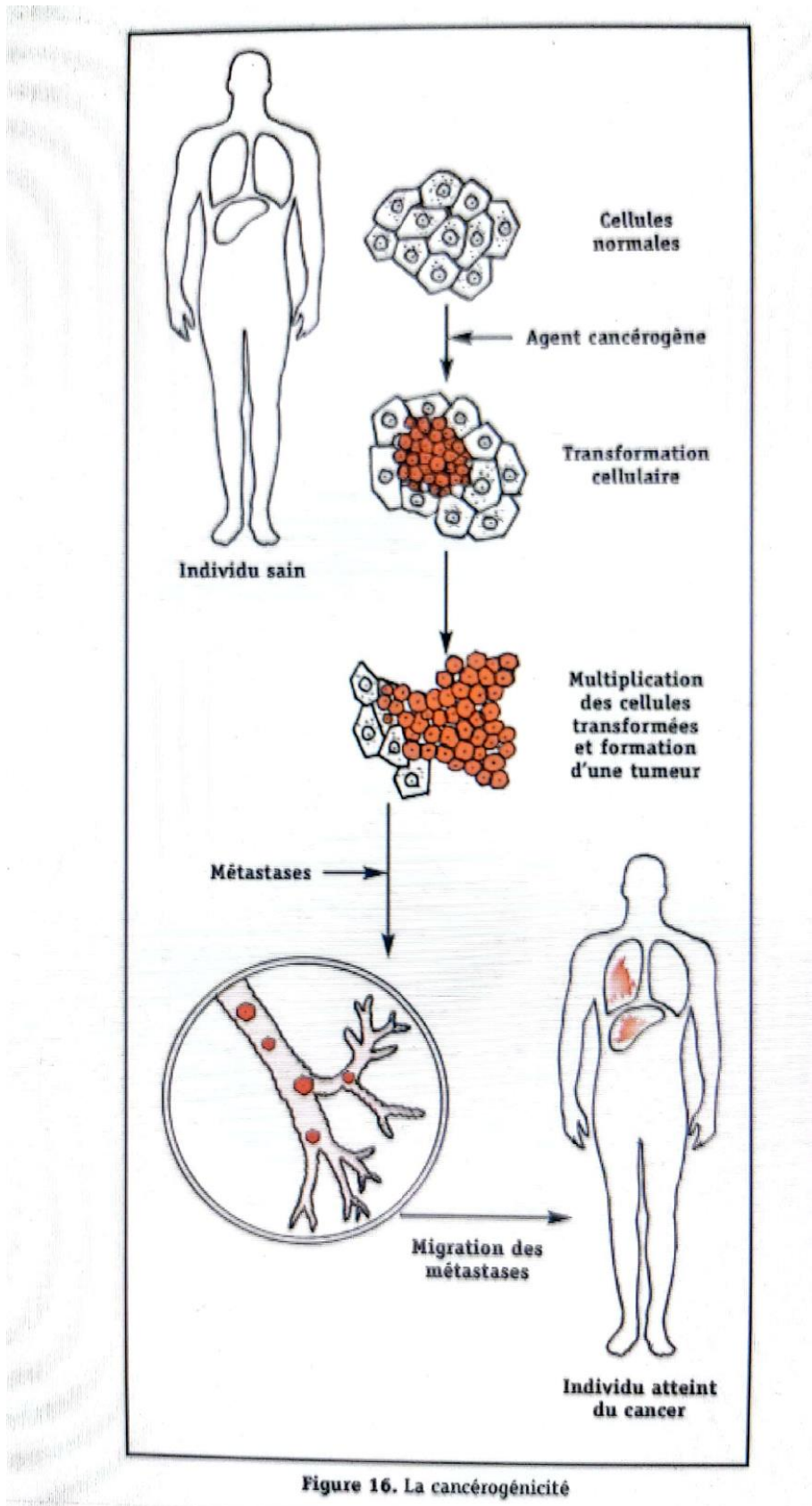


Figure 16. La cancérogénicité

1.1.3 La mutagénicité (effet mutagène)

1.1.4 L'allergie (la sensibilisation)

1.1.5 Les effets sur la reproduction et le développement

1.2 DESCRIPTION DES MANIFESTATIONS PAR SYSTÈMES BIOLOGIQUES ET ORGANES CIBLES

1.2.1 L'hépatotoxicité

1.2.2 La néphrotoxicité

1.2.3 La neurotoxicité

1.2.4 La dermatotoxicité

1.2.5 La toxicité de l'appareil respiratoire

1.2.6 La toxicité cardiovasculaire

2. SOMMES-NOUS EN SÉCURITÉ ?

Références Bibliographiques

- **Boubekri Nassima (2022)**. Cours, document de Toxicologie Alimentaire. Chapitre1. Sécurité alimentaire et Toxicologie, chapitre 2.les intoxications alimentaire, chapitre 3 : les additifs alimentaires, chapitre 4.les méthodes d'études en toxicologie alimentaire.
<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/1-Cours%20s%C3%A9curit%C3%A9%20alimentaire%20et%20%20Toxicologie%20Chapitre%201%20M1%20TOXICOLOGIE%202020-2021%20.pdf>
- **Chéour Foued (2020)**. Toxicologie alimentaire. Cours de Cycle Master Appliqué, filière Contrôle de Qualité. Département de Technologie Alimentaire. INSTITUT SUPÉRIEUR DE BIOLOGIE APPLIQUÉE DE MÉDENINE. p59.
- **Ftaïssa R. (1991)**. Cours de Toxicologie et contamination Alimentaire (TCA) de 3ème année Ingénieur en Industries Agro-Alimentaire de l'INATAA Univ. MC Constantine1.
- **Koiche Malika (sans date)**. cours Toxicologie alimentaire Niveau : 3 ème année Nutrition humaine (Toxicologie alimentaire) Univ chlef FSNV. <https://www.univ-chlef.dz/fsnv/wp-content/uploads/toxicologie-alimentaire-koiche.pdf>
- **Lapointe Gilles (2004)**. Notion de Toxicologie.2^{ème} édition revue et améliorée, Bibliothèque nationale du Québec. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec (CSST).
www.reptox.csst.qc.ca.
- **Leyral Guy. & Vierling Elisabeth (2007)**. Microbiologie et Toxicologie des aliments-Hygiène et sécurité alimentaires. Série Sciences des aliments 4^{ème} édition, Rucil -Malmaison : Doin Editeurs CRDP d'Aquitaine, 290p. (Biosciences et techniques : Sciences des aliments).
- **Moumeni Wissem (2020)** . Toxicologie Alimentaire (Rappels sur la toxicocinétique).pdf 253p. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi de Bordj Bou Arréridj · Département des sciences biologiques (Master 1 Toxicologie).