**Chapitre 5 : Généralités sur la toxicologie alimentaire**

**1. Définitions :**

La toxicologie est la science qui s’occupe des poisons (ou toxiques) qui sont des substances qui produisent une action nocive sur l’organisme vivant. Cette action se manifeste par des troubles d’une ou plusieurs fonctions vitales pouvant conduire à la destruction de celles-ci, voir la mort de l’individu. La DL50 est la dose d’un toxique pour tuer la moitié des sujets d'essai, elle est utilisée pour exprimer le potentiel toxique de n'importe quel produit donné.

**2. Toxico-cinétique**

**2.1. Absorption**

Un composé toxique peut exercer son effet local sur un site (bouche, œsophage, estomac ou intestins) lors de l'exposition initiale, mais pour avoir un effet systémique ou général, il doit être absorbé par la muqueuse gastro-intestinale puis passer dans la circulation sanguine vers tous les organes et les tissus. Comparée à l'absorption gastrique, l'absorption intestinale est importante en raison de la présence de microvillosités, qui fournissent une surface d’exposition extrêmement grande aux toxiques.

Les composés toxiques qui sont des acides faibles traversent facilement la paroi de l'estomac (pH : 2-4). Le pH du contenu de l'intestin grêle est proche du neutre (pH : 6-8), de sorte que les bases faibles sont facilement absorbables.

Les composés toxiques absorbés par le tractus gastro-intestinal passent d'abord à travers le foie, où ils peuvent être largement métabolisés. Ils peuvent par la suite être excrétés ou stockés dans les tissus corporels ou interagir avec d'autres composés du corps et être modifiés.

Un composé toxique absorbé par l'intestin se dirige soit directement vers le système lymphatique ou vers le foie par la veine porte. Le foie métabolise ce toxique en réduisant sa toxicité et sécrète ses métabolites avec la bile vers l'intestin.

La toxicité d'un composé toxique dépend de la dose administrée, mais plutôt à la concentration du composé dans l'organe cible. Une substance toxique peut traverser un certain nombre de barrières (membranes cellulaires) avant d'atteindre une concentration suffisante dans l'organe où elle produit ses effets toxiques caractéristiques.

En général, une substance toxique peut passer à travers une membrane par filtration, par diffusion, par transport actif ou par endocytose.

* Filtration : Les petites molécules liposolubles passent facilement à travers la couche lipidique membranaire. Les plus grosses molécules liposolubles et les petites molécules hydrosolubles passent à travers les membranes cellulaires par filtration à partir des pores aqueux.
* Diffusion passive : Certaines substances liposolubles, dont leur taille dépasse largement la taille moyenne des pores de l'épithélium intestinal, pénètrent par diffusion dans la cellule en se dissolvant dans le matériau de la membrane cellulaire, qui est hautement lipophile.
* Transport actif : nécessite de l'énergie et permet l'absorption du composé toxique (tel que le cobalt) à travers une membrane cellulaire, ce composé forme un complexe avec un support, généralement des protéines de transport, d'un côté de la membrane, le complexe traverse ensuite l'autre côté de la membrane où le composé est libéré, la molécule porteuse retourne ensuite à la surface d'origine pour répéter le cycle de transport.
* Endocytose : c’est un mécanisme de transport au cours duquel la membrane cellulaire enveloppe le toxique pour former une vésicule pénétrant dans la cellule.

**2.2. Distribution**

Après absorption par le tractus gastro-intestinal, le composé toxique est capable de se répartir dans tout le corps à partir de la circulation sanguine. La majorité des toxiques sont transportés soit à l’état libre par dissolution physique dans le plasma soit par liaison physique ou chimique aux éléments du sang, surtout aux érythrocytes, soit par liaison à un ou plusieurs types de protéines plasmatiques.

La liaison des toxiques avec les protéines plasmatiques a une influence importante sur leur distribution. L'albumine sérique est la protéine la plus importante, mais les lipoprotéines du plasma jouent aussi un rôle important parce que de nombreux toxiques sont très lipophiles. Les composés toxiques liposolubles peuvent se dissoudre dans les tissus à forte teneur en matières grasses et peuvent rester fixés pendant un certain temps. Les composés toxiques peuvent donc être distribués dans tous les tissus du corps, ou leur distribution peut être limitée à certains tissus.

**2.3. Métabolisme ou biotransformation**

Le métabolisme le plus important est la détoxification de composés toxiques qui peuvent être convertis en des métabolites inactifs. L'un des principaux résultats de la transformation métabolique est donc la contribution à l'élimination de composés toxiques par excrétion pour éviter leur accumulation dans le corps. Bien que le principal organe impliqué dans la détoxification des composés toxiques soit le foie par l’action de certain nombre d'enzymes, le plus important est le système de cytochrome P-450 monooxygénase, mais de nombreuses autres enzymes peuvent être utilisées.

**2.4. Stockage**

Les composés toxiques sont souvent concentrés dans des tissus spécifiques dans le corps, Certains atteignent la concentration la plus élevée sur leur site d'action (par exemple, le monoxyde de carbone dans l'hémoglobine), alors que d'autres sont concentrés sur des sites autres que le site d'action toxique (par exemple, le plomb est stocké dans l'os, alors que ses principaux sites d’action sont le tissu nerveux et le sang).

Ces composés toxiques stockés sont toujours en équilibre avec les composés libres dans le plasma. Plus ces derniers sont biotransformés ou excrétés hors du corps, plus les composés stockés sont libérés du site de stockage. Les principaux sites de stockage des substances toxiques sont les protéines plasmatiques, le foie et le rein (cadmium), la graisse (DDT, polychlorés), les os (fluorure, plomb).

**2.5. Excrétion**

Plus les composés toxiques sont rapidement éliminés, moins ils sont susceptibles d'exercer un effet négatif.

La principale voie d’excrétion est la voie rénale, les reins sont des organes excréteurs de substances toxiques et autres composés étrangers du sang. Ces substances sont soit solubilisées dans le sang, soit liées aux protéines plasmatiques.

L'excrétion hépatobiliaire est parmi les voies les plus importantes pour l'élimination des composés toxiques (généralement par voie active et parfois par diffusion passive). Les composés toxiques (par exemple les ammoniums quaternaires) sont absorbés par le tractus gastro-intestinal, passent dans le sang pour atteindre le foie qui est également le site principal de la biotransformation des substances toxiques. Ces composés peuvent être métabolisés et conjugués rapidement puis excrétés directement dans la bile.

De nombreux composés toxiques sont excrétés dans les selles, le lait, la sueur ou la salive. Du fait que le lait présente une forte teneur en matières grasses, le lait constitue une voie importante pour l’excrétion des composés lipophiles tels que le DDT.

**3. Classes de substances toxiques**

**3.1. Les métaux**

La plupart des métaux se trouvent dans la nature dans les roches, les mines et le sol. Les niveaux des métaux dans l'eau et l'air, sont généralement faibles et très dispersés, mais ce sont surtout les activités humaines qui augmentent les concentrations de métaux sur un site donné. Pour qu'un métal exerce sa toxicité, il doit traverser la membrane et entrer dans la cellule. Si le métal est liposoluble tel que le méthylmercure, il pénètre facilement dans la membrane. Lorsque ce métal tel que le cadmium qui est lié à des protéines pour former la métallothionéine de cadmium, il est introduit dans la cellule par endocytose. D'autres métaux (par exemple le plomb) peuvent être absorbés par diffusion passive.

Parmi les actions principales des métaux est l'interaction avec les enzymes, entraînant une inhibition enzymatique.

Les métaux toxiques peuvent :

- inhiber la synthèse de l'hème, un composant important de l'hémoglobine (plomb),

- perturber la structure et la fonction d'un certain nombre d'organites comme le réticulum endoplasmique, les mitochondries, les lysosomes, le noyau, etc.

- être cancérogène chez l'homme par l'interaction avec l'ADN (arsenic, chrome, nickel, cadmium),

- être des agents neurotoxiques du système nerveux (méthylmercure, plomb),

- perturber le système neuroendocrinien et hormonal entrainant une dégénérescence testiculaire, une inhibition de la spermatogenèse (cadmium).

**3.1.1. Plomb**

L'utilisation du plomb est répandue et à long terme. Les sources de plomb incluent le plomb des tuyaux et des récipients en céramique vitrifiés. Le plomb ingéré est absorbé plus efficacement à partir du tractus gastro-intestinal des enfants que celui des adultes. Initialement, le plomb est distribué dans le sang, le foie et les reins; après une exposition prolongée, jusqu'à 95% de la charge corporelle de plomb se trouve dans le tissu osseux. Les principales cibles de la toxicité du plomb sont le système hématopoïétique et le système nerveux. Plusieurs enzymes sont impliquées dans la synthèse de l'hème (un composant important de l'hémoglobine) sont sensibles à l'inhibition par le plomb.

**3.1.2. Mercure**

L’intoxication par le mercure est due souvent à la consommation de graines traitées avec des fongicides au mercure ou à la consommation de poissons et de crustacés contaminés par le méthylmercure. Le mercure inorganique peut être transformé en mercure organique par l'action de bactéries sulfatées pour produire du méthylmercure qui est une forme hautement toxique facilement absorbée à travers les membranes.

Le mercure organique affecte principalement le système nerveux, le cerveau fœtal étant plus sensible aux effets toxiques du mercure que les adultes.

**3.1.3. Cadmium**

Le cadmium est libéré près des mines. Industriellement, le cadmium est utilisé comme pigment dans les peintures et les plastiques, et dans la fabrication d'alliages et des batteries. L'exposition environnementale au cadmium provient principalement de la contamination des eaux souterraines par diffusion à partir des industries, ainsi de l'utilisation d’engrais provenant de boues d'épuration pour les cultures des céréales, des légumes-feuilles qui constituent généralement la principale source de cadmium dans les aliments. Après ingestion, le cadmium inhibe la fonction lysosomale entraînant une lésion cellulaire, les principaux effets sont des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.

.

**3.1.4. Chrome**

Le chrome est utilisé dans la fabrication de l'acier inoxydable, divers alliages et pigments. La principale source de l'exposition humaine est professionnelle.

Le chrome est un cancérogène humain connu et induit des cancers du poumon chez les travailleurs exposés.

**3.1.5. Arsenic**

Environ 80% des composés d'arsenic sont utilisés dans les pesticides. D'autres utilisations incluent la verrerie, les peintures et les pigments.

Les micro-organismes de l'environnement transforment l'arsenic en diméthylarsénate qui peut s'accumuler dans les poissons et les crustacés, fournissant une source d'exposition humaine. L'arsenic peut également être présent comme contaminant dans l'eau des puits. L'arsenic est liposoluble et peut être absorbé par ingestion, Après intoxication aiguë, des symptômes gastro-intestinaux sévères se produisent dans les 30 minutes à 2 heures. L'exposition chronique entraîne des symptômes non spécifiques tels que la diarrhée, la douleur abdominale, l'hyperpigmentation et l'hyperkératose. Les complications tardives incluent la gangrène des extrémités, l'anémie et le cancer de la peau, des poumons et du tissu nasal.

**3.2. Les pesticides**

Les principales classes de pesticides utilisés aujourd'hui sont les insecticides, les herbicides, les fongicides et les rodenticides.

**3.2.1. Insecticides organochlorés**

A titre d’exemple, le DDT, le cyclodiène et la dieldrine, en raison de leur solubilité élevée dans les lipides, se concentrent dans les viandes et produits laitiers. Ce sont des agents neurotoxiques et provoquent des effets aigus en interférant avec la transmission des impulsions nerveuses (convulsion).

**3.2.2. Insecticides organophosphorés**

Les pesticides organophosphorés sont parmi les pesticides les plus largement utilisés pour la lutte contre les insectes.

Le chlorpyrifos et le parathion sont devenu des insecticides les plus vendus au monde et à des usages agricoles et urbains en raison de leurs larges d'activités insecticides. Cependant, leur toxicité élevée pour les mammifères a conduit au développement de composés moins dangereux : le malathion qui présente une faible toxicité pour les mammifères car les mammifères possèdent certaines enzymes, les carboxylestérases qui détoxifient le composé. Les organophosphorés sont toxiques en raison de leur inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase (troubles nerveux comme la paralysie bilatérale des muscles distal (membres inférieurs) qui survient de 7 à 10 jours après l'ingestion. Les symptômes de l'empoisonnement sont en général : l’hyperlacrimation, la hyper-salivation, le myosis, les convulsions et parfois la mort.

**3.2.3. Insecticides au carbamate**

L'un des insecticides à base de carbamate les plus utilisés est le carbaryl qui est largement utilisé dans l'agriculture. Comme les insecticides organophosphorés, le mode d'action des carbamates est l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

**3.2.4. Insecticides botaniques**

Des extraits de plantes ont été utilisés pendant des siècles pour lutter contre les insectes. La nicotine est un alcaloïde qui se trouve dans un certain nombre de plantes et qui a été utilisée pour la première fois comme insecticide en 1763. La nicotine est très toxique par voie orale. Dans les cas d'intoxication grave, la mort résulte d'une insuffisance respiratoire due à la paralysie des muscles respiratoires.

**3.2.5. Herbicides**

Les herbicides contrôlent les mauvaises herbes et constituent la classe de pesticides la plus utilisée. Des chlorophénoxy et leurs sels sont largement répandus comme herbicides. Les doses sous-létales causent la faiblesse non spécifique de muscle. Des doses plus élevées mènent progressivement à la rigidité des membres, de l'ataxie, de la paralysie, et du coma. Ils se sont avérés tératogènes dans beaucoup d'espèces animales.

**3.2.6. Fongicides**

Les fongicides contrôlent la croissance des champignons qui causent des pertes de récoltes.

A titre d’exemple les dithiocarbamates qui sont des fongicides efficaces utilisés sur une variété de cultures, y compris les raisins, betteraves à sucre, etc. Bien qu'ils soient relativement non toxiques, ils sont cancérogènes.

**3.2.7. Rodenticides**

Ils sont utilisés pour contrôler les rongeurs qui causent des pertes dans les céréales et dans d’autres lieux de stockage des aliments et transportent des bactéries et d'autres organismes aux aliments. La warfarine qui est un anticoagulant, mais un toxique puissant est parmi les rodenticides les plus utilisés. Les empoisonnements humains résultent habituellement de l'ingestion accidentelle ou suicidaire des composés.

**3.3. Additifs alimentaires**

Les additifs alimentaires sont ajoutés à l’aliment en tant que conservateurs à propriétés antibactériennes, antifongiques ou antioxydantes; pour modifier les caractéristiques physiques, le goût la couleur, l'odeur, etc. Les additifs alimentaires doivent être sûrs et sans toxicité chronique, mais en général les tests de toxicité sont relativement peu sophistiqués, et certains additifs ont été par la suite démontrés être toxiques.

**3.4. Toxines**

Une toxine est un composé toxique qui est produit par un organisme vivant (animaux, plantes, insectes ou microorganismes), toute toxine est un composé toxique, mais tout composé toxique n’est pas une toxine. Les toxines sont généralement des métabolites produites en tant que mécanismes de défense dans le but de repousser ou de tuer des prédateurs ou des agents pathogènes.

**3.4.1. Toxines microbiennes**

Ce sont des substances toxiques produites par des microorganismes telles que la toxine tétanique (*Clostridium tetani*), la toxine botulinique et la toxine diphtérique (*Corynebacterium diphtheriae*). Ce sont aussi des protéines ou des mucoprotéines et peuvent avoir de diverses propriétés enzymatiques. Les toxines bactériennes peuvent être extrêmement toxiques pour les mammifères et peuvent affecter divers systèmes, y compris le système nerveux et le système cardiovasculaire.

**3.4.2. Mycotoxines**

Les mycotoxines les plus intéressantes sont celles qui se trouvent dans la nourriture humaine ou dans l'alimentation des animaux domestiques. Ils comprennent les alcaloïdes de l'ergot produits par *Claviceps* spp. dans le seigle, les aflatoxines et les composés apparentés produits par *Aspergillus* spp. (surtout *A. flavus*) dans les grains du maïs, des arachides, etc., et les tricothécènes produits par plusieurs genres de champignons principalement *Fusarium* spp et *Tricoderma* dans le blé, l’orge, le maïs, etc.

Les alcaloïdes de l'ergot sont connus pour affecter le système nerveux et le système circulatoire (vasoconstriction et gangrène). Les aflatoxines sont activées enzymatiquement pour exercer son effet cancérogène. Les tricothécènes sont fréquemment très toxiques entrainant chez les mammifères la diarrhée, l'anorexie et l'ataxie.

**3.4.3. Toxines des algues**

Les toxines des algues (toxine algales) sont dérivées de nombreuses espèces de cyanobactéries (bactéries bleu-vert), de dinoflagellés (microorganismes aquatiques) et de diatomées (microalgues unicellulaires). Les toxines produites par ces organismes marins et d'eau douce s'accumulent souvent dans les poissons et les mollusques, causant des intoxications humaines et animales. Les toxines des algues sont généralement stables à la chaleur et ne sont donc pas altérées par les méthodes de cuisson, ce qui augmente la probabilité de toxicité humaine.