



Université Ziane Achour de Djelfa
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Licence Technologie Agro-Alimentaire et Contrôle de Qualité

Toxicologie Alimentaire

(Partie 1)

Dr. REBHI Abdelghani El Mahdaoui

Février-2020

Introduction générale

Chapitre 1 : Notions de toxicologie

1. Définitions.
2. Modes de pénétration des substances toxiques.
3. Différentes phases d'action d'une substance toxique.
4. Interprétations biochimiques des différentes phases.

Chapitre 2 : Manifestation et évaluation de la toxicité

1. Différents types de toxicité.
2. Facteurs extrinsèques.
3. Evaluation de la toxicité.
4. Additifs alimentaires.

Chapitre 3 : Modulation des actions toxiques

1. Introduction de groupements restrictifs.
2. Phénomène de bioactivation et inactivation (Etude du cas des insecticides).
3. Modèle compartimental et interactions hydrophobes.
4. Action dans le foie (activation bioinactivation par les systèmes enzymatiques).
5. Excrétion.
6. Affinité particulière (accumulation tissu adipeux, tissus osseux).
7. Conclusion.

Chapitre 4 : Etudes de cas particuliers

Chapitre 1

Notions de toxicologie

Introduction générale

- **La toxicologie est la science des poisons.** C'est l'étude des substances toxiques sur les organismes vivants.

- C'est l'étude des substances «**Xénobiotiques**» capables d'exercer des effets délétères sur les organismes vivants et leur environnement.

- **Une substance est dite toxique** lorsque, après sa pénétration dans l'organisme, perturbe son fonctionnement normal.

Les toxiques ...

- 1- Médicaments**
- 2- Drogues et stupéfiants**
- 3- Hydrocarbures Aliphatiques (acycliques, polycycliques, halogénés)**
- 4- Métaux**
- 5- Matières plastiques**
- 6- Toxiques alimentaires (pesticides, Mycotoxines, Additifs)**
- 7- Composés aromatiques aminés et nitrés**
- 8- Composés gazeux**
- 9- Perturbateurs endocriniens**

Chapitre 1 : Notions de toxicologie

- 1. Définitions.**
- 2. Modes de pénétration des substances toxiques.**
- 3. Différentes phases d'action d'une substance toxique.**
- 4. Interprétations biochimiques des différentes phases.**

Chapitre 1 : Définitions

Qu'est ce qu'un poison (ou un toxique) ?

- Un poison ou toxique est une substance capable de perturber le fonctionnement d'un organisme vivant.

- Il peut être de source naturelle (poussières, pollen) ou artificielle (urée, formaldéhyde), ou de nature chimique (Acétone) ou biologique (Aflatoxine, Anthrax).

- Ils se trouvent partout dans l'air que nous respirons, dans nos aliments, nos médicaments, nos cosmétiques, etc.. Et nous y sommes fréquemment exposés dans nos loisirs, dans notre milieu de travail, etc..

Chapitre 1 : Définitions

Comment peut on être exposé à un toxique ?

- L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste. Dans ce cas, le produit peut agir au point de contact (effet local) ou pénétrer dans l'organisme (effet systémique).

- Certains produits agissent pendant leur contact avec la surface exposée (la peau et les yeux), par exemple les acides qui causent des brûlures chimiques graves.

Chapitre 1 : Définitions

Comment peut on être exposé à un toxique ?

- D'autres doivent pénétrer dans l'organisme pour provoquer des effets nuisibles.

- Les principales façons de les absorber sont l'inhalation (voie respiratoire), l'absorption par la peau (voie cutanée) et l'ingestion (voie digestive).

Chapitre 1 : Définitions

Comment peut on être exposé à un toxique ?

Les effets toxicologiques d'un xénobiotique donné ne sont produits qu'une fois le toxique ou ses métabolites atteignent le site d'action approprié dans l'organisme à une concentration et à des durées suffisantes pour produire l'effet indésiré.

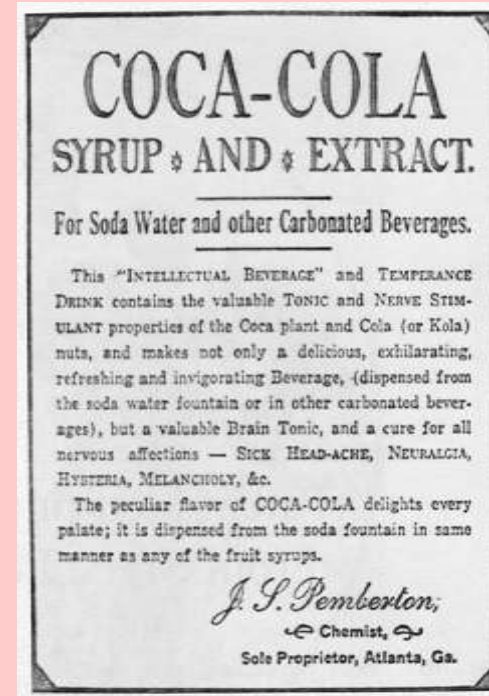


Chapitre 1 : Définitions

Comment peut on être exposé à un toxique ?

Plusieurs sources d'exposition

- Environnementale
- Professionnelle
- Thérapeutique
- Alimentaire
- Accidentelle
- Délibérée



Introduction générale

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

Une exposition aiguë est une exposition de courte durée.

Une exposition chronique est une exposition de longue durée.

Chapitre 1 : Définitions

Comment peut on être exposé à un toxique ?

La Durée et la fréquence d'exposition

- Exposition aiguë : < 24 h, dose unique
- Exposition subaiguë : < 1 mois, doses répétées
- Exposition subchronique : 1- 3 mois, doses répétées
- Exposition chronique : > 3 mois, doses répétées

Chapitre 1 : Définitions

Comment peut on être exposé à un toxique ?

1- **Etre exposé à une substance** ne signifie pas que celle-ci va pénétrer dans l'organisme et y exercer un effet.

2- L'absorption d'un xénobiotique peut conduire à divers effets biologiques qui peuvent s'avérer :

- Soit **bénéfiques pour la santé** (traitement d'une maladie par administration d'un médicament),
- Soit **néfastes** (atteinte pulmonaire après inhalation d'un gaz corrosif).

3- La notion d'effet toxique implique des conséquences dommageables pour l'organisme.

Chapitre 1 : Définitions

Comment peut on être exposé à un toxique ?

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.

Chapitre 1 : Définitions

La dose

Définition :

- Taux du toxique qui rentre dans l'organisme
- Exprimée en (mg) du produit toxique par (kg) du poids corporel

La dose dépend de :

- La concentration dans l'environnement
- Propriétés du toxique (taille, structure, solubilité, ...)
- La fréquence d'exposition
- La durée d'exposition
- La voie d'exposition

Chapitre 1 : Définitions

La dose

C'est la dose qui fait le poison

The Dose Makes the Poison

Des substances chimiques apparemment non toxiques peuvent être très toxiques à des doses élevées

Des substances très toxiques peuvent sauver des vies quand ils sont utilisés aux doses appropriées : Des poisons peuvent être des remèdes quand ils sont utilisés à des doses suffisamment faibles

Chapitre 1 : Définitions

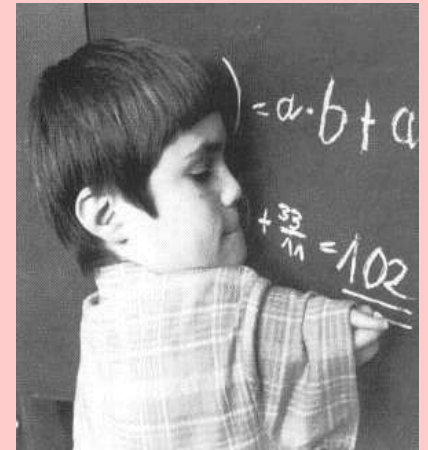
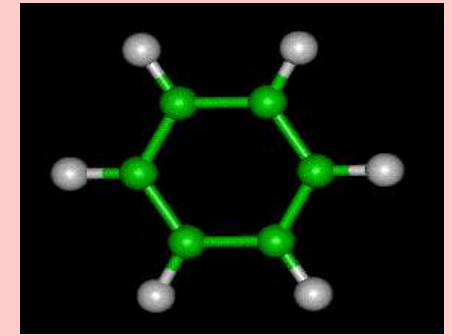
La réponse à l'effet toxique

- *C'est la réponse de l'organisme à l'exposition à un agent toxique*
- *Changement par rapport à l'état normal*
- *Le degré et le spectre des réponses dépendent des doses administrées et de l'organisme lui même*
- *Elles résultent d'interactions biochimiques entre la molécule toxique et des structures de l'organisme*
- *La réponse (symptômes) peuvent être à l'échelle moléculaire cellulaire, de l'organe ou de l'organisme entier*

Chapitre 1 : Définitions

Exemples d'effets toxiques

- **Mort** : ex. Arsenic, Cyanide
- **Mutagenèse** : ex. lumière UV
- **Carcinogénèse** : ex. benzène, tabac
- **Tératogénèse** : ex. Thalidomide



Chapitre 1 : Définitions

Spectre des effets indésirables

- *Réactions allergiques*
- *Réactions idiosyncratiques*
- *Réactions immédiates versus retardées*
- *Réactions réversibles versus irréversibles*
- *Réactions locales versus systémiques*

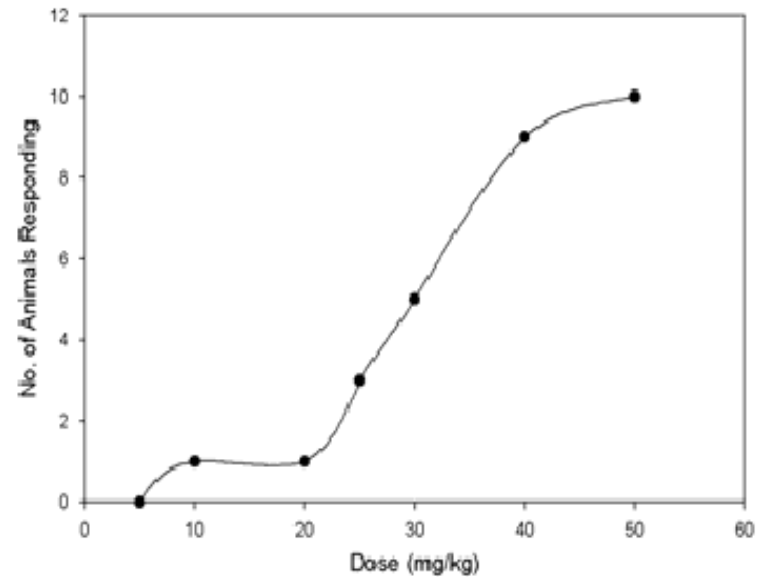
1.1. Définitions

Relations Dose-Effet, Dose-Réponse

→ La relation dose-réponse désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique.

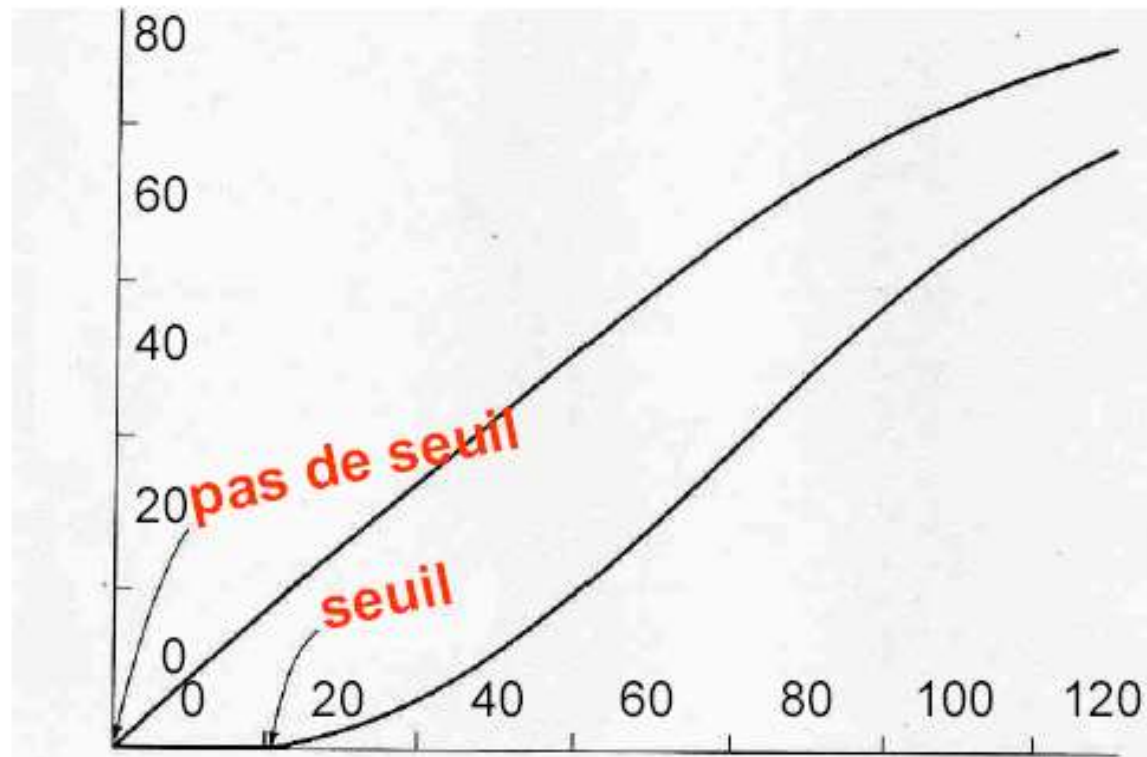
Exemple de Relation Dose-Réponse

Dose (mg/kg)	No. of animals responding
5	0
10	1
20	1
25	3
30	5
40	9
50	10



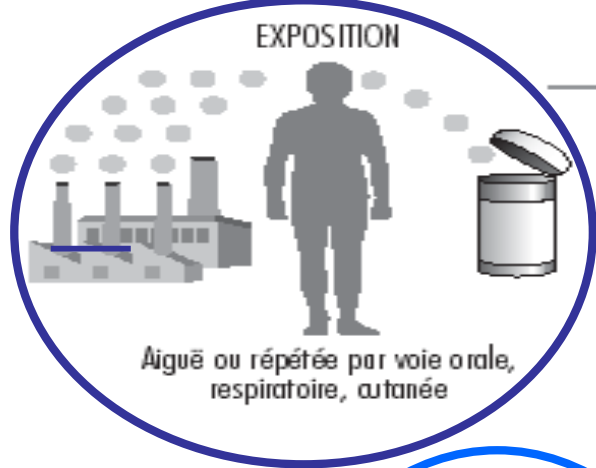
Relation dose effet (dose réponse)

Effet, réponse (% du max)



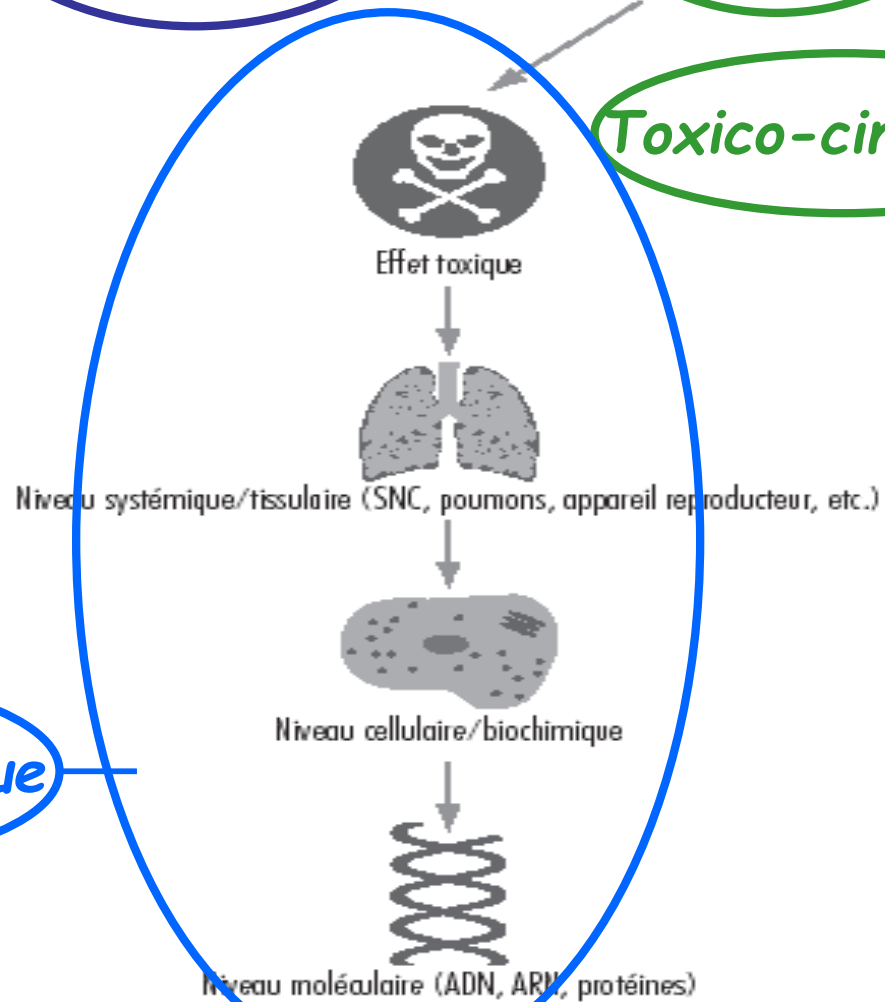
Dose (unité arbitraire)

Exposition



Toxico-cinétique

Étapes ...



Toxico-dynamique

1.1. Définitions

Toxicodynamie



Action
du toxique sur
l'organisme

Toxicocinétique



Action
de l'organisme sur
le toxique

1.1. Définitions

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

La **toxicocinétique** est 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.

1.1. Définitions

3

La tolérance : C'est le phénomène qui se produit lorsque des expositions répétées entraînent une réponse inférieure à celle que l'on observe sans prétraitement.

4

Un danger : représente une toxicité potentielle pouvant survenir dans un cadre ou une situation déterminés.

5

Un risque : C'est la probabilité d'apparition d'un effet nocif spécifique. Exprimé souvent en % de cas dans une population donnée pour une durée déterminée.

Une évaluation du risque peut être faite à partir de cas réels ou par projection de cas futurs, basée sur des extrapolations.

1.1. Définitions

6

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

7

L'organe cible : C'est l'organe principal ou l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition. Un même produit chimique pénétrant dans l'organisme peut atteindre des organes cibles différents selon la voie, la dose, le sexe et l'espèce. Une interaction entre produits chimiques, ou entre produits chimiques et d'autres facteurs, peut également affecter différents organes cibles.

1.1. Définitions

- Les études de toxicologie sont indispensables pour l'évaluation du risque alimentaire.
- Ces évaluations doivent permettre de déterminer la probabilité pour que le consommateur ne coure aucun danger en absorbant un aliment ; c'est ce qu'on appelle le **risque sanitaire**.
- Il faut identifier le danger potentiel, puis le caractériser.

1.1. Définitions

La toxicologie fait appel à une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine :

1- L'agriculture.

2- L'alimentation.

3- L'industrie pharmaceutique.

4- L'environnement.

5- Les milieux de travail, etc..

1.1. Définitions

- Toxique ou poison :

Toxique vient du grec « Toxicon = flèche » puis prend la signification de flèche empoisonnée.

Poison = substance qui tue. Un toxique peut guérir ou tuer. Exemple : médicament, morphine, curare.

- Toxicité et risque toxique :

La toxicité est la capacité inhérente à une substance de produire un effet délétère sur l'organisme. C'est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme.

Le risque toxique est la probabilité avec laquelle un effet toxique surviendra suivant les conditions d'emploi d'une substance déterminée. Il s'agit donc d'un empoisonnement suite à l'absorption et l'accumulation d'une substance avec les effets cliniques qui en résultent.

Le terme **xénobiotique** désigne une «substance étrangère» = extérieure à l'organisme. Les xénobiotiques comprennent : les médicaments, les produits chimiques industriels, les poisons naturels et les polluants environnementaux.

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

Un risque est la probabilité d'apparition d'un effet nocif spécifique. Il est souvent exprimé en pourcentage de cas dans une population donnée pour une durée déterminée.

1.1. Définitions

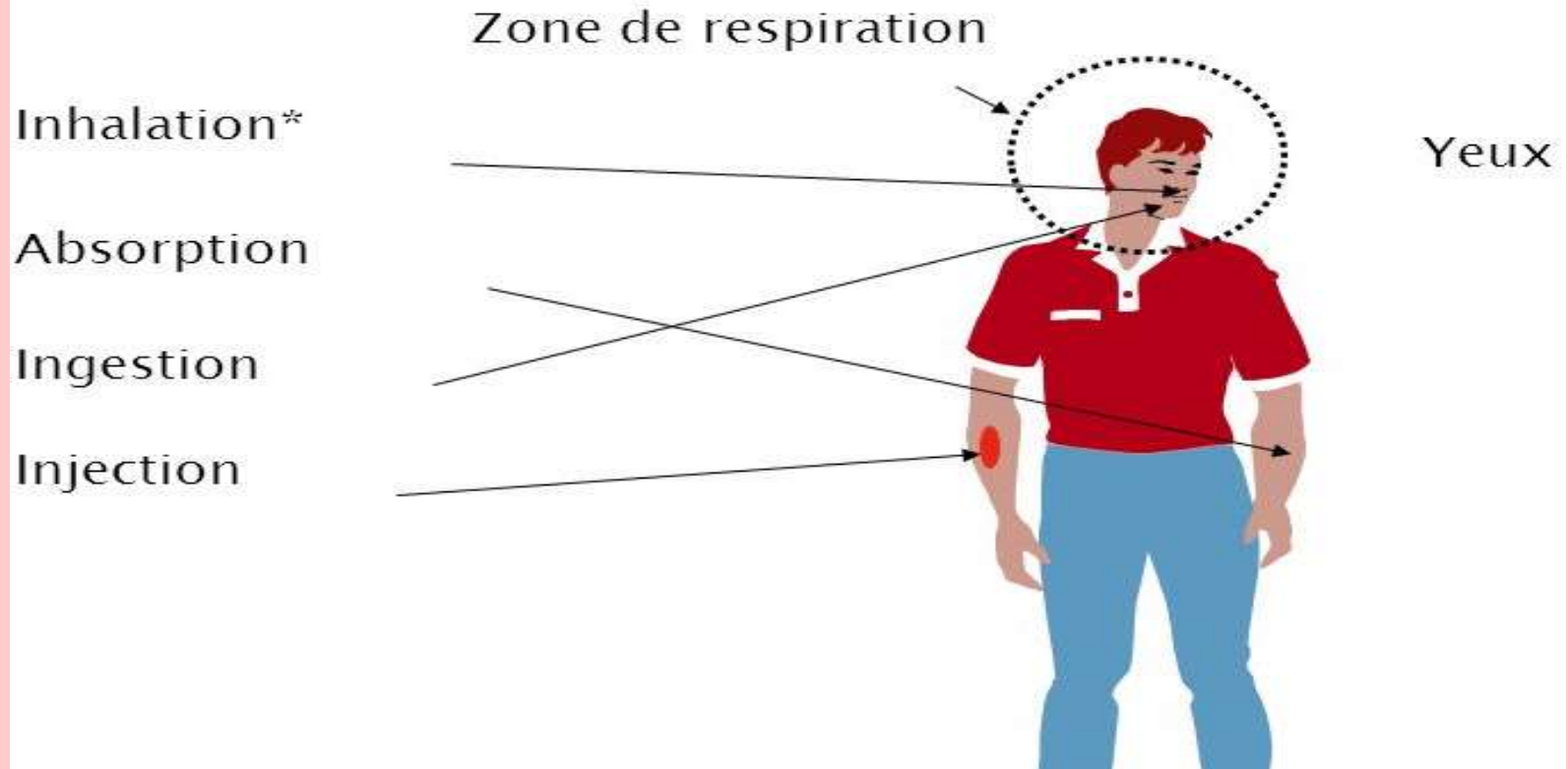
- **Un xénobiotique** qui a pénétré dans l'organisme peut agir sur celui-ci ; les résultats de cette action sont appelés : **Les effets**.
- L'étude du mécanisme d'action de ces effets est : **La toxicodynamie**.
- Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit ; c'est ce qu'on appelle : **Les biotransformations**. C'est un processus qui mène à la transformation métabolique de composés étrangers (xénobiotiques) dans l'organisme. Ce processus est souvent appelé métabolisme des xénobiotiques.
- L'étude des biotransformations fait partie de : **La toxicocinétique**.
- **L'absorption** est l'incorporation d'une substance par l'organisme. Ce terme comprend habituellement non seulement le passage à travers la barrière tissulaire, mais aussi le transport ultérieur vers la circulation sanguine.
- **L'excrétion** est l'élimination de l'organisme d'une substance et de ses produits de biotransformation.
- **Excrétion dans l'urine et la bile**. Les reins sont les organes excréteurs les plus importants. Certaines substances, en particulier les acides de poids moléculaire élevé, sont excrétées par la bile.

1.1. Définitions

- **Les effets systémiques** sont les effets toxiques observés dans des tissus éloignés de la voie d'absorption.
- **L'organe cible** est l'organe principal ou l'organe le plus sensible atteint lors d'une exposition. Un même produit chimique pénétrant dans l'organisme peut atteindre des organes cibles différents selon la voie, la dose, le sexe et l'espèce.
- **Les effets aigus** sont des effets survenant rapidement (en général en moins de vingt-quatre heures) après une exposition limitée ; ils peuvent être réversibles ou irréversibles.
- **Les effets chroniques** surviennent après une exposition prolongée (mois, années, décennies) ou persistent une fois que l'exposition a cessé.
- **Une exposition aiguë** est une exposition de courte durée, tandis qu'une *exposition chronique* est une exposition de longue durée (parfois toute la vie).

1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Voies d'exposition



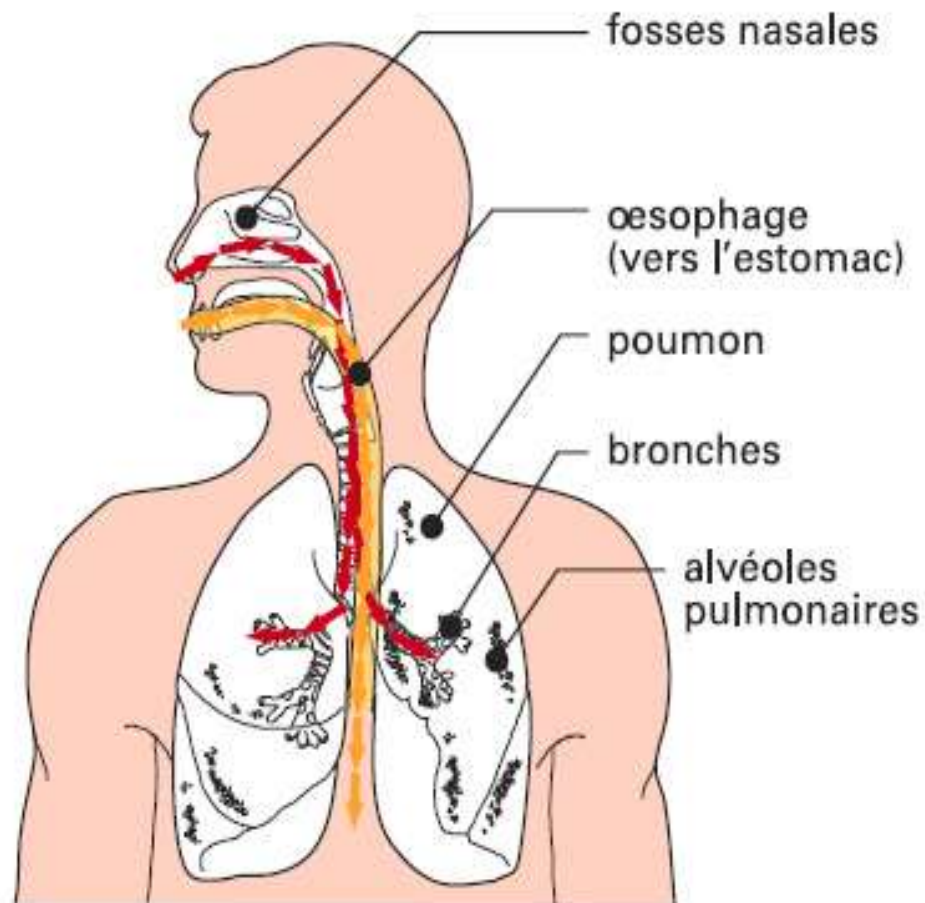
1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Voies d'exposition

Inhalation
Gaz, vapeurs,
poussières et aérosols

Ingestion
poussières et liquides

**Absorption
par la peau**
poussières et liquides

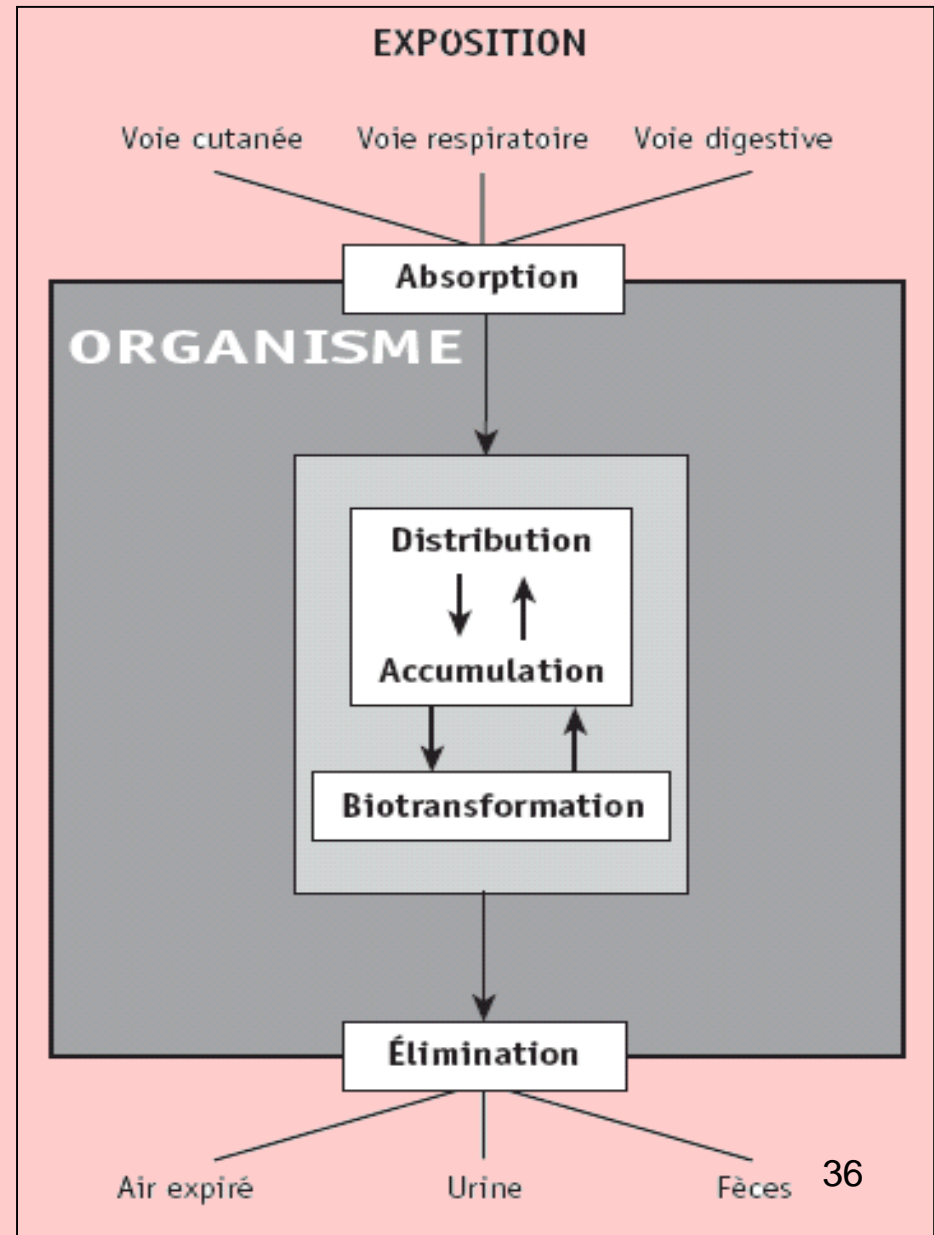


1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Voies d'exposition

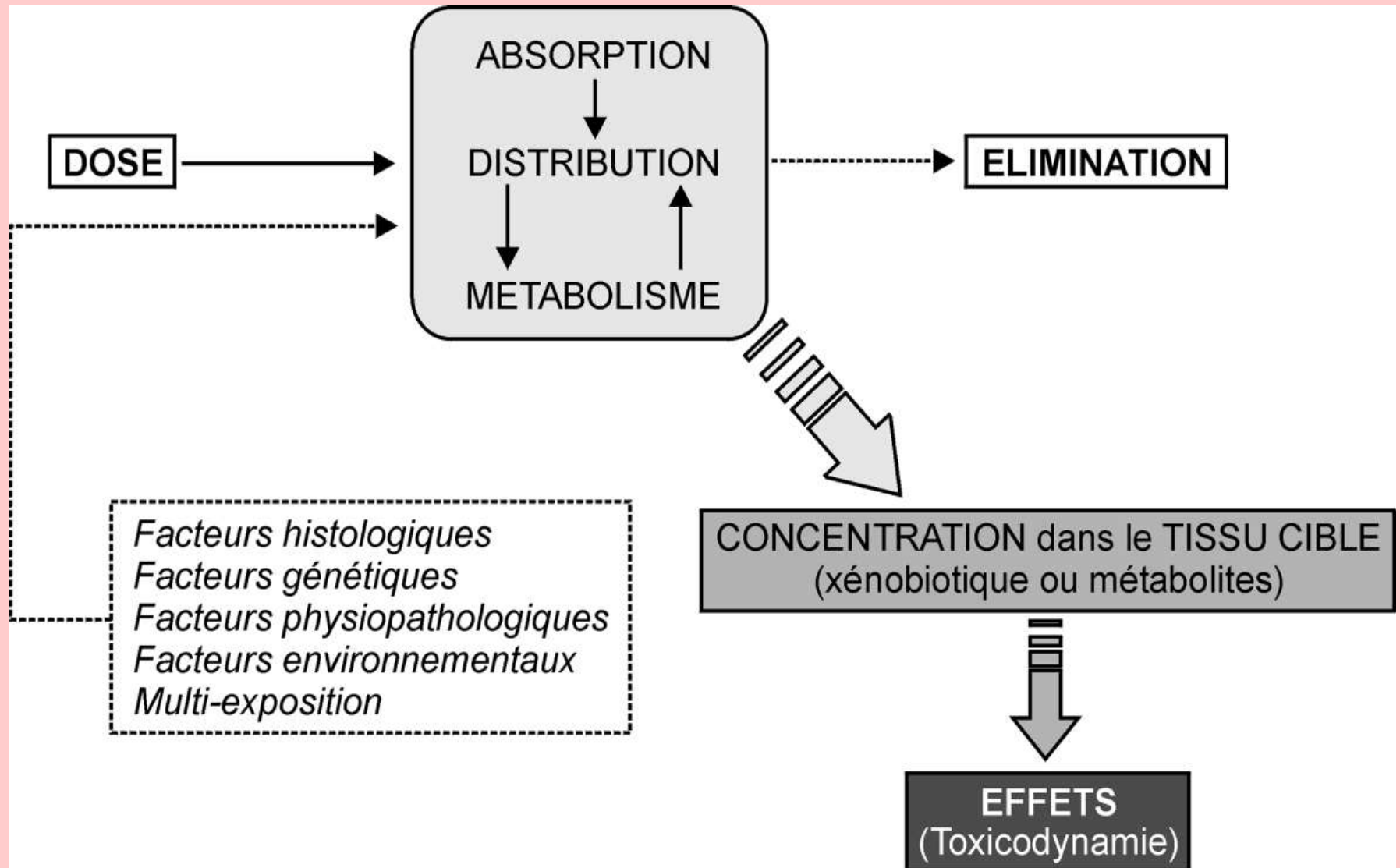
Du point de vu du toxicologue, le parcours d'un xénobiotique dans l'organisme se fait selon quatre étapes majeures.

1. L'absorption: le passage du milieu extérieur vers le milieu intérieur.
2. La distribution et l'accumulation du composé dans les différents compartiments de l'organisme, (des organes ou des tissus cibles, et des sites de biotransformation de la substance absorbée).
3. L'élimination: consiste à rejeter dans le milieu extérieur le xénobiotique absorbé.



1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Voies d'exposition



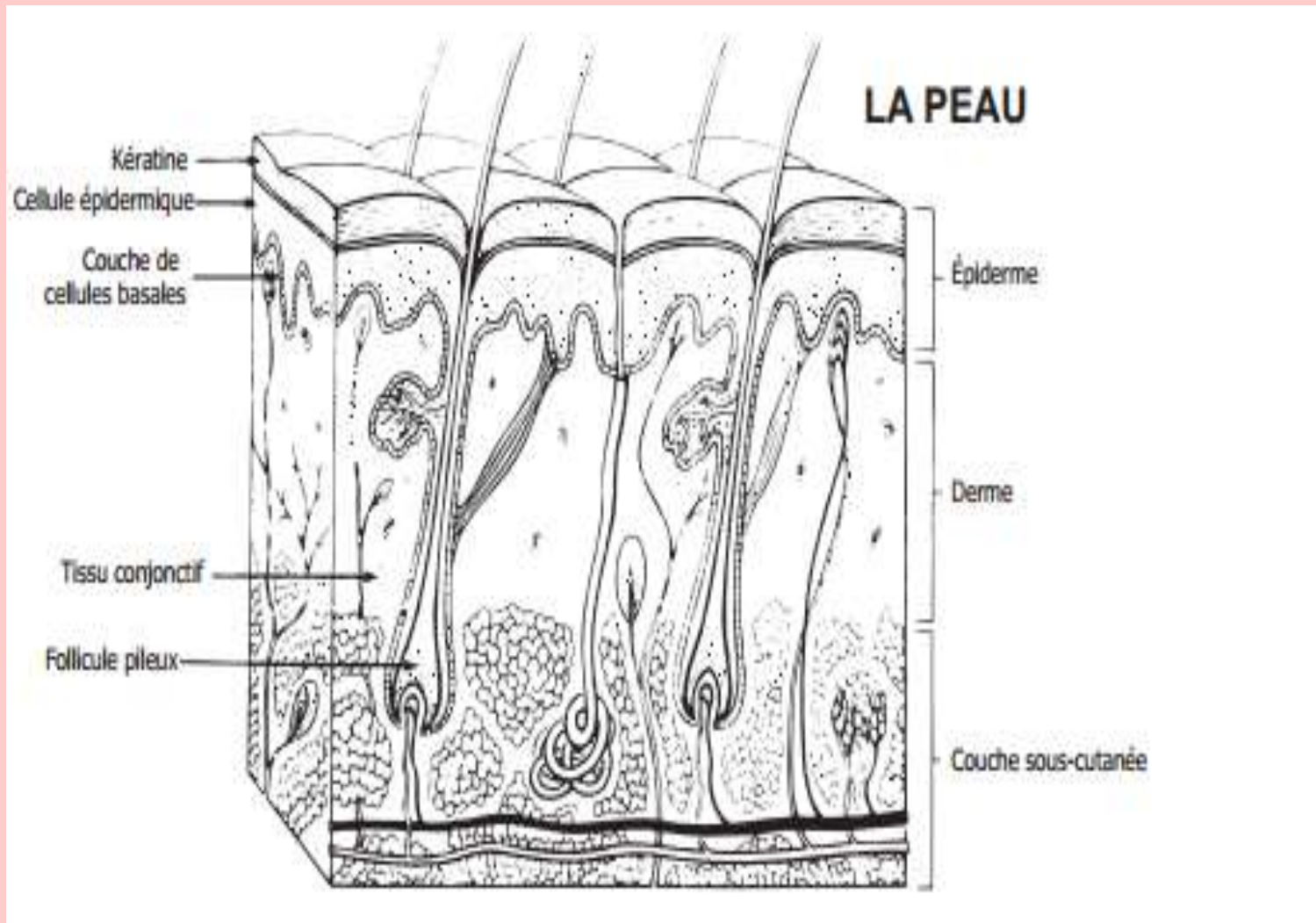
1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

La voie cutanée :

La voie cutanée soit par absorption (voie percutanée) soit lésion (voie transcutanée).

La première barrière rencontrée par le toxique est l'épiderme et surtout la couche cornée. L'absorption cutanée est fonction des propriétés physico-chimiques des produits, de petites quantités de substances polaires peuvent la traverser; les substances non polaires y diffusent grâce à leur liposolubilité. Le derme, barrière moins sélective, est plus facilement franchissable. Dans certains cas, la résorption de toxiques le tétrachlorure de carbone, des insecticides est suffisantes pour entraîner des effets systémiques. Les effets peuvent être locaux (allergie, nécrose) ou général.

1.2. Mode de pénétration des substances toxiques



Structure de la peau

1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Voie oculaire :

Concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif dû à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire



1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Voie pulmonaire :

Se fait par inhalation de substances gazeuses ou de particules volatiles.

Les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils sont dotés d'un débit sanguin élevée et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses. Cette voie est impliquée pour l'entrée des toxiques .

L'absorption des particules dépend de leur taille. Les plus grosses se déposent sur la muqueuse nasale, elles sont éliminées avec les sécrétions nasales ou absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. Les particules de taille moyenne peuvent se déposer dans la trachée, les bronches ou les bronchioles, puis éliminées par la toux ou ré-ingérées. Les petites particules peuvent diffuser à travers l'épithélium pulmonaire et passer dans le sang.

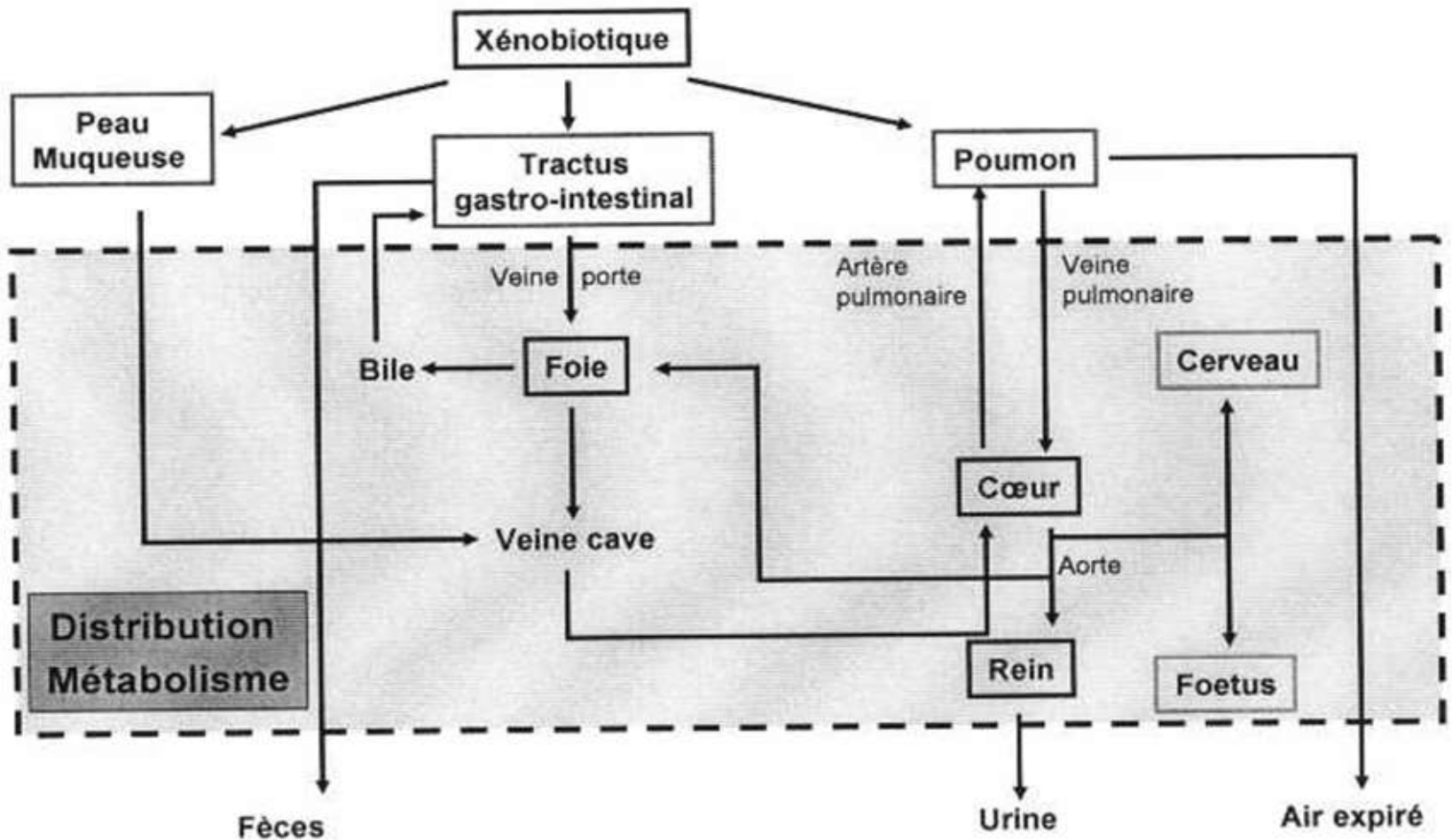
1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Voie digestive :

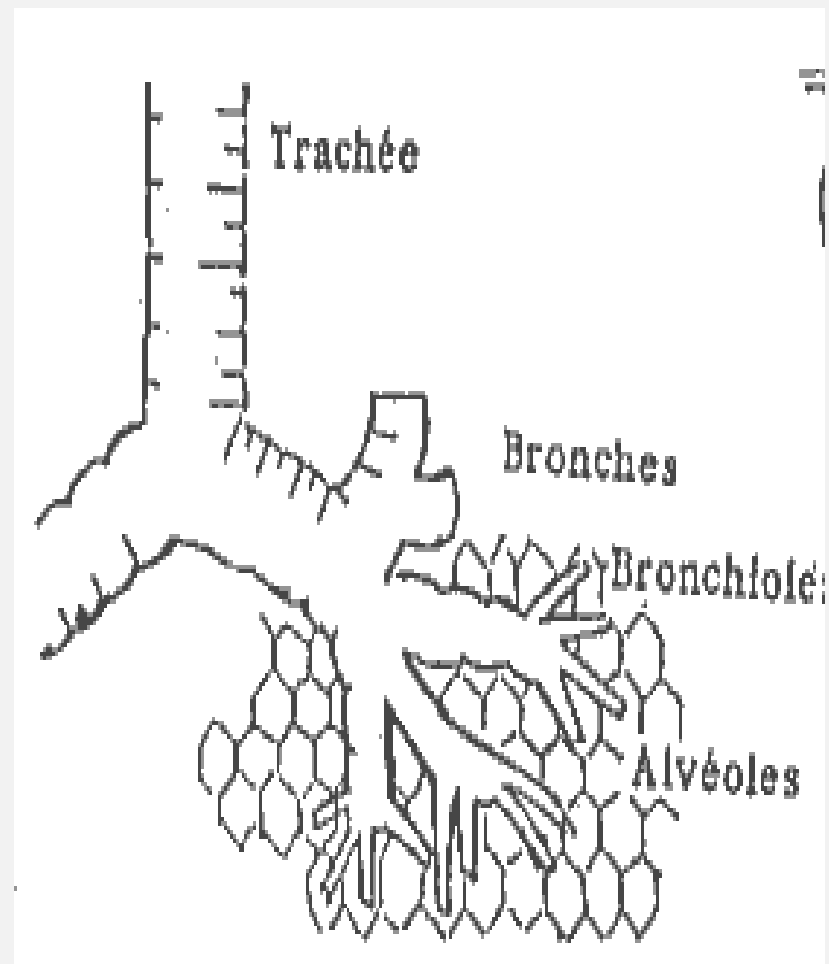
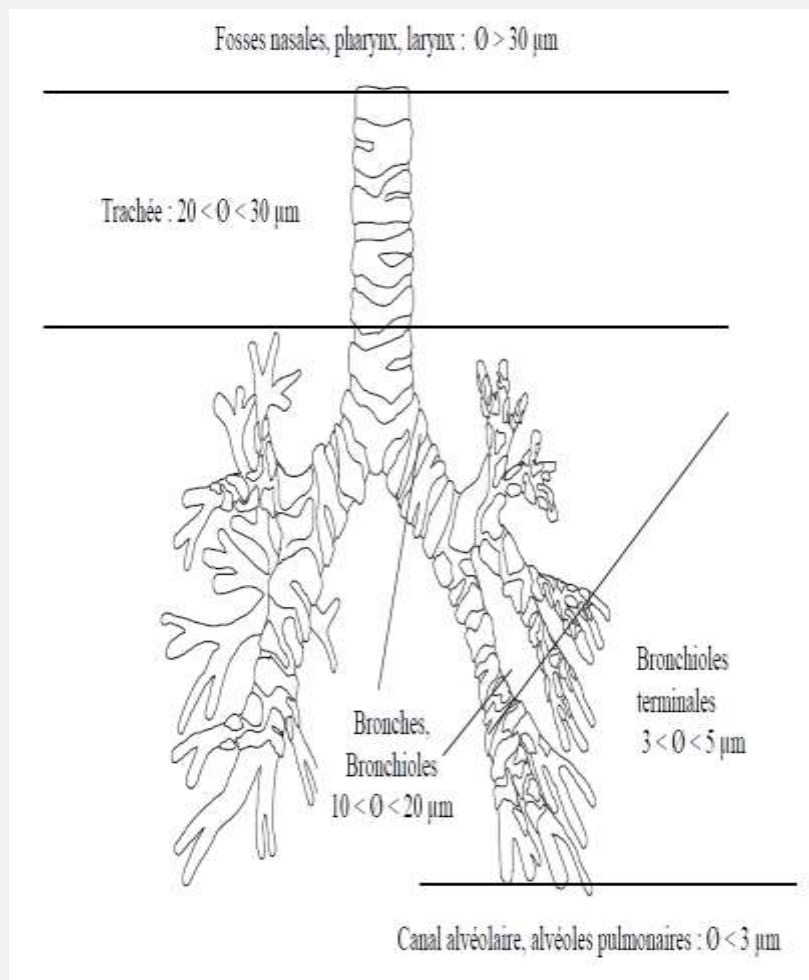
Les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau et les aliments. En dehors de produits particulièrement caustiques, les effets ne se produisent qu'après absorption. Dans l'estomac les acides faibles, à l'inverse des bases faibles, sont facilement diffusibles. Dans l'intestin ce sont les bases faibles qui sont les plus facilement absorbées. D'autre part à ce niveau, des phénomènes de transport actif peuvent intervenir pour certains toxiques (thallium, plomb). Le toxique passe par le foie qui est alors le principal organe d'inactivation et de transformation mais aussi le principal organe cible. Une particularité de l'absorption digestive est le métabolisme de premier passage : la substance toxique, absorbée au niveau du tube digestif, passe par le foie, atteint le cœur et après passage pulmonaire se distribue dans l'ensemble de l'organisme. Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, la substance toxique rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs. C'est le métabolisme de premier passage (First past metabolism).

1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Devenir et voies de pénétration des toxiques dans l'organisme



1.2. Mode de pénétration des substances toxiques



Pénétration des particules dans les étages de l'arbre respiratoire

1.2. Mode de pénétration des substances toxiques

Exemple d'absorption par voie pulmonaire : Elle permet l'absorption des gaz (CO , NO_x , SO_2 , O_3) des vapeurs de produits volatils (benzène, solvants, vapeurs de Hg, CCl_4) des aérosols et des particules en suspension dans l'air.

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

Important à retenir

5

Certains produits présentent une toxicité et n'apparaissent qu'au-delà d'un certain seuil (variable selon l'âge et les susceptibilités génétiques).

6

Les facteurs qui peuvent influencer l'absorption d'un toxique sont :

1. **sa nature,**
2. **sa solubilité,**
3. **la perméabilité des tissus biologiques** au point de contact,
4. **la durée et la fréquence de l'exposition,** etc...

7

Tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique (endroits éloignés du point de contact initial).

Important à retenir

TOXICITE DES PRODUITS CHIMIQUES

La toxicité représente la capacité inhérente à une substance d'altérer la santé ou de nuire à l'organisme

L'évaluation du risque toxique est un problème médical qui relève du médecin du travail et des épidémiologistes

L'effet d'un produit toxique dépend :

- de la quantité à laquelle la personne est exposée,
- de la durée d'exposition,
- du poids de la personne,
- de l'âge de la personne (enfant, adulte, personne âgée)
- de l'état de santé de la personne (fatigue, stress...)
- de la façon dont le toxique pénètre dans l'organisme (inhalation, contact cutané ou ingestion)
- de la présence d'autres produits dans l'organisme
- ...

Important à retenir

Les phases du processus d'intoxication

❖ Le processus par lequel une substance toxique entraîne des effets biologiques cliniquement observables peut être divisé en 3 phases:

Phase d'Exposition

- La mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption

Phase toxico cinétique

- elle commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intracellulaire

Phase toxico dynamique

- interaction avec le tissu cible

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

Dès lors qu'un organisme humain est exposé à un produit toxique, différentes phases se succèdent.

Les différentes phases d'action d'un toxique sont :

1. L'exposition,
2. L'absorption,
3. La distribution,
4. La fixation,
5. L'excrétion.

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

1. La phase d'exposition : C'est la première phase qui permet la mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption.

2. La phase toxico-cinétique : Commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intérieur. La nature et l'intensité des effets d'un xénobiotique sur un organisme dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME). La fraction de substance qui passe de la phase d'exposition à la phase toxico cinétique détermine sa disponibilité chimique.

3. La phase toxico-dynamique (interaction avec le tissu cible) La fraction de substance qui passe de la phase toxico-cinétique à la phase toxico-dynamique détermine la disponibilité biologique ou biodisponibilité. C'est à l'issue de la phase toxico-dynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.⁵⁰

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

1. L'absorption

C'est l'incorporation d'une substance dans l'organisme. Elle comprend non seulement le passage à travers la barrière tissulaire, mais aussi le transport ultérieur vers la circulation sanguine.

L'absorption est le processus par lequel une substance pénètre dans l'organisme. Deux éléments de ce processus sont importants à prendre en compte : la quantité absorbée et la vitesse d'absorption.

La membrane cellulaire est la première barrière à franchir quelque soit le site d'absorption (poumons, tube digestif, peau)

Pour pénétrer dans l'organisme et exercer sa toxicité, une substance étrangère doit franchir plusieurs obstacles, y compris les cellules et leurs membranes.

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

2. La distribution

Le toxique atteint la circulation sanguine, et peut être transporté dans tout l'organisme. C'est **la distribution**.

La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus.

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

3. La biotransformation

L'ensemble des réactions de la transformation métaboliques est appelée **Biotransformation**.

Les produits de la biotransformation sont appelés : **Métabolites**

De la biotransformation résulte des produits moins toxiques (**détoxification**) ou plus toxique (**Activation**).

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

3. La biotransformation

Métabolisme et élimination : C'est le processus d'élimination et d'excrétion du toxique dans l'urine ou dans la bile.

Dans la plupart des cas, cela nécessite la transformation chimique du xénobiotique qui a pénétré dans l'organisme et ces réactions sont catalysées par des enzymes.

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

4. L'excrétion

L'excrétion consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme.

Elle se fait par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait).

Exemple : le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins et assurent l'élimination de nombreux produits.

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

→ Propriétés physico-chimiques des toxiques

La structure chimique détermine directement les propriétés physico-chimiques, dont certaines sont responsables de l'activité biologique.

Exemples: point de fusion, point d'ébullition, constante de dissociation (pKa), coefficient de partage de Nernst (P), énergie d'activation, potentiel de réduction, potentiel d'ionisation, charge, nombre de liaisons, nombre de cycles (pour les composés polycycliques), nombre de ramifications, etc.

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

Le toxique absorbé produit des effets dans l'organisme humain qui résultent d'interactions biochimiques entre la molécule toxique et les structures de l'organisme. Les effets varient selon :

- La nature du toxique,
- l'organe cible,
- les mécanismes d'action,
- les facteurs liés à l'individu et les interactions chimiques.

1.3. Différentes phases d'action d'un toxique

Toxicité selon le mode d'action des toxiques

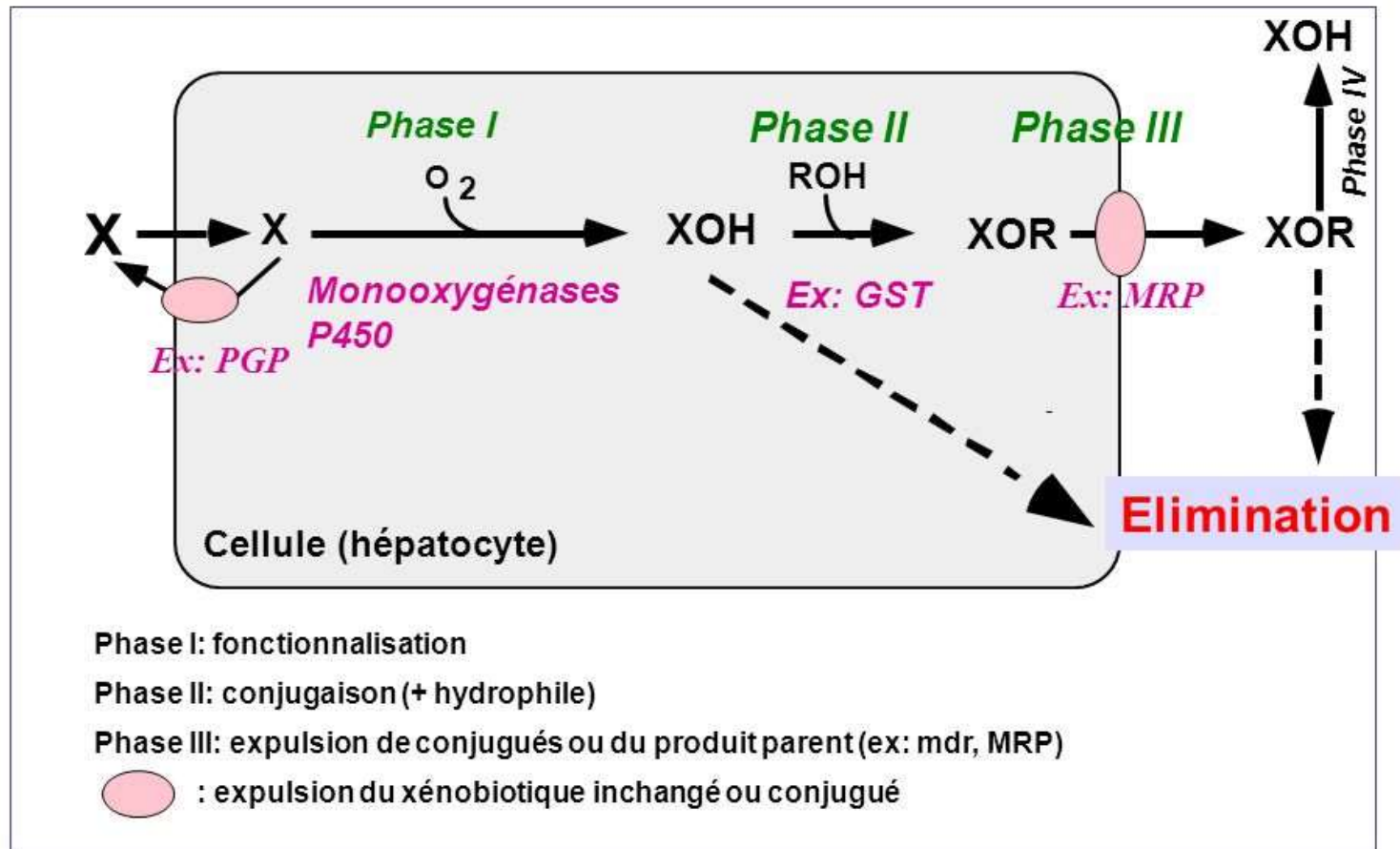
Les toxiques ne produisent pas des effets de même intensité sur tous les organes (ex. : le rein) ou les tissus (ex. : le sang).

Des changements adaptatifs causés par un produit chimique dans un tissu ou un organe peuvent être accompagnés de changements fonctionnels et morphologiques.

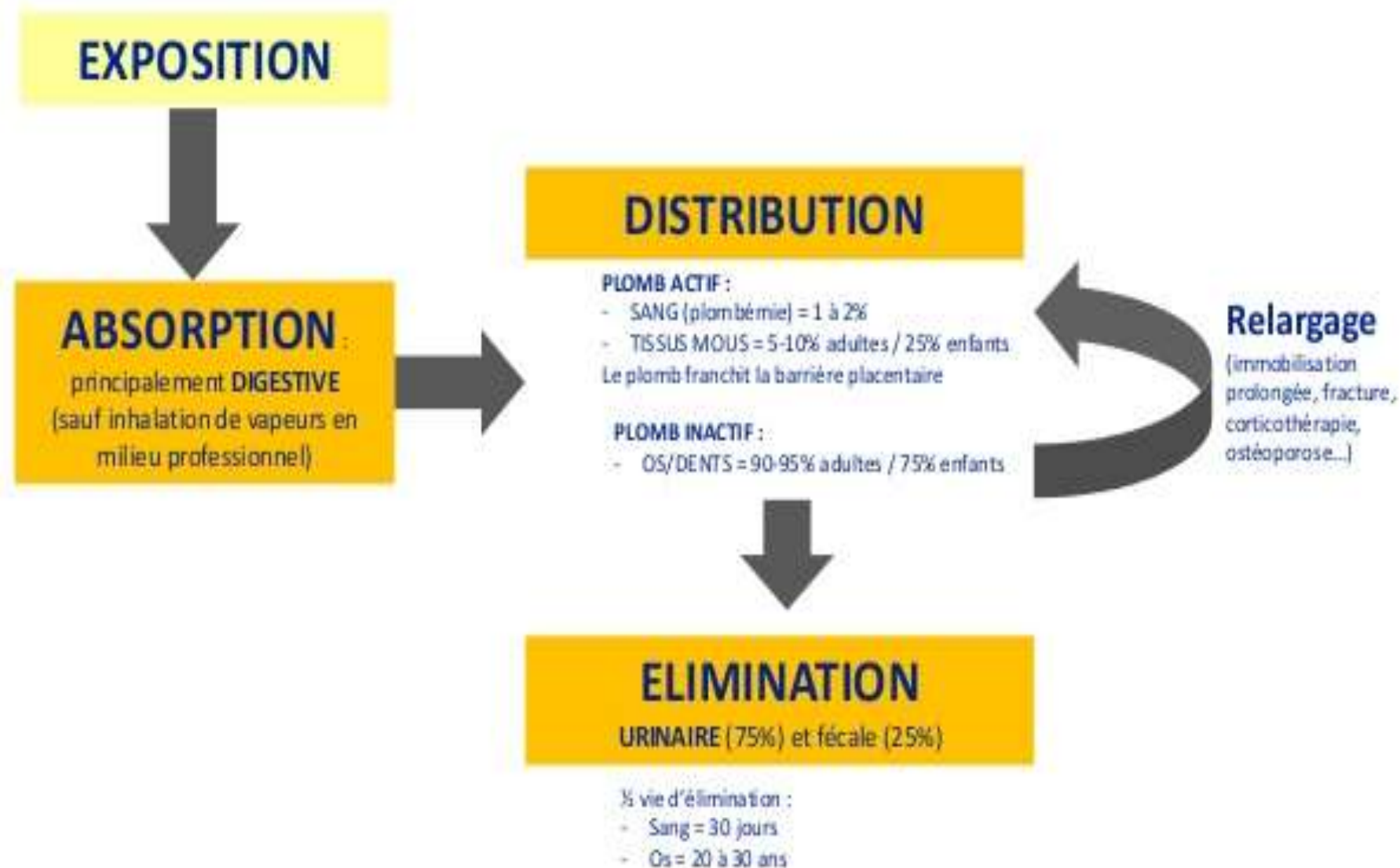
Pour un tissu tel que celui du foie, qui a une importante capacité de régénération, la majorité des atteintes sont réversibles ; au contraire, elles sont généralement irréversibles lorsqu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux. Des effets tels que la cancérogénicité et la tératogénicité sont généralement considérés comme des effets irréversibles.

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

Métabolisme des xénobiotiques



— Plomb – toxicocinétique



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

Effet morphologique, fonctionnel ou biochimique

L'effet morphologique conduit à une modification tissulaire comme par exemple une nécrose ou une néoplasie. Il est généralement irréversible. L'effet fonctionnel correspond à un changement des fonctions d'un organe. Il est en général réversible comme par exemple la stéatose hépatique (apparition de vésicules lipidiques dans le foie : macrosécrétion) ou l'hépatite.

- atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (ex. : une modification de la fréquence respiratoire lors de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles.

- des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (ex. : l'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

1.4. Interprétation biochimique des différentes phases

Le récepteur physiologique possède 2 propriétés fondamentales :

- Il reconnaît spécifiquement un agent toxique.
- Il produit un effet biochimique ou biophysique en réponse à la fixation de cet agent toxique.

La quasi-totalité des substances toxiques est électrophile ou le devient après bio-transformation.

Les récepteurs moléculaires sont donc des sites nucléophiles. (Radicaux contenant des hétéros atomes OH, SH, NH-,... portés par des biomolécules ADN, ARN, protéines...

1.4. Interprétation biochimique des différentes phases

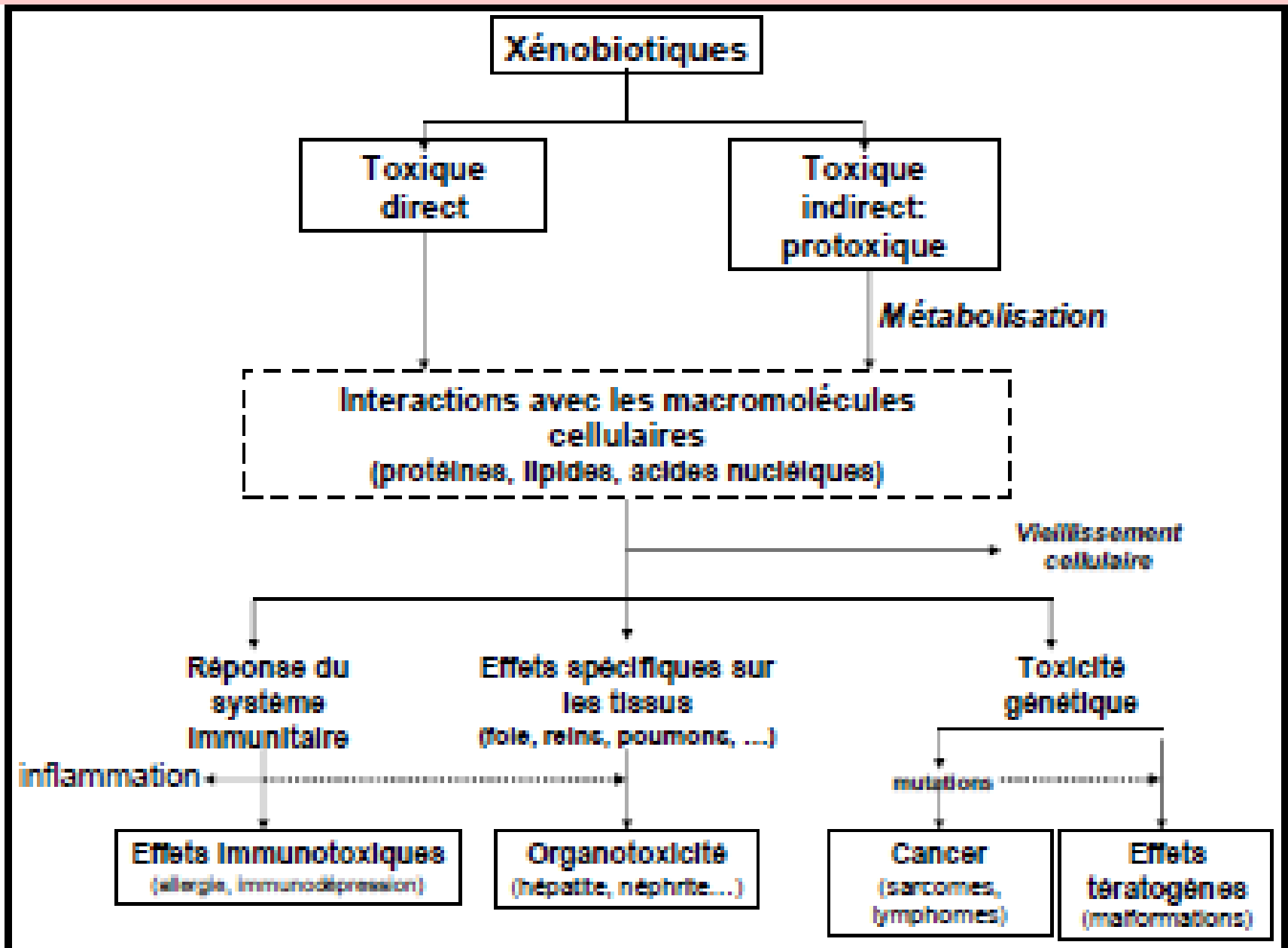
Les macromolécules biologiques (ADN, ARN, protéines) sont riches en sites nucléophiles et sont des récepteurs de choix pour des toxiques électrophiles.

Les lipides insaturés sont également des sites d'attaque privilégiés des agents toxiques

Les sites nucléophiles des protéines sont représentés par quelques acides aminés riches en électrons ; histidine , cystéine, lysine , tyrosine , tryptophane , méthionine, ces acides aminés réagissent avec les cancérigènes

Les acides nucléiques, la nature des substituants des bases de ces acides nucléiques : les hydrocarbures attaquent le groupe aminé de la guanine.

1.4. Interprétation biochimique des différentes phases



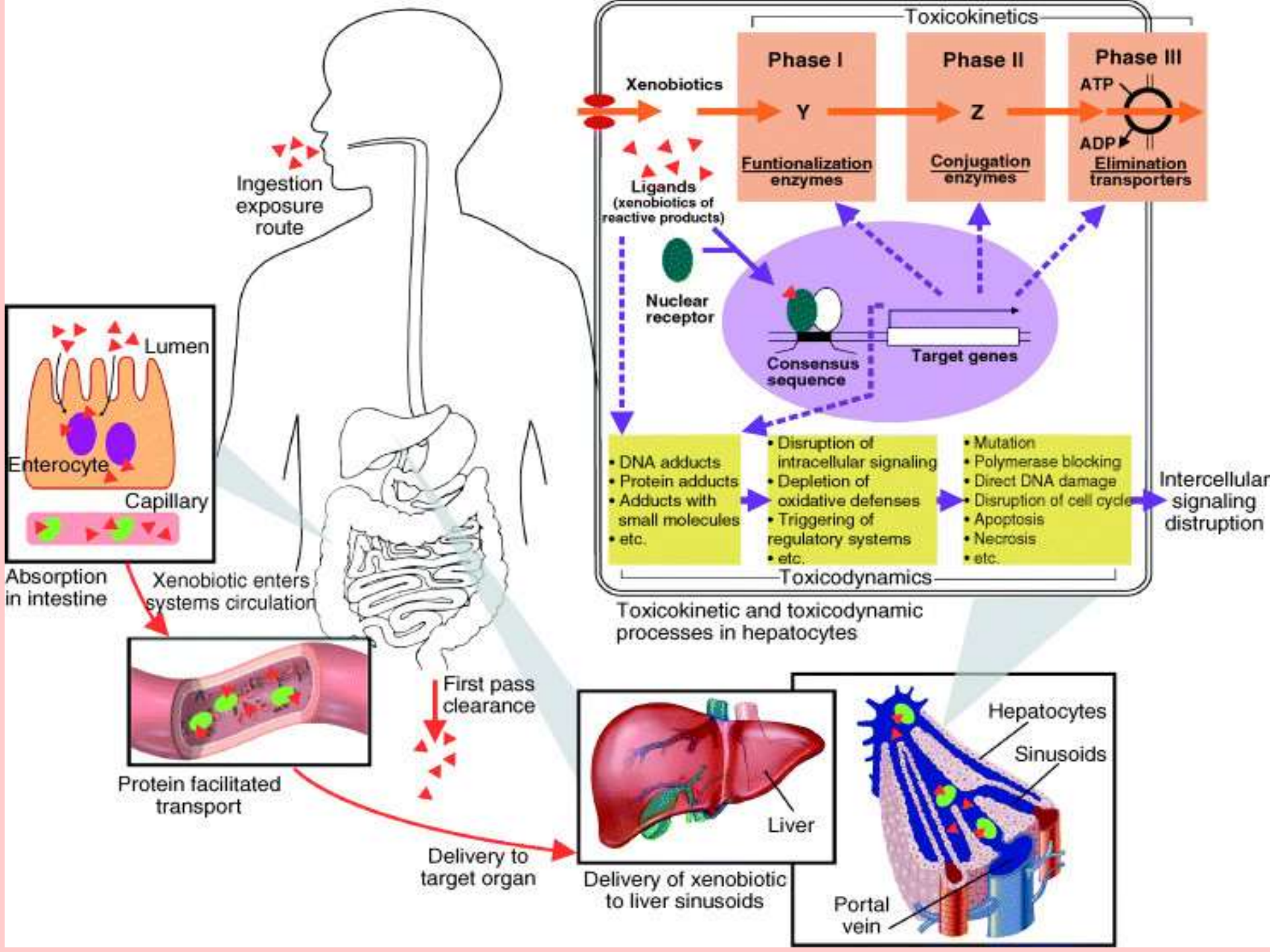
1.4. Interprétation biochimique des différentes phases

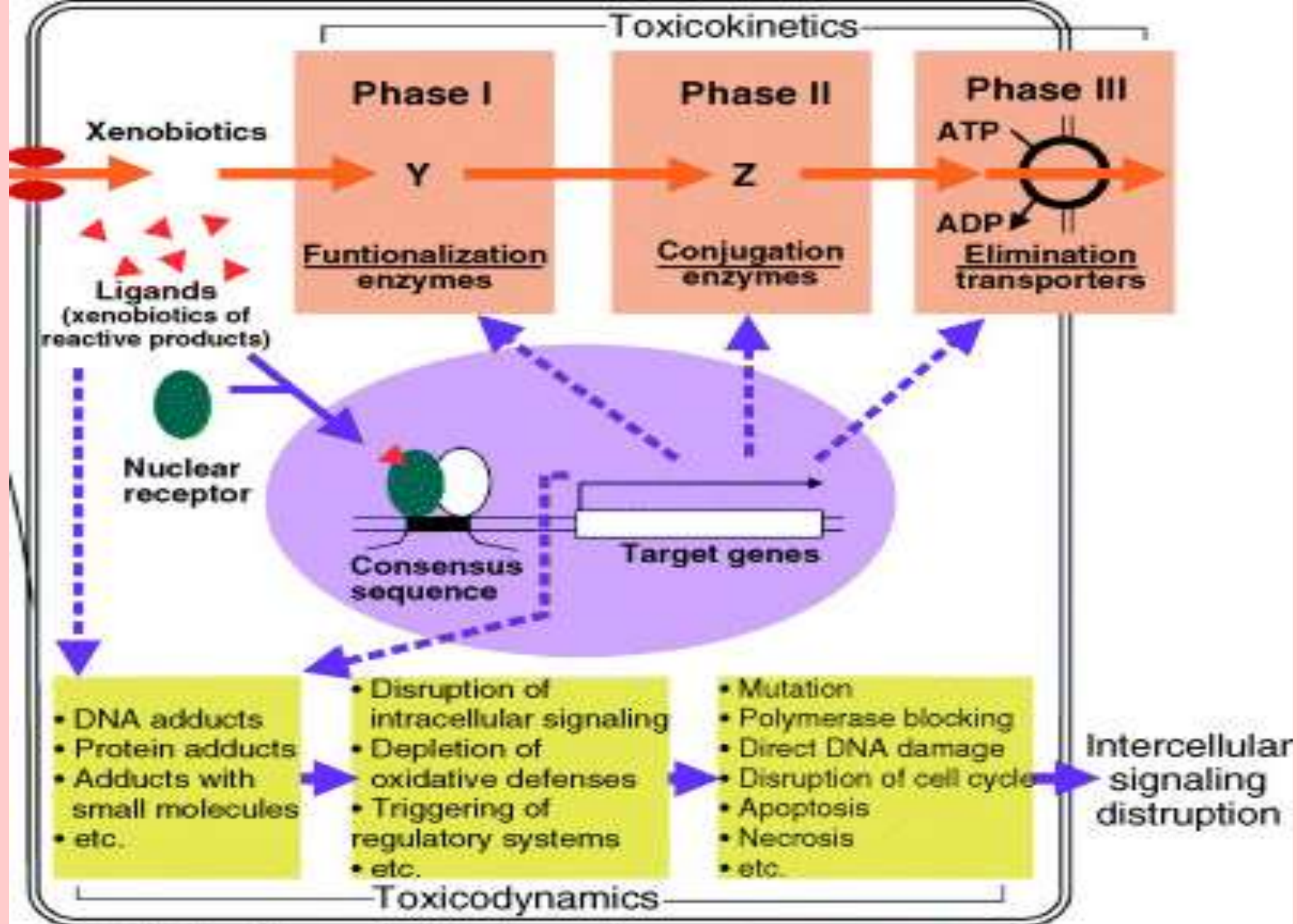
Action toxique sur les biomolécules

Effet réversible et effet irréversible

Les effets réversibles disparaissent dès que l'exposition à la molécule toxique cesse. Les effets irréversibles persistent voire progressent après la phase d'exposition.

Action basée sur liaison réversible (non covalente) : la propriété fondamentale de cette action est qu'elle est liée à la concentration du toxique les fluides de l'organisme et que cette action disparaît avec l'élimination du toxique. Le facteur temps est un paramètre important, à cause des longueurs de la phase d'expositions. Parmi les toxiques ayant une liaison réversible avec leur site moléculaire : les pesticides organophosphorés, les pesticides carbamates.





Toxicokinetic and toxicodynamic processes in hepatocytes

A retenir

**Récapitulatif des phases de cheminement
du toxique dans l'organisme**

Les voies d'absorption sont les voies par lesquelles une substance pénètre dans l'organisme :

- la voie respiratoire (par inhalation de l'air pollué) ;
- la voie cutanée (pénétration par la peau au niveau du derme) ;
- la voie digestive. (par ingestion de nourriture ou d'eau)

Les types de toxicité : On distingue trois formes de toxicité :

- la toxicité aiguë ;
- la toxicité subaiguë ou subchronique (à court terme) ;
- la toxicité chronique (à long terme).

La plupart des xénobiotiques peuvent causer à la fois une toxicité aiguë et une toxicité à court terme ou à long terme selon les conditions d'exposition.

Le cheminement d'un toxique dans l'organisme

- Pénétration d'un xénobiotique dans l'organisme.
- Des effets bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques).
- L'organisme agit sur ce produit : c'est le **métabolisme**.
- Les facteurs qui interviennent dans les processus d'action toxique sont :
 - La phase de **toxico-dynamique** : C'est l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.
 - La phase de **toxico-cinétique** : C'est l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique. Cette influence découle des processus (absorption, distribution, métabolisme, élimination).

La biotransformation

Après absorption et durant leur rétention dans les cellules des divers tissus et organes, les toxiques sont exposés à des enzymes qui peuvent les bio-transformer (métaboliser) en métabolites.

La biotransformation peut être considérée comme un processus nécessaire à la survie. Elle protège l'organisme vis-à-vis d'une toxicité en empêchant les substances nocives de s'accumuler dans l'organisme.

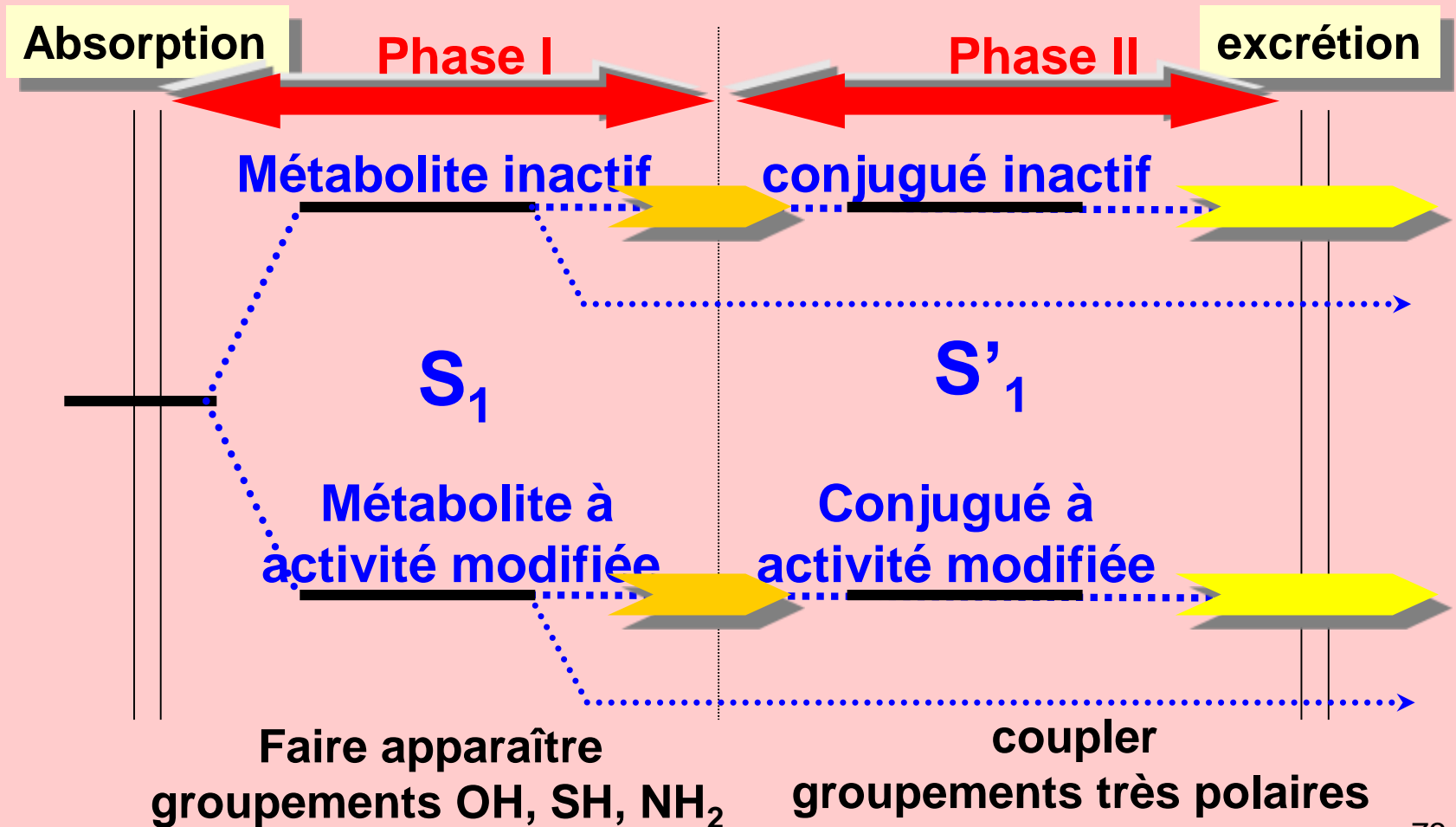
La biotransformation

Des métabolites réactifs intermédiaires (dangereux) peuvent se former lors de la biotransformation. **C'est l'activation métabolique.**

Si le système de biotransformation est dépassé, il peut se produire une destruction massive de protéines essentielles ou des membranes lipidiques qui peut aboutir à **la mort cellulaire.**

Mode d'action des toxiques

- Résumé : 2 phases de biotransformation



L'excrétion ou l'élimination des toxiques

1. Excrétion urinaire :

2. Excrétion biliaire : Les mécanismes de passage dans la bile :

- Diffusion passive
- Transport actif

Ces deux mécanismes conduisent au passage dans les intestins puis dans les matières fécales

3. Élimination fécale : concerne les médicaments restant dans l'intestin.

4. Élimination pulmonaire : Élimination de substances volatiles : solvants, alcool.

5. Autres voies :

- Élimination dans le lait (par la voie lactée)
- Élimination dans la salive (dopage des chevaux de courses)
- Élimination par la sueur, les phanères (ongles, cheveux), la peau.
- Élimination par le vomissement.

L'excrétion rénale

Le rein est un organe spécialisé dans l'excrétion de nombreux toxiques et métabolites hydrosolubles, permettant de maintenir l'homéostasie de l'organisme.

Chaque rein possède environ un million de néphrons capables d'assurer cette excrétion. L'excrétion rénale est un mécanisme très complexe comprenant trois processus :

- la filtration glomérulaire au niveau de la capsule de Bowman;
- le transport actif au niveau du tube proximal;
- le transport passif au niveau du tube distal.

L'excrétion rénale

L'excrétion d'un toxique par la voie urinaire dépend du coefficient de partage de Nernst, de la constante de dissociation et du pH urinaire, de la taille et de la forme de la molécule, de sa transformation en métabolites plus hydrophiles et de l'état de la fonction rénale.

La cinétique de l'excrétion rénale d'un toxique et de ses métabolites peut être schématisée par une courbe à deux, trois ou quatre phases, selon la distribution du toxique dans les divers compartiments corporels en fonction de la vitesse d'échange avec le sang.

Autres modes d'excrétion

La salive

Certains médicaments et ions métalliques sont excrétés par la salive : le Pb, le Hg, l'As, le Cu, l'alcool éthylique etc..

Les toxiques sont ensuite ingérés pour atteindre le tractus gastro-intestinal, où ils sont réabsorbés ou éliminés par les fèces.

La sueur

De nombreux produits non ionisés peuvent être éliminés par la sueur: alcool éthylique, acétone, phénols, sulfure de carbone et hydrocarbures chlorés.

Autres modes d'excrétion

Le lait

De nombreux métaux, solvants organiques et certains pesticides organochlorés (DDT) sont excrétés dans le lait maternel. Cette excrétion lactée peut représenter un danger pour les enfants lors de l'allaitement.

Les cheveux

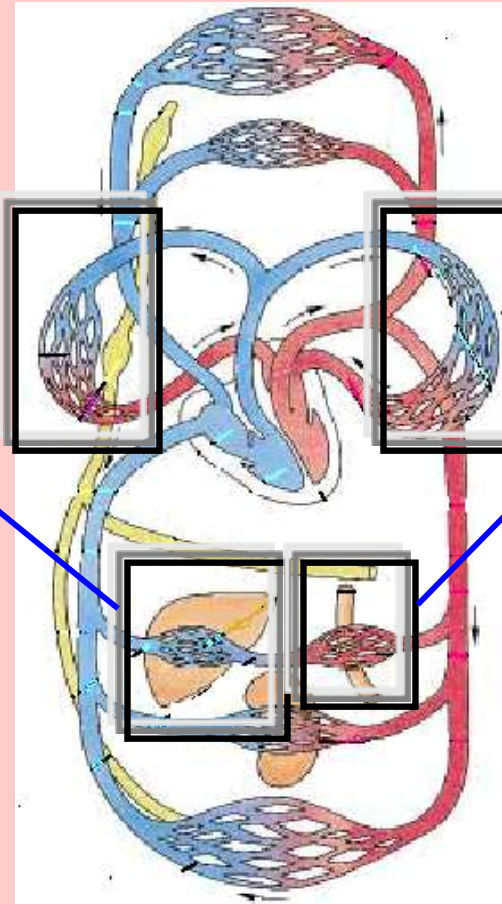
L'analyse des cheveux peut être utilisée comme indicateur de l'homéostasie pour diverses substances physiologiques. On peut évaluer par ce moyen l'exposition à certains toxiques, les métaux lourds en particulier.

2. Modes d'action des toxiques

Objectif de la métabolisation :
transformation d'une substance
en produits plus hydrosolubles
et plus facilement éliminables

Foie

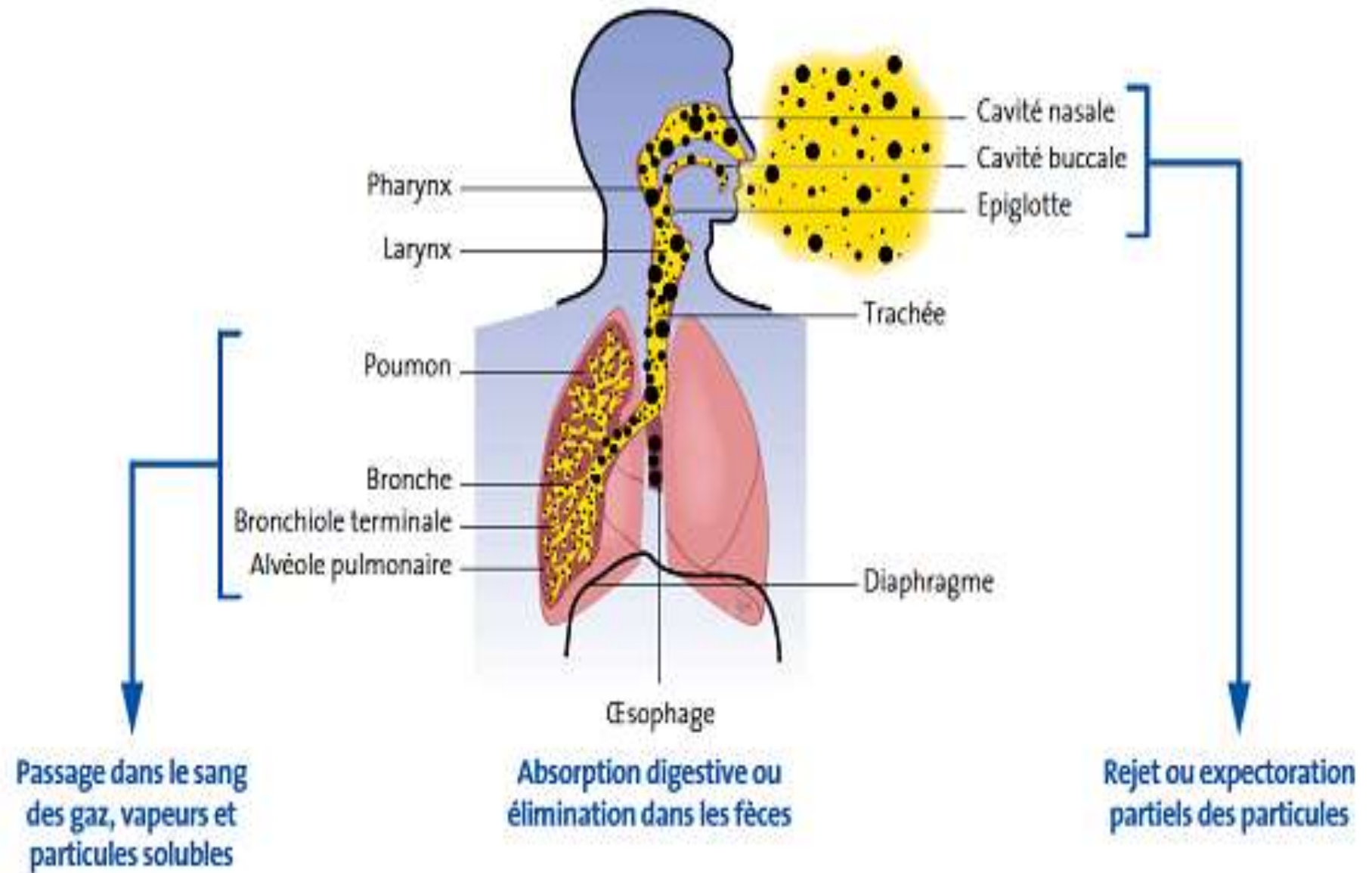
Les métabolites peuvent avoir
une toxicité très différente de
la substance qui les a générés





Poumons


Muqueuse
intestinale


Les sites de métabolisation



 Gaz ou vapeurs

 Particules de taille $< 1 \mu\text{m}$

 Particules de taille comprise entre $1 \mu\text{m}$ et $5 \mu\text{m}$

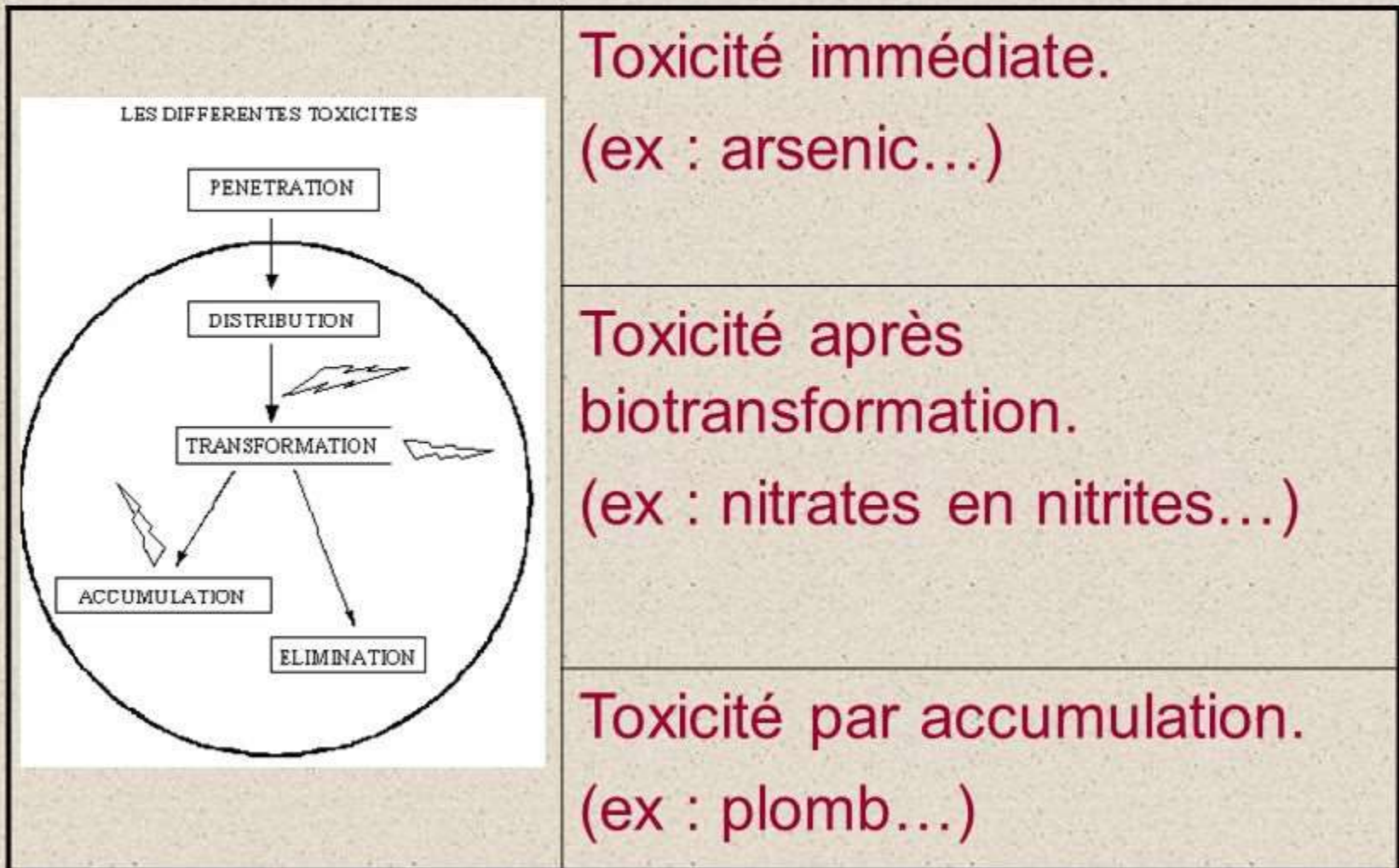
 Particules de taille $> 80 \mu\text{m}$

Chapitre 2 : Manifestation et évaluation de la toxicité

- 1. Différents types de toxicité.**
- 2. Facteurs extrinsèques.**
- 3. Evaluation de la toxicité.**
- 4. Additifs alimentaires.**

2.1. Les différents types de toxicité

Les différentes toxicités



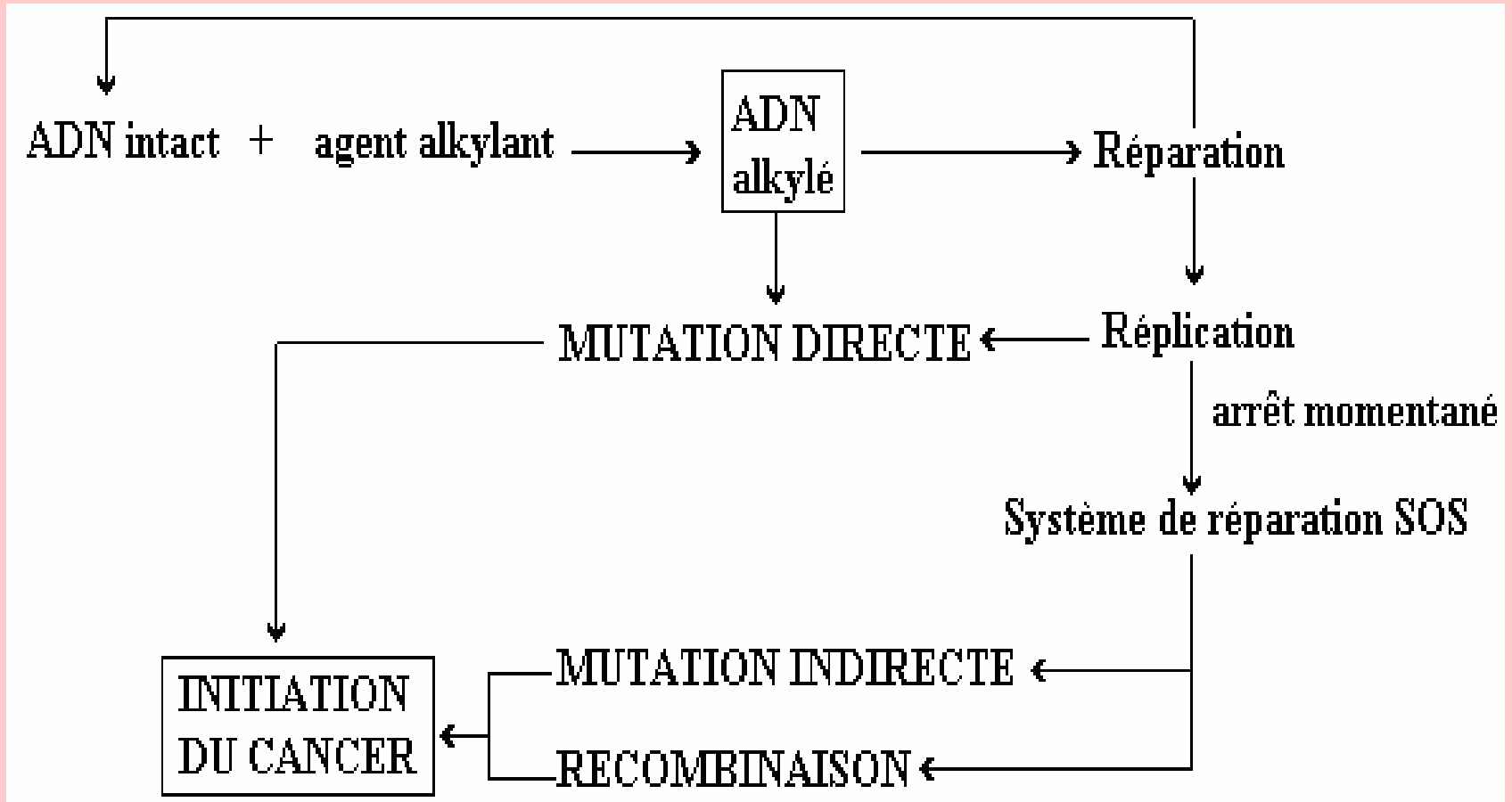
2.1. Différents types de toxicité

Toxicité directe :

Ce sont des produits de grande réactivité chimique. Ils agissent directement sur l'organisme (organes cibles) sans aucune transformation : Cas de l'agent alkylant très réactif (sulfate diméthyle $C_2H_6O_4S$, diazométhane CH_2N_2 , formaldéhyde ou méthanal CH_2O) produits alkylants sont capables d'introduire sur une molécule donnée un groupement hydrocarboné de type alkyle (dérivent des alcanes par la perte d'un atome d'hydrogène).

Au niveau cellulaire, les agents alkylants attaquent les protéines et les acides nucléiques, ce qui transforme ces constituants cellulaires en dérivés substitués qui sont modifiés et ne peuvent plus assurer leurs fonctions.

2.1. Différents types de toxicité



Initiation d'un processus tumoral à partir d'une alkylation de l'ADN

2.1. Différents types de toxicité

Toxicité indirecte :

La substance n'est pas toxique mais nécessite une métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme pour qu'un effet toxique se manifeste.

Des mécanismes enzymatiques de métabolisation existent également dans d'autres organes (reins, cerveau, placenta, poumons, peau, cavité nasale...).

Ceci explique la toxicité sélective de certains composés.

Leur interaction avec les protéines amènera à une nécrose plus ou moins réparable, à des atteintes immunitaires . tandis que l'interaction avec les acides nucléiques (ADN) pourra déclencher l'apparition d'une mutation suivie éventuellement d'un processus tumoral.

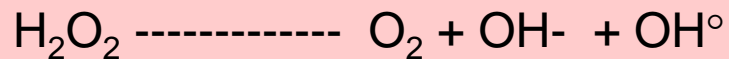
2.1. Différents types de toxicité

Intoxication au Hg : Une intoxication au Hg entraîne des atteintes oculaires, auditives, nerveuses pouvant aller jusqu'à la paralysie ou la mort. Le Hg est toxique sous toutes ses formes et dans tous ses états chimiques, mais la forme la plus toxique est le méthylmercure. Le CH_3Hg^+ dénature les phospholipides membranaires propres aux cellules nerveuses. Cette action entraîne un affaiblissement de la structure membranaire et à une lyse cellulaire des neurones.

L'action mutagène du CH_3Hg^+ est due à une fixation sur l'ADN, au fait du caractère électrophile du groupement CH_3Hg^+ qui se comporte comme un agent alkylant vis-à-vis des groupements azotés des bases nucléiques notamment de la thymine. Cette fixation aboutit à dénaturation de l'ADN qui explique des ruptures chromosomiques et les effets génétiques du CH_3Hg^+ .

2.1. Différents types de toxicité

Stress oxydatif : La réduction de l'oxygène moléculaire en eau induit la formation de dérivés oxygénés réactifs, susceptibles de provoquer des lésions. Un déséquilibre entre leur production et leur élimination aboutit au "stress oxydatif". Certaines agressions, comme les irradiations, participent à la création de radicaux oxygène activés :



Les mécanismes d'action d'un grand nombre de substances toxiques impliquent une élévation de composés oxygénés dans la cellule, ce qui entraîne le stress oxydatif. Des polluants de l'environnement tels que l'herbicide paraquat, les hydrocarbures halogénés, les pesticides organochlorés (ex: heptachlore et DDT), génèrent des intermédiaires réactifs, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et l'ion superoxyde, capables d'endommager les constituants des cellules et induire la toxicité.

Toxicité du Formaldéhyde

- **Voie aérienne** : valeur limite d'exposition 2 ppm (3mg/m³)
 - larmoiements (à partir de 0,1 ppm)
 - irritation des voies aériennes supérieures :
rhinites, pharyngites, laryngites (1 - 5 ppm)
 - œdème pulmonaire (50 ppm)
- **Voie oculaire et cutanéomuqueuse**
 - irritation à partir de 0,4 ppm
 - altération couche cornée, lésions, brûlures oculaires
- **Sensibilisation** : dermatose allergique, asthme



**port de gants, lunettes, masques
rinçage abondant en cas d'éclaboussures**

2.2. Facteurs intrinsèques / Facteurs extrinsèques

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité intrinsèque :

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

Toxicité extrinsèque :

- Additifs alimentaires
- Toxicité des métaux et arsenic,
- Toxicité des pesticides,
- Matériaux en contact avec les denrées,
- Détergents et désinfectants.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité intrinsèque

Les éléments toxiques sont naturellement présents dans l'aliment.

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

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité extrinsèque

Métaux et arsenic

On distingue les métaux :

- très toxiques : Hg, Cd, Pb, As.
- toxiques : Ni, Cr, Co, Zn, Cu.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité extrinsèque

Pesticides

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

Troubles : Peuvent être responsables de troubles neurologiques.

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

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité extrinsèque

Matériaux en contact
avec les denrées

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

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

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité extrinsèque

Détergents / désinfectants

Réglementation :

La législation prévoit :

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

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité extrinsèque

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

Les additifs

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

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

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité et pollution bactérienne

Les aliments peuvent être vecteurs de bactéries capables de provoquer divers affections chez le consommateur. Ces maladies se répartissent en :

- **Infections** (brucelloses, fièvres, typhoïdes, shigelloses, etc...) qui sont secondaires à l'ingestion d'un nombre relativement réduit de germes spécifiques.
- **Toxi-infections** : provoquées par l'absorption massive de bactéries et de substances toxiques , produits de leur métabolisme qui se sont multipliées dans l'aliment (Salmonelles, E coli)
- **Intoxications**, ou le seul agent étiologique est une toxine élaborée par des microorganismes ayant colonisé l'aliment.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité et pollution bactérienne

Les toxines bactériennes sont des protéines sécrétées par les germes infectieux qui se développent dans notre organisme et dont les effets sont pathogènes.

Il existe deux grands types de toxines :

- **les endotoxines**, faisant partie de Lipopolysaccharide.
- **les exotoxines** protéiques.

Les Mycotoxines sont des toxines élaborées par diverses espèces de champignons microscopiques, telles que les moisissures (*Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Stachybotrys* sp., *Penicillium* sp., etc..)

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité et pollution bactérienne

Les mécanismes d'action des exotoxines

Les exotoxines peuvent être classées en fonction de différents critères :

* Selon le tissu ou la cellule qu'elles altèrent

- les neurotoxines agissent sur le tissu nerveux,
- les entérotoxines agissent sur les entérocytes

* Selon leur mécanisme d'action au niveau moléculaire

- les toxines désorganisant les membranes,
- les toxines à activité ADP-ribosyltransférase,
- les métallo-protéases,
- les superantigènes.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Toxicité et pollution bactérienne

les toxines protéiques

- Toxines destructrices de la matrice extracellulaire.
- Toxines cytolytiques destructrices de la membrane .
- Toxines cytotoxiques bloquant la synthèse des protéines
- Toxines cytotoniques (et cytolytiques) qui dérégulent les échanges ioniques.
- Toxines agissant sur les neurones (neurotoxines).
- Toxines désorganisant le cytosquelette cellulaire.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Mycotoxines	Effets identifiés ou suspectés
Aflatoxine	Hépatotoxicité (foie) Génotoxicité Cancérogénicité (cancer) Immunomodulation (système immunitaire)
Ochratoxine A	Néphrotoxicité (rein) Génotoxicité Immunomodulation
Trichotécènes (déoxynivalénol, toxines T-2 et HT-2)	Hématotoxicité Immunomodulation Toxicité cutanée
Zéaralénone	Fertilité et reproduction
Fumonisines	Lésion du système nerveux central Hépatotoxicité Génotoxicité Immunomodulation

(source : AFSSA, décembre 2006)

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Principales mycotoxines

Elles sont synthétisées et excrétées par cinq types de moisissures :

- Aspergillus,
- Penicillium,
- Fusarium,
- Claviceps,
- Alternaria.

Ces moisissures se développent sur les aliments bruts (céréales, oléoprotéagineux, fruits).

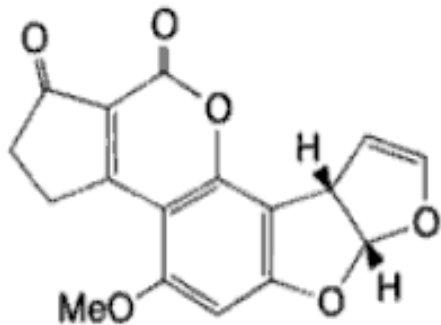
2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Aflatoxine

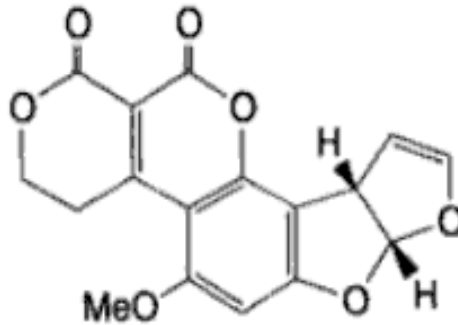
- Principales souches d'Aspergillus: *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius*.
- Conditions de T° et d'H° élevées.
- Dérivés de la Difuranocoumarine
- Contaminent les : Arachides, pistache, amandes, grains de coton, certaines céréales (maïs, blé, sorgho), épices, fruits secs, oléagineux.
- Rencontrés sur les cultures dans les champs **avant la récolte (+++)**.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

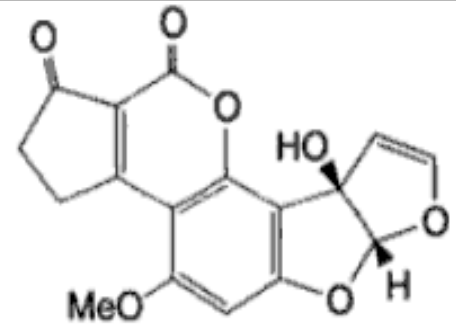
Aflatoxine



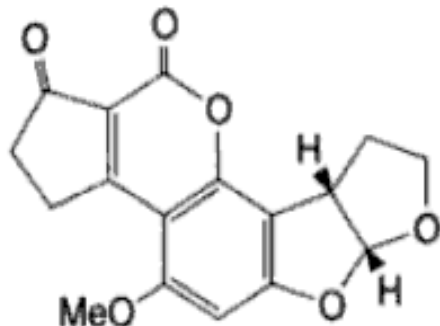
aflatoxine B₁



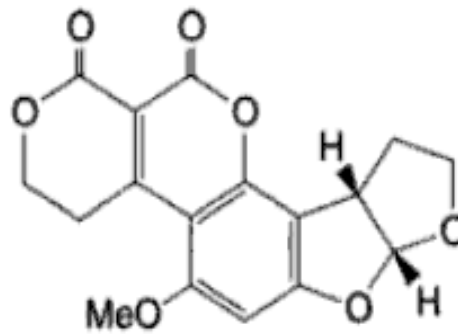
aflatoxine G₁



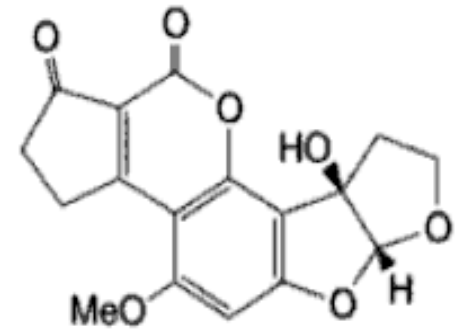
aflatoxine M₁



aflatoxine B₂



aflatoxine G₂



aflatoxine M₂

Structures des principales aflatoxines

Aflatoxine

Propriétés physicochimiques

- Molécules de faible poids moléculaire (312 à 330 g/mol).
- Très peu solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants non polaires.
- Très solubles dans les solvants organiques moyennement polaires (CHCl_3 et CH_3OH), et sont assez facilement extraites.
- Fluorescentes (bleue pour les AFB "blue" et verte pour les AFG "green"), l'AFM1 ayant une fluorescence bleu mauve.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Aflatoxine

1- Aflatoxines totales :

- Structure chimique très stables, résiste *à l'acidité et* à la chaleur (résistent à 250 °C).
- Cette stabilité rend leur élimination et, en conséquence la décontamination des denrées alimentaires, très problématique.
- **Les procédés de conservation (stérilisation, pasteurisation, lyophilisation, congélation...), ne détruisent pas ou très peu la plupart des mycotoxines.**

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Aflatoxine

2- Aflatoxine M1:

- Résiste aux traitements usuels de conservation et de transformation des produits laitiers
- On retrouve la presque totalité de l'AFM1 dans le lait écrémé, et dans les produits obtenus par précipitation lactique (yaourts, fromages blancs, crèmes lactées...),
- Très peu dans le beurre (les AFM1 se lient aux protéines du lait).

Aflatoxine

3- Elimination :

- AFM₁, AFP₁, AFQ₁ sont éliminés dans les urines des mammifères exposés à l'AFB₁.
- Seule l'AFM₁ sera éliminée au niveau du lait.

Aflatoxine

Symptomatologie de l'intoxication:

1- Aigue :

- ❖ hépatite aiguë, les symptômes cliniques typiques mais non spécifiques incluent jaunisse, dépression, anorexie, et diarrhée.
- ❖ Glomérulonéphrites, congestion des poumons
- ❖ La mortalité a atteint 25% lors d'intoxications en Inde.
- ❖ le Kwashiorkor (hypo albuminémie et immunosuppression)
- ❖ le syndrome de Reye (encéphalopathie et dégénérescence graisseuse des viscères).

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Aflatoxine

Symptomatologie de l'intoxication:

2- Chronique:

- ❖ La plupart des études épidémiologiques tendent à montrer l'existence d'une corrélation entre une exposition chronique à l'aflatoxine via le régime alimentaire et une prévalence du cancer primitif du foie
- ❖ Existence d'autres facteurs : l'infection virale à l'hépatite B (HBV).
- ❖ CIRC a classé les aflatoxines (mélanges naturels) dans le **groupe 1** des agents cancérogènes pour l'homme.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Aflatoxine

Toxicité:

- AFB₁: cancérogène, mutagène, tératogène, hépatotoxique et immunogène.
- AFB₁ > AFM₁ > AFG₁ > AFB₂ > AFG₂.
- AFB₁ : l'un des plus puissants cancérogène d'origine naturelle.
- Aigue : DL50 (orale) 0,3 à 9mg/kg p.c.

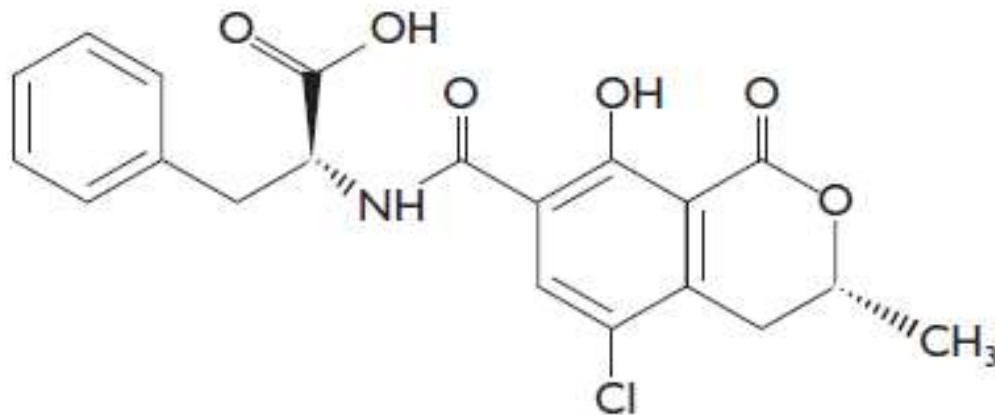
2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Ochratoxine

- L'Ochratoxine A (OTA) est produite par :
 1. *Penicillium verrucosum* dans les régions froides
 2. *Aspergillus ochraceus* dans les régions chaudes.
- Contaminant : les céréales (blé, maïs) et produits dérivés, les abats principalement la viande de porc, le vin, les épices, les noix, le café. Le lait de vache peut en contenir.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Ochratoxine



Ochratoxine A → formule brute : $C_{20}H_{18}ClNO_6$
Masse moléculaire → 403,8 g/mol

Ochratoxine

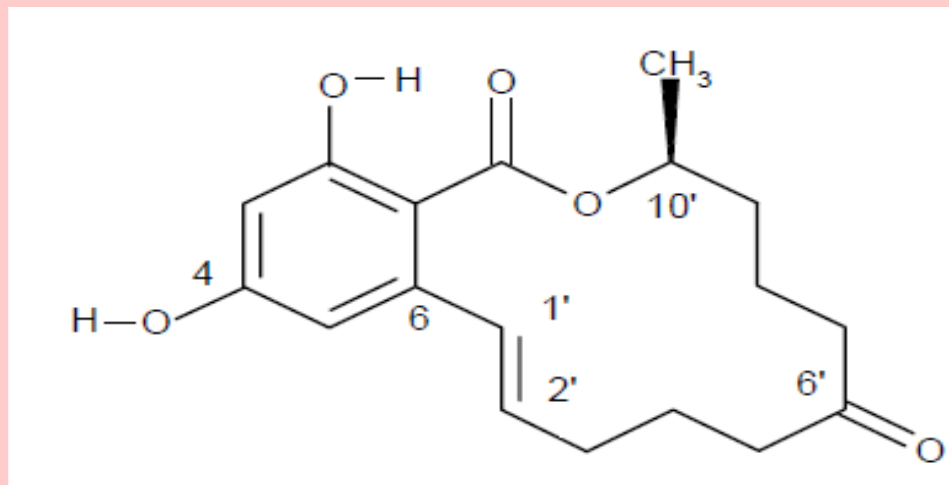
Toxicité

- L'OTA est connue pour sa néphrotoxicité. Elle serait l'un des facteurs potentiels à l'origine de troubles rénaux chez l'homme connus sous le nom de Néphropathie Endémique des Balkans (NEB).
- Synergie avec la citrinine.
- Elle s'avère également immunotoxique, tératogène et neurotoxique.
- Son pouvoir cancérigène est établi chez l'animal, mais les preuves sont encore insuffisantes chez l'homme.
- L'OTA a été classée par le CIRC dans le **groupe 2B** : «cancérigène possible pour l'homme ».

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Zéaralène

- La zéaralène (ZEA) est une mycotoxine à effet oestrogénique
- Produite par le genre : *Fusarium*
- Se développe dans les céréales (maïs, sorgho, orge, blé, riz, avoine...).



Zéaralène

Toxicité

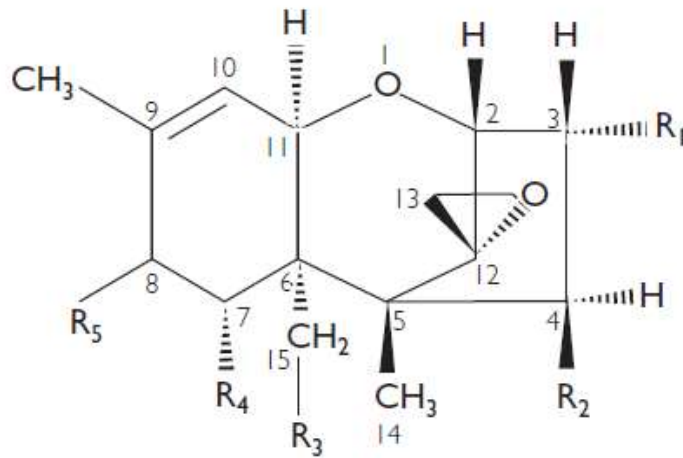
- La (ZEA) et ses dérivés ont la capacité de se fixer de façon compétitive sur les récepteurs œstrogéniques cellulaires.
- La ZEA est donc un perturbateur endocrinien. Sa fixation est due à sa capacité à adopter une conformation similaire aux œstrogènes naturels tels que le 17 β -estradiol.
- Chez l'homme, la ZEA est suspectée de changements pubertaires chez des milliers de jeunes enfants à Porto-Rico.

Trichothécènes

- 60 molécules biologiquement actives.
- Produites, principalement, par des espèces du genre *Fusarium* qui contaminent les céréales, particulièrement le maïs.
- Appartiennent au groupe des sesquiterpénoïdes :
 - Groupe A : la toxine T-2, la toxine HT-2 et le diacétoxyscirpénol (DAS).
 - Groupe B : le nivalénol, le déoxynivalénol (DON) et la fusarénone-X.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Trichothécènes



Toxine T-2 → formule brute : $C_{24}H_{34}O_9$

Masse moléculaire → 466,50 g/mol

Déoxynivalénole (DON) → formule brute : $C_{15}H_{20}O_6$

Masse moléculaire → 296,36 g/mol

	R1	R2	R3	R4	R5
Toxine T-2	OH	CH_3COO^-	CH_3COO^-	H	$(CH_3)CHCH_2COO^-$
DON	OH	H	OH	OH	O

Trichothécènes

Toxicité

- Groupe A: La toxine T-2 est probablement à l'origine de l'aleucie toxique alimentaire (ATA), maladie qui a touché des milliers de personnes en Sibérie pendant la Seconde guerre mondiale, effaçant de la carte des villages entiers.
- Hématotoxique (Myelotoxique +++), immunotoxique, cancérogène.
- Groupe B: Le déoxynivalénol (DON), toxine émétique ou encore vomitoxine (Inde, en Chine et dans les campagnes japonaises).
- Immunotoxique, hématotoxique (< groupe A).

Prévention

Avant la récolte

- Assurer, à la récolte sur pied, de bonnes conditions écologiques (irrigation suffisante, apport de minéraux...) et éviter les conditions écologiques favorables à l'infection fongique
- Eviter les résidus de plants intoxiqués afin d'empêcher le risque de contamination à la récolte suivante ou aux autres plants.
- Utiliser des traitements chimiques pour prévenir l'apparition de moisissures.
- Un choix de variétés de semences, une bonne rotation des cultures et irrigation, etc.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Prévention

Au moment de la récolte

- Une manipulation convenable de façon à éviter d'abimer les denrées.
- Un nettoyage avant l'entreposage.

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Prévention

Après la récolte

- Nettoyer fréquemment les systèmes de distribution des aliments pour animaux et les lieux de stockage.
- Maintenir des stocks dans des conditions de température et d'humidité appropriées.
- Utiliser des traitements chimiques antifongiques (ex : acides propionique et acétique)

2.2. Facteurs intrinsèques – facteurs extrinsèques

Prévention

- L'irradiation : des études récentes ont prouvé que la technologie des rayonnements s'avère efficace, pour l'élimination des mycotoxines éventuellement présentes dans les denrées alimentaires
- Les conditions lors de la transformation et de la vente des denrées ont aussi leur importance. Il a été recommandé par exemple d'utiliser des méthodes manuelles, mécaniques, ou électroniques, pour éliminer les arachides abimées des chaînes de transformation.