

2. TOXICOLOGIE ALIMENTAIRE

2.1. Toxicités et mécanismes d'action des substances toxiques

La toxicologie est la science des poisons, des toxiques ou des toxines.

- ✓ Un poison, toxique ou toxine est une substance capable de causer des dommages lorsqu'elle est administrée à un organisme.
- ✓ Un préjudice peut être défini comme une maladie, une blessure grave ou, finalement, la mort d'un organisme.

La toxicologie alimentaire porte sur les substances présentes dans les aliments qui pourraient être nocifs pour ceux qui consomment des quantités suffisantes de la nourriture contenant ces substances. Les aliments courants sont parfois contaminés par des niveaux inacceptablement élevés de substances toxiques. Ces substances peuvent être des toxiques inhérents, substances naturellement présentes dans les aliments, ou contaminants environnementaux qui se sont introduit dans les aliments soit pendant la préparation ou la transformation de ces aliments.

2.1.1. Origines des toxiques

En toxicologie alimentaire, il faut distinguer deux origines des toxiques ou contaminants présents :

a. Substances et denrées soumises à autorisation

- ✓ Additifs alimentaires
- ✓ Pesticides
- ✓ Médicaments vétérinaires
- ✓ Etc...

Pour lesquels, il est demandé un dossier d'autorisation de mise sur le marché et un dossier toxicologique très fourni.

b. Contaminants naturels

- ✓ Mycotoxines
- ✓ Phycotoxines
- ✓ Métaux lourds
- ✓ Etc...

Pour lesquels il n'y a aucune demande d'autorisation ni dossier toxicologique.

En toxicologie alimentaire, il faut également distinguer entre substance toxique **à seuil**, pour les produits non génotoxique et les substances dites **sans seuil** pour les produits génotoxiques et cancérigènes.

2.1.2. Cheminement du 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.
- ✓ 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.

Les étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme, comportes quatre principales phases (fig.3)

2.1.2.1. Absorption

On appelle absorption le processus de **pénétration** d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car, tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique, c'est-à-dire à des endroits éloignés du point de contact initial.

Divers facteurs peuvent influencer le processus d'absorption d'un produit : sa nature, sa solubilité, la perméabilité des tissus biologiques au point de contact, la durée et la fréquence de l'exposition, etc.

2.1.2.2. Transport et Distribution

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la **distribution**.

En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT (Dinitro-Diphényl – Trichloroéthane) se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres.

La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose.

2.1.2.3. Biotransformation ou métabolisation

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

L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée **biotransformation**, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins

toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, qui contient une multitude d'enzymes. Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

2.1.2.4. Excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'**excrétion** peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait) (fig. 3).

Par 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.

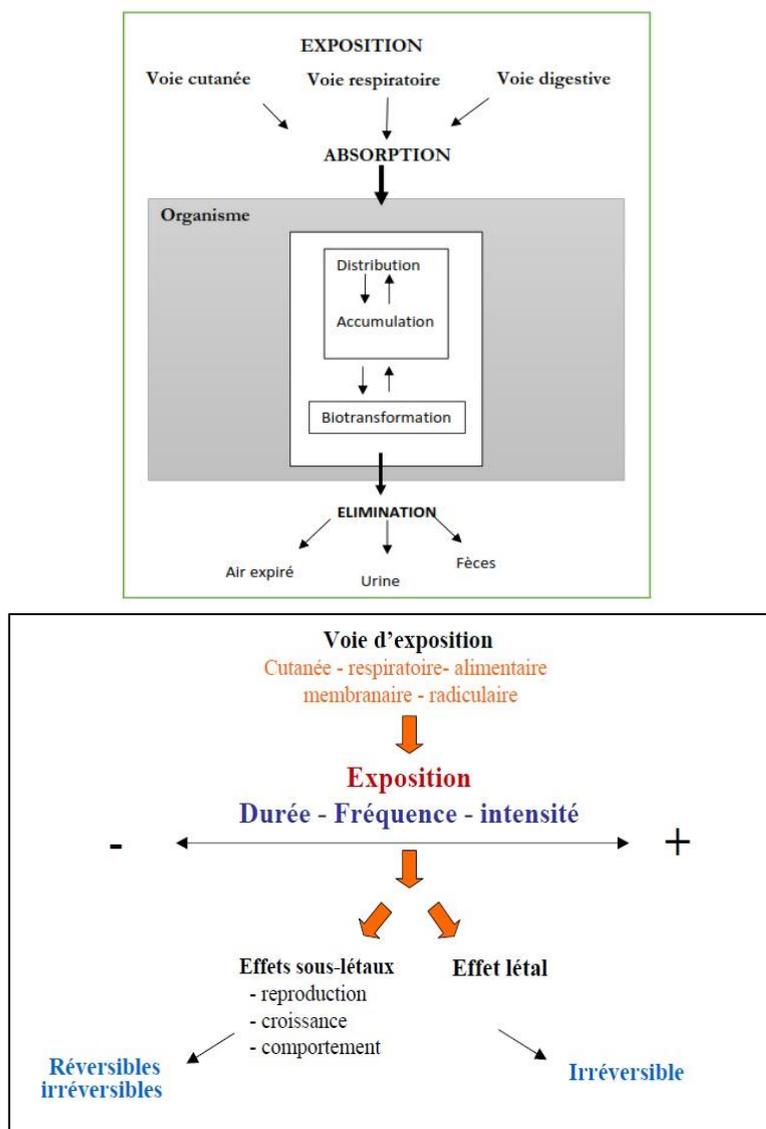


Figure 3 : Cheminement du xénobiotique dans l'organisme et voies d'exposition

2.1.3. Mécanismes d'action des toxiques

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la toxicité des xénobiotiques. Certains de ces mécanismes se rapportent au métabolisme ; en effet, l'organisme est capable de former un composé plus toxique que le produit ingéré, le métabolite formé pouvant être à l'origine d'altérations, nécrose ou cancer. Le composé toxique peut aussi intervenir sur des protéines essentielles, comme l'hémoglobine, inhibant sa fonction normale, le transport de l'oxygène, ou inhiber un certain nombre d'enzymes essentielles à la dégradation de composés endogènes. Au contraire, des substances comme l'alcool, peuvent induire des réactions enzymatiques, augmentant la quantité de composés toxiques formés, il en est de même des composés du tabac. (Fig. 4 , 5, 6 et 7).

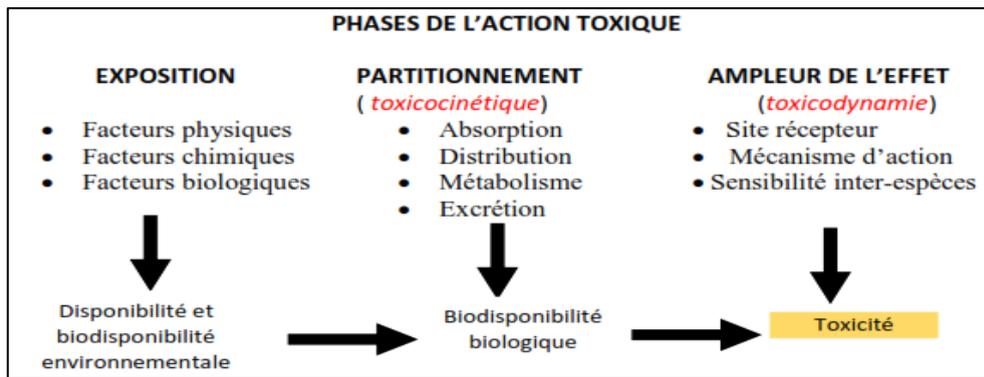


Figure 4 : Phases de l'action toxique

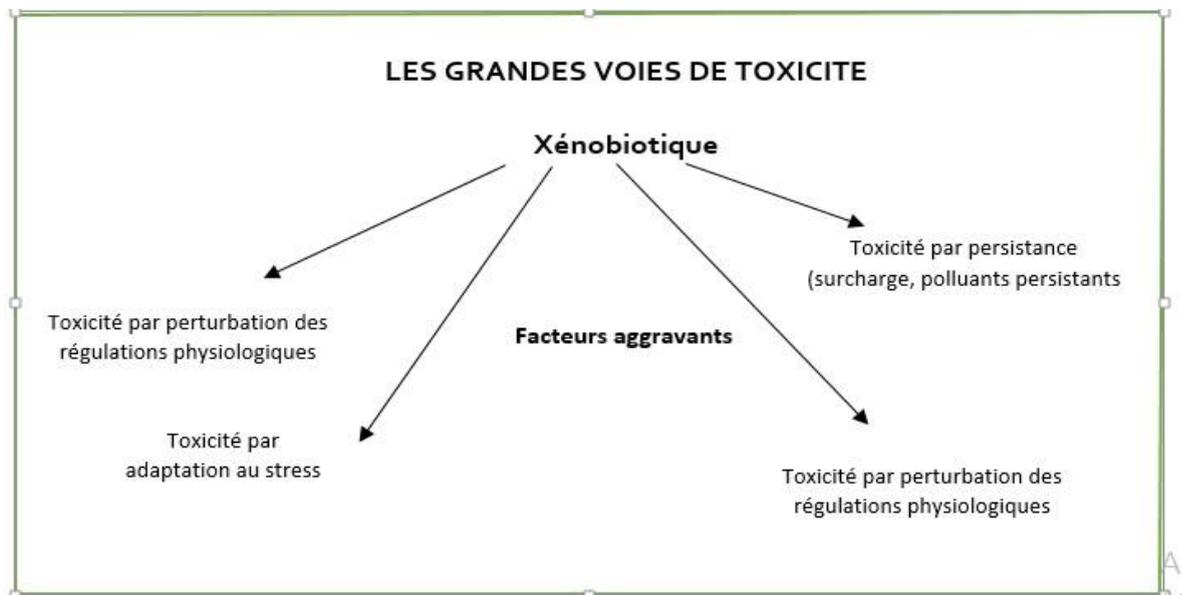


Figure 5 : Les grandes voies de toxicité

2.1.3.1. Interférence avec le transport d'oxygène

Ces mécanismes concernent surtout une action sur l'hémoglobine.

a. Formation de carboxy hémoglobine (HbCO)

L'oxyde de carbone se combine avec l'hémoglobine et la transforme en carboxyhémoglobine. L'hémoglobine est ainsi incapable de remplir sa fonction respiratoire : le transport d'O₂ vers les tissus.

b. Formation de méthémoglobine

Le fer ferreux de l'hémoglobine, sous l'action de certains xénobiotiques tels que les nitrites (de sodium : NaNO₂ ; de calcium Ca : Ca (NO₂)₂ ; d'amyle : C₅H₁₁NO₂) est oxydé en fer ferrique, formant la méthémoglobine, une hémoglobine incapable de fixer l'oxygène. Les nitrates réduits dans l'organisme par la flore intestinale en nitrites, exercent une action méthémoglobinisante.

c. Formation de sulfhémoglobine

Cette hémoglobine est responsable de cyanose et peut apparaître sous l'action de métabolites d'amines aromatiques nitrés qui transforme l'oxyhémoglobine (HbO₂) en hémoglobine peroxydée (Hb-H₂O₂), qui en présence de thiol se transforme en sulfhémoglobine (SHb-H₂O) stable. La cyanose persiste tant que les globules rouges ne sont pas détruits.

2.1.3.2. Interférence avec l'utilisation de l'oxygène et le stockage de l'énergie

L'ion cyanure CN⁻ se combine avec le fer ferrique de la cytochrome oxydase, le dernier maillon de la chaîne respiratoire et bloque ainsi la respiration cellulaire, au niveau des mitochondries. La roténone bloque aussi le transfert d'électrons à l'oxygène.

2.1.3.3. Action sur les enzymes

a. Inhibition enzymatique

✓ **Inhibition sur les cholinestérases** (l'acétylcholinestérase par des pesticides organophosphorés (parathion). L'enzyme inhibée entraîne une accumulation d'acétylcholine responsable des manifestations cliniques de l'intoxication.

✓ **Inhibition de certains cytochromes P450.** Les cytochromes P450, enzymes de phase I, intervenant dans la biotransformation des xénobiotiques peuvent être inhibés de façon compétitive par de nombreux xénobiotiques.

✓ **Inhibition non compétitive des enzymes.** Le mécanisme est fondé sur la formation d'un métabolite qui se lie de façon covalente à la moitié héminique ou à la partie protéique du cytochrome P450 et le rend inactif.

✓ **Inhibition des enzymes de la synthèse de l'hème par le plomb.** Le plomb a pour cible principale le système hématopoïétique ; il inhibe des enzymes nécessaires à la synthèse de

l'hème. Le plomb possède des propriétés thiolooprives s'exerçant vis-à-vis d'enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème et ayant au niveau de leur centre actif des fonctions thiols.

✓ **Action au niveau d'un cofacteur.** Le magnésium est souvent un cofacteur indispensable à la réaction enzymatique. Il est nécessaire à l'activité de la phosphatase alcaline. Le béryllium peut déplacer le magnésium et inhiber cette enzyme.

✓ **Inhibition de la synthèse d'une enzyme.** L'éthanol (dose aiguë) inhibe l'expression du CYP2E1.

b. Induction enzymatique

L'induction enzymatique est l'augmentation de la quantité d'une protéine. Le plus souvent c'est une augmentation de la transcription, mais il existe des mécanismes mettant en œuvre des augmentations de la stabilité ou une diminution de la dégradation des ARNm ou de la protéine elle-même.

2.1.4. Toxicité par formation de métabolites réactifs

Lors de réactions de biotransformation dans l'organisme, des xénobiotiques peuvent être activés en métabolites réactifs, ce sont surtout les cytochromes P450 qui interviennent dans cette bioactivation. Les métabolites réactifs électrophiles sont surtout formés par oxydation (quinone-imine, époxydes) ; des réactions de réduction peuvent aussi conduire à la formation d'espèces chimiques toxiques (radical libre). La fixation de métabolites réactifs sur des protéines modifie le soi de l'individu, entraînant chez un petit nombre de sujets une réaction immunitaire. Celle-ci peut être dirigée contre le soi modifié (induction d'une hépatite immuno-allergique par l'halothane, un anesthésique), ou bien contre le soi non modifié (hépatites auto-immunes associées à la présence d'autoanticorps, anti-LM, anti-LKM2, anti-LKM1, après prise de médicaments).

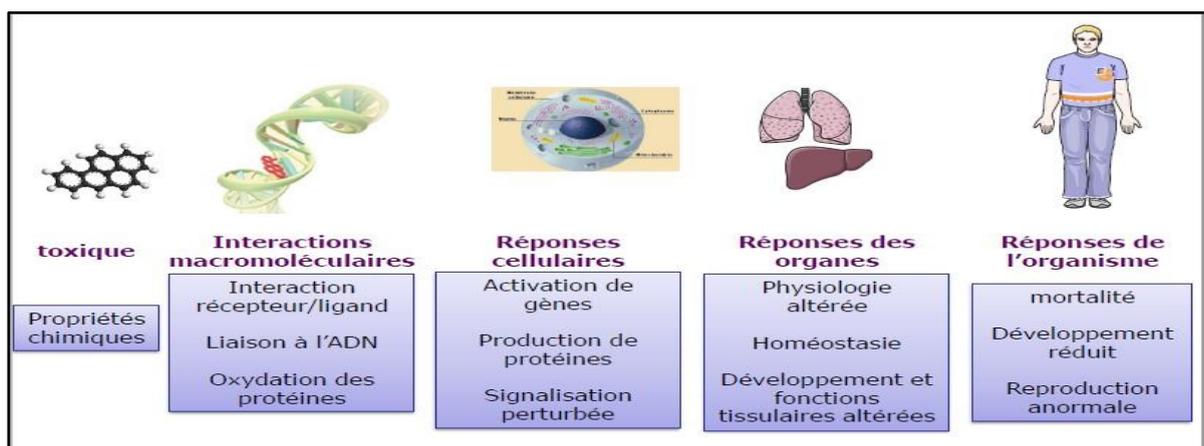


Figure 6 : Echelles de l'action toxique

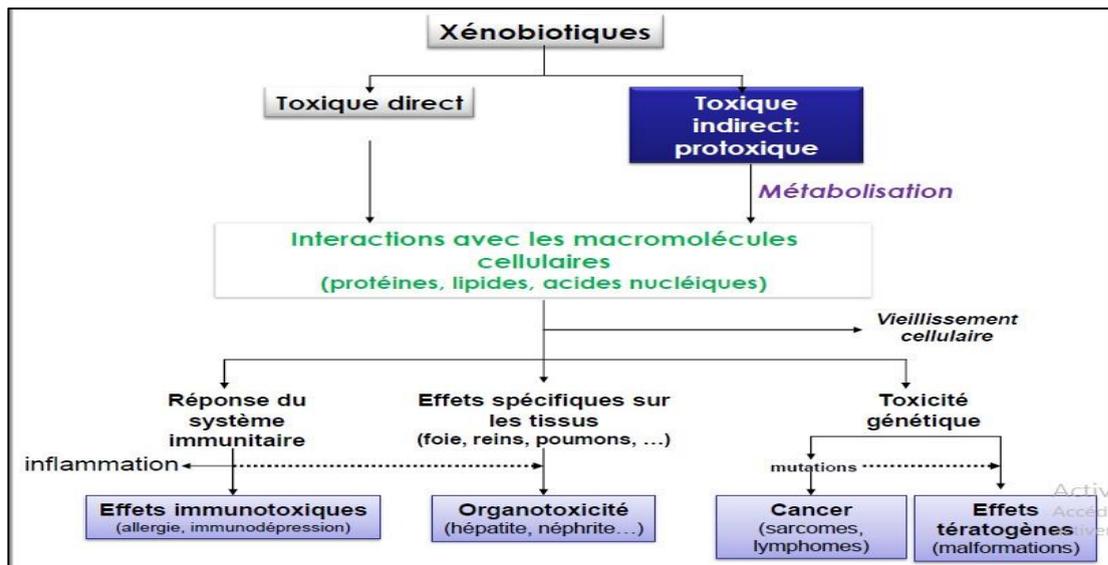


Figure 7 : Toxicité des organes

2.1.3.4. Toxicité intrinsèque/extrinsèque

Tout ce qui est issu du monde végétal ou animal n'est pas bon à consommer. Une substance toxique présente dans un aliment peut provoquer des affections graves. Lorsque la substance se trouve naturellement dans le végétal ou l'animal, il s'agit d'une **toxicité intrinsèque**. L'intoxication peut être due à des toxines aquatiques, des végétaux, champignons, moisissures et bactéries. Une substance toxique peut aussi apparaître lors de la préparation, de la transformation (l'alcool) ou de la cuisson d'un aliment. Des algues microscopiques peuvent infester des coquillages (moules, huîtres) consommés par l'homme et produire des toxines mortelles, thermostables (résistantes à la chaleur), responsables d'intoxications graves, parfois mortelles.

Lorsque la substance toxique est introduite volontairement pendant la préparation d'un aliment ou accidentellement, on parle de toxicité extrinsèque. La substance peut être introduite pour améliorer la consistance de l'aliment, son goût, sa conservation, augmenter son rendement, sa culture ou faciliter son exploitation. Elle peut aussi se retrouver dans un produit alimentaire de manière accidentelle :

- ✓ lors du traitement du sol et de la plante par des engrais retrouvés dans l'aliment,
- ✓ lors de sa préparation en industrie ou de son traitement en cuisine ;
- ✓ par des résidus de pesticides contenus dans l'alimentation de l'animal ou des traces de médicament.