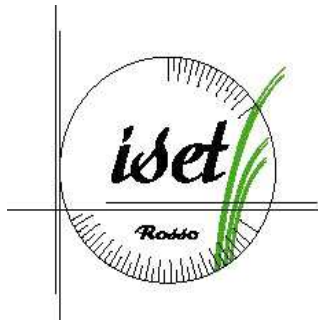


INSTITUT SUPERIEUR D'ENSEIGNEMENT TECHNOLOGIQUE

ISET-Rosso



Département: Sciences et Technologies des Aliments (DSTA)

Module : Toxicologie Alimentaire

Sixième Semestre (S6)

Enseignant Dr. Ahmed ABEID

Année universitaire: 2019-2020

Sommaire

Introduction	1
I- ALIMENT ET SOURCE DES TOXIQUES	2
1-1-Toxicité intrinsèque	3
1-1-1-Pollution technologique : technique culinaire.....	3
1-1-2-Intoxication par des éléments d'origines animales ou végétales.....	3
1-2-Toxicité extrinsèque.....	4
1-2-1-Pollution agricole : Nitrate dans les légumes	4
1-2-2- Pollution par des médicaments vétérinaires	4
1-2-3-Pollution technologique	4
1-2-4-Pollution industrielle.....	4
1-2-5-Pollution technologique par des « additifs alimentaires ».....	5
1-3-Différentes types d'additifs alimentaires	5
II-DIFFERENTES FORMES DE LA TOXICITE	6
2-1-Déséquilibres nutritionnels (malnutrition).....	6
2-2- Modification de l'utilisation digestive des aliments	6
2-3- Toxicité proprement dite.....	6
2-3-1- Effets toxiques (réversible ou irréversible).....	6
2-3-2- Toxicité directe et indirecte	8
2-3-3- toxicité aigue, subaigue et à long terme	8
III-MODE D'ACTION DES TOXIQUES	10
3-1-Phase d'exposition.....	10
3-1-1-Pénétration par la voie respiratoire (inhalation).....	11
3-1-2 Pénétration des toxiques par la voie digestive	12
3-1-3-Pénétration par la voie cutanée	13
3-1-4-Pénétration par injection.....	13
3-2- Phase toxococinetique	14
3-2-1-Absorption et diffusion de la substance toxique.....	15

3-2-2-Distribution et localisation des toxiques	17
3-2-3-Métabolisation des toxiques	18
3-2-4- Excrétion des molécules ou élimination des métabolites	21
VI- METHODES EVALUATION ET CALCULE DES DOSES TOXIQUE	22
4-1-Évaluation théorique de la manifestation toxique.....	22
4-2-Évaluation pratique et expression de la toxicité	23

Liste des phigures

Figure 1 : Sources des composés toxiques	2
Figures 2 : Effets toxiques des préparations culinaires	3
Figures 3 : Effets des toxiques d'origine végétale et animale.....	3
Figures 4 : Effets toxiques d'additifs alimentaires.....	5
Figure 5: Facteurs influençant les trois paramètres (R, SXT, Aff) de toxicité (T).	7
Figure 6: Voies de pénétration des toxines dans l'organisme	11
Figure 7 : Déposition des poussières dans les voies respiratoires.....	12
Figure 8: Différents phases de la toxicocinétique	14
Figure 09 : différents mécanismes de transports membranaires	15
Figure 10 : Filtration à travers les pros membranaires.....	16
Figure 11 : Transport des substances solides par Phagocytose.....	17
Figure 12: Relation dose ou concentration avec effet ou réponse.....	24

Liste des schémas

Schéma 1 : Différentes formes de toxicité	9
Schéma 2 : Différentes mode d'action des toxiques	10
Schéma 3 : Réactions des métabolismes des substances toxiques dans l'organisme.....	20

Introduction

Étymologiquement, la « toxicologie » signifie « l'étude des poisons » (du latin « toxicum » poison)

En fait, cette définition est très restrictive puisque la toxicologie actuelle étend son domaine bien au delà de la seule d'étude des poisons (substance capable de *troubler gravement ou d'interrompre les fonctionnements vitale*).

La toxicologie s'intéresse à tout altéragène *présentant un risque pour la santé de l'homme*. Elle dépend ainsi aux souhaits de *la société de connaître et de prévenir* les effets des substances synthétiques ou naturelles auxquelles l'homme est exposé.

La toxicologie est reconnue depuis longtemps comme étant la science des poisons, c'est-à-dire qu'elle étudie les effets néfastes d'un xénobiotique sur les organismes vivants. Il s'agit d'une science qui fait appelle au plusieurs disciplines de la science fondamentale (chimie, Biochimie, physique, mathématique...).

On dit qu'une substance est toxique lorsque, après pénétration dans l'organisme, quelle que soit la voie, à une certaine dose unique ou répétée, elle provoque, immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme pouvant aller jusqu'à l'arrêt complet de ces fonctions et amener la mort.

La toxicologie alimentaire ou nutritionnelle, porte particulièrement son attention sur les molécules qui se trouvent dans les aliments.

I- ALIMENT ET SOURCE DES TOXIQUES

La toxicologie alimentaire s'intéresse aux produits alimentaires car ils sont souvent soumis aux procédés de conservation (additifs, colorants, conservateurs...), des technologies de transformation (fumage, fermentation...). Elle s'intéresse aussi à la nocivité des produits phytosanitaires, pesticides, hormone.

La toxicologie est une importante discipline comportant plusieurs branches notamment :

- **La toxicologie analytique** : dont le but est d'identification et quantification des toxiques. Elle possède des techniques plusieurs, nécessaires à l'évaluation de quantités généralement très faibles dans des milieux complexes.
- **La toxicologie clinique** : discipline médicale permettant de combattre des effets des toxines sur l'homme.
- **La toxicologie réglementaire** : partie du droit alimentaire qui dans les textes officiels, fixe les normes (tolérance, autorisation et interdiction).
- **La toxicologie moléculaire** : a pour but d'accéder à la connaissance des mécanismes d'action des toxiques. A l'intérieur de cette branche se développe rapidement la toxicologie génétique.
- **La toxicologie biochimique** : elle facilite la sélection des molécules toute en permettant les études qui leur font subir.

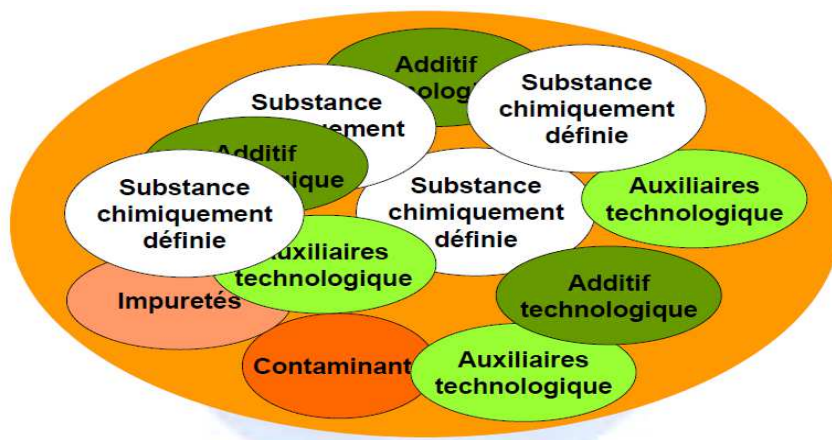


Figure 1 : les sources des composés toxiques

La toxicité de l'aliment peut-être :

- A) Naturelle ou Intrinsèque : l'aliment contient une substance toxique naturellement présente ou apparue au cours d'un traitement technologique (fermentation, fumage.)
- B) Extrinsèque : elle est le résultat d'une contamination par un produit introduit dans l'aliment au cours de sa production ou de sa fabrication de manière intentionnelle (additif.) ou accidentelle (lavage, matériaux).

1-1-Toxicité intrinsèque

1-1-1-Pollution technologique : technique culinaire



Figures 2 : effets toxiques des préparations culinaires

- le chauffage des corps gras, dans des conditions proches de celles qu'on rencontre parfois dans les préparations culinaires, peut donner naissance à des substances indigestes ou toxiques. Le fumage, la cuisson à la grillade peuvent contribuer à la contamination des aliments par des hydrocarbures cancérigènes.

1-1-2-Intoxication par des éléments d'origines animales ou végétales



Figures 3 : effets des toxiques d'origine végétale et animale

-Les pommes de terre exposées à la lumière et à l'humidité se remettent à germer, et prennent une couleur verte.

Cette couleur verte indique une concentration importante *de glycoalcaloïdes*.

-Les métaux lourds présentent naturellement des produits d'origine animale (crevette, bivalve

1-2-Toxicité extrinsèque

1-2-1-Pollution agricole : Nitrate dans les légumes

Les nitrates répandus dans les sols ne polluent pas seulement l'eau, ils restent aussi dans les légumes.

1-2-2- Pollution par des médicaments vétérinaires

DEPUIS 1988, une directive communautaire interdit l'emploi des hormones de croissance pour l'engraissement de la viande de boucherie et volaille. Mais beaucoup d'animaux sont encore traités clandestinement aux hormones (*les bêtagonistes*).

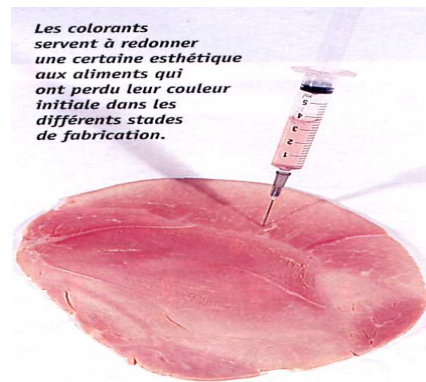
1-2-3-Pollution technologique

- Les traces de produits d'entretien adhèrent sur les surfaces entrant au contact des denrées alimentaires, créent un risque d'intoxication pour le consommateur.
- Le jus, le lait contenu dans un récipient et ces produits dissolvent le plomb du revêtement.

1-2-4-Pollution industrielle

Pollution des aliments par le rejet dans l'eau de déchets industriels contenant du mercure. L'exemple le plus connu est celui de Minamata, au Japon, où de nombreux pêcheurs ont été gravement atteints (cas mortels et nombreuses maladies nerveuses graves et irréversibles) pour avoir consommé régulièrement et en grande quantité, du poisson pêché dans une zone très polluée.

1-2-5-Pollution technologique par des « additifs alimentaires »



Figures 4 : effets toxiques d'additifs alimentaires

Conservateurs, colorants, anti-oxygène... consommées en excès. Certaines de ces substances sont nocives. C'est le cas des sulfites, des anti-oxydants, qui provoquent des allergies chez les asthmatiques.

1-3-Différentes types d'additifs alimentaires

- **Les colorants (code E100)** : Ils renforcent ou donnent de la couleur.
- **Les conservateurs (code E200)** : Ils empêchent la prolifération de micro-organismes indésirables, aux denrées alimentaires et de moisir etc.
- **Les antioxydants (code E300)** : Ils diminuent l'oxydation c'est à dire qu'ils empêchent les matières grasses de rancir, les fruits de « brunir » une fois coupés.
- **Les agents de texture (code E400)** : Ils donnent une structure et une consistance à un aliment. (Il y a les émulsifiants, les stabilisants, les épaississants et les gélifiants).
- **Les acidifiants (code E500)** : Ils permettent de corriger l'acidité d'un aliment.
- **Les exhausteurs de goût (code E600)** : Ils renforcent et améliorent le goût.
- **Les édulcorants (code E900)** : Ils permettent remplacer le sucre classique en apportant une saveur sucrée.

II-DIFFERENTES FORMES DE LA TOXICITE

2-1-Déséquilibres nutritionnels (malnutrition)

Aliment à forte dose ou carence,

2-2- Modification de l'utilisation digestive des aliments

-Irritation du tube digestif- effet purgatif (EX : orange (colorant) et cyclamates (édulcorant))

-Irritation des enzymes digestives Diminution du coefficient d'utilisation digestive.

Action sur les efforts intestinale (antiseptique et anti biologique)Diminution de la synthèse des vitamines (facteur antihémorragique).

2-3- Toxicité proprement dite

2-3-1- Effets toxiques (réversible ou irréversible)

Les effets toxiques : sont des manifestations biologiques négatives résultat d'introduction entre une molécule exogène (xénobiotique) et une molécule endogène (récepteur), selon l'effet toxique nous pouvons distinguer deux types.

***toxicité réversible**

L'action toxique basée sur une liaison réversible est analogue à l'action de certains agents pharmaceutique. Cette action est liée à la concentration du toxique. La toxicité disparaît avec la l'élimination du toxique.

Une dose administrée une seule fois peut être toxique ou même mortelle. En revanche, la même dose fractionnée dans le temps peut être sans effet décelable.

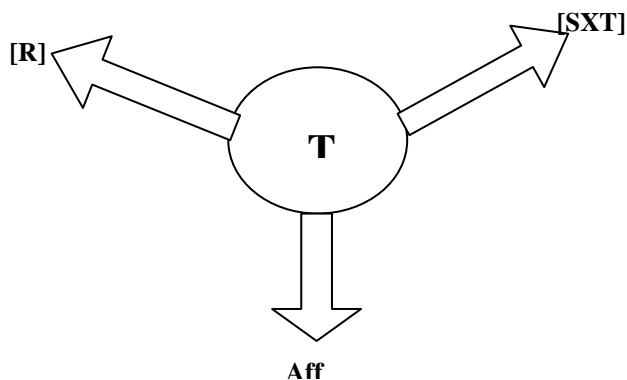


Figure 5: Facteurs influençant les trois paramètres (R, SXT, Aff) de toxicité (T)

$$T = f([SXT] [R] Aff)$$

T : effet toxique

[SX_T] : concentration de la substance xénobiotique ou de ses métabolites toxiques. Elle dépend de propriétés physicochimiques, doses ingérées, métabolisme).

[R] : concentration du récepteur endogène. Elle dépend de l'espèce animale, du tissu, de l'âge, du sexe, de l'équilibre hormonale et de l'état de nutrition...cet.

Aff : affinité du récepteur pour la substance xénobiotique. Elle dépend de la nature de SX_T et de caractéristiques biochimiques de R.

***toxicité irréversible**

Les liaisons irréversibles sont des liaisons covalentes. **Le dommage induit persiste** après la disparition du toxique, un dommage ultérieur s'ajoutera aux précédents (accumulation des effets sur une longue période identique à l'effet d'une dose forte distribuer pendant une courte période).

2-3-2- Toxicité directe et indirecte

***Toxicité directe**

Le toxique produit ses effets sous la forme dans laquelle a été absorbé, c'est le cas de la plupart des **toxines** (protéines complexes en générale sensibles à la chaleur se composant comme antigènes spécifiques), des alcaloïdes (strychnine...)

***toxicité indirecte**

Dans ce cas, c'est ne plus la substance absorbée qui est responsable de la toxicité mais un ou plusieurs éléments de ses métabolites.

La substance engendrant dans l'organisme des intermédiaires toxicité peut être qualifiée de substance **protoxique**.

EX : hexane (protoxique) donne comme métabolite l'exanediène 2,5 toxique.

2-3-3- toxicité aigue, subaigue et à long terme

Trois types de toxicité basée sur la durée d'exposition au toxique peuvent être considérés :

***Toxicité aigue :**

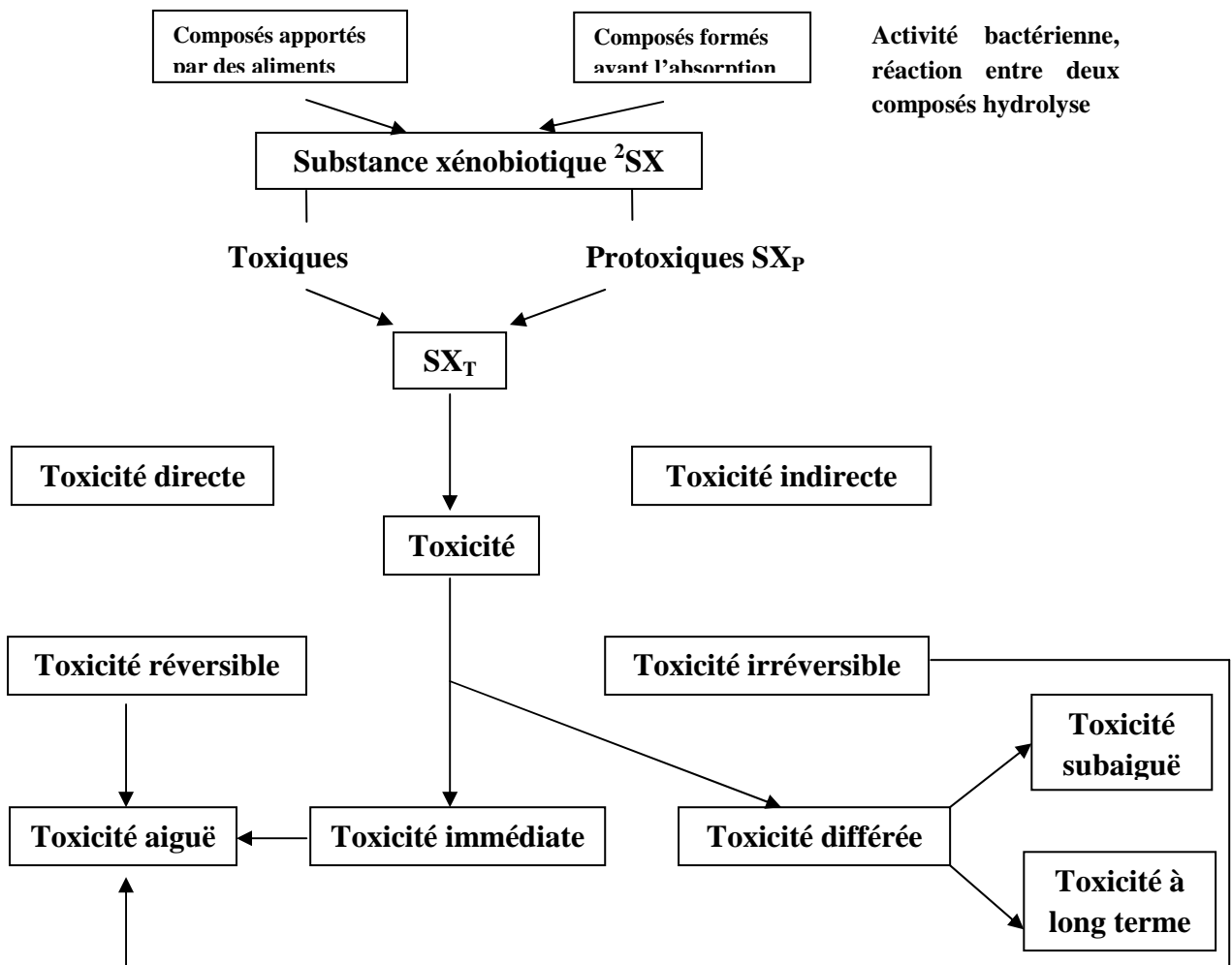
Administration d'une seule dose à un court période (15 jours).elle permet de la détermination de la dose létale (DL).

***Toxicité subaigue**

Administration fréquente du toxique pendant une durée supérieure au 1/10e de la vie de l'animal.

***Toxicité à long terme**

Exposition à des faibles doses pendant toute la durée de la vie de l'animal.



Activité bactérienne,
réaction entre deux
composés hydrolyse

Schéma 1 : Les différentes formes de toxicité

III-MODE D'ACTION DES TOXIQUES

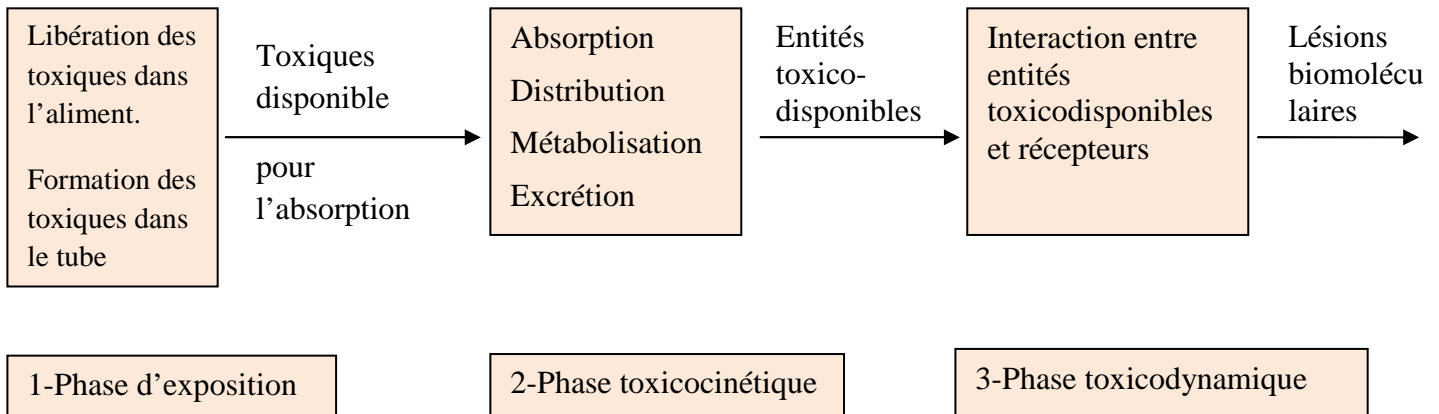


Schéma 2 : différentes mode d'action des toxiques

3-1-Phase d'exposition

Pénétration des toxiques dans l'organisme

Les effets toxiques d'une substance sont liés à la qualité de substance qui passe dans l'organisme, cette quantité même à plusieurs facteurs :

- La voie de pénétration, les propriétés physiques et chimiques de la substance, la dose ingérée, l'état de l'individu, l'état de tissu, l'âge, le sexe, l'espèce, l'équilibre hormonal, le métabolisme, l'état de nutrition...cet.

Les voies de pénétration habituelles sont les voies respiratoires (par inhalation) ; la peau (par pénétration cutanée) et la voie digestive (par ingestion) en plus (l'injection)

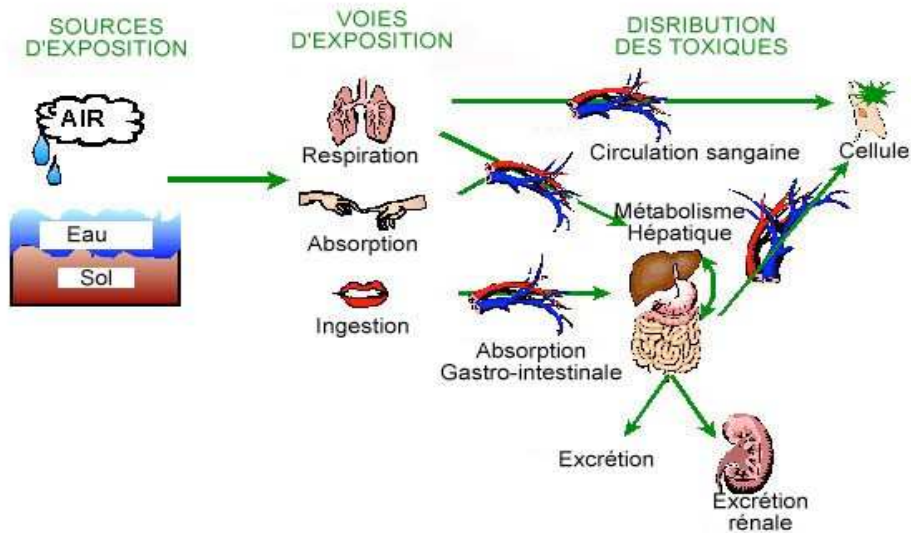


Figure 7: Voies de pénétration des toxines dans l'organisme

3-1-1-Pénétration par la voie respiratoire (inhalation)

L'appareille respiratoire fonctionne comme une pompe aspirante où se font les échanges gazeux entre l'air des alvéoles et le sang des vaisseaux capillaires qui tapissent les alvéoles pulmonaires, qui permet l'absorption et l'élimination des gaz.

Dans la majorité des milieux de travail, la voie respiratoire représente la principale voie d'entrée des contaminants. La forte possibilité que l'air ambiant soit contaminé par des vapeurs, des gaz, des fumées, des poussières, etc. explique cette situation. (Inhalation de fumées de soudure).

De nombreux facteurs sont à considérer dans l'absorption d'un produit par les poumons.

-Pour les gaz et les vapeurs, il s'agira de la concentration, de la durée d'exposition, de la solubilité dans l'eau et les tissus, de la réactivité et du débit sanguin ;

-pour les particules (ex. : poussières, fibres, fumées, brouillards, brume, pollen, spores), il s'agira des caractéristiques physiques (le diamètre, la forme, etc.).

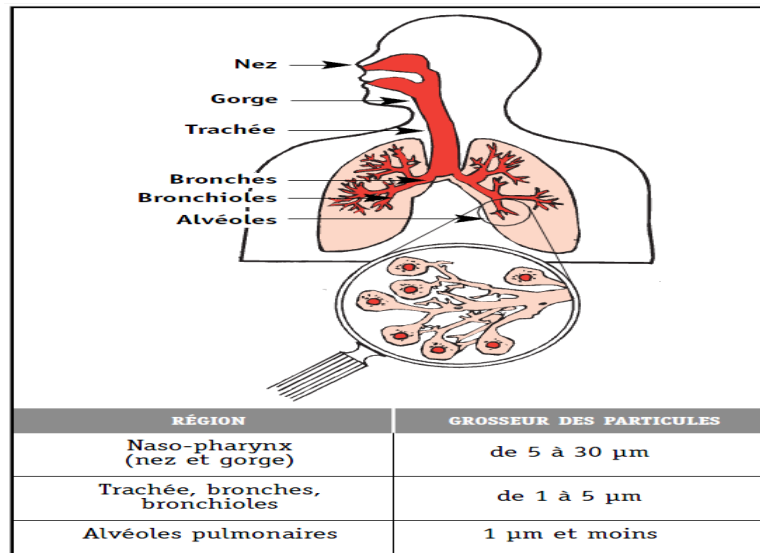


Figure 8 : Déposition des poussières dans les voies respiratoires

3-1-2 Pénétration des toxiques par la voie digestive

Les toxiques alimentaires pénètrent généralement dans le tube digestif avec l'eau et les aliments solides. Au cours de la « désintégration » (délitescence) que l'aliment subit pendant les premières phases de digestion, le toxique est progressivement libéré et disponible pour l'absorption. Mais des substances toxiques peuvent se former également dans le tube digestif. La flore intestinale peut intervenir dans les transformations biochimiques des composés exogènes (absorbés par voie orale ou rejetés par le cycle d'élimination entérohépatique); les nitrosamines sont des toxiques cancérigènes résultats de la réaction dans l'estomac des nitrites sur les amines secondaires.

L'ingestion directe des toxiques est peu fréquente. Dans l'intoxication professionnelle, elle concerne sur tout les médicaments, les additifs alimentaires, les hormones et les pesticides dont les résidus peuvent restés fixer sur les produits agricoles, c'est pour quoi dans les locaux ou les produits sont manipulés, il est normalement interdit de consommer des aliments, de manger, de boire ou de fumer.

3-1-3-Pénétration par la voie cutanée

La peau a des multiples fonctions, dont la protection de l'organisme du milieu externe, elle se pose au passage des substances hydrosolubles mais il facilite le passage des substances liposoluble (les produits cosmétique, les huiles végétales....)

Leur pénétration dépend de leur viscosité et de leurs volatilités

L'eau issue des glandes sudoripares transport le sel, l'urée, des acides aminés, des acides lactiques et acides citriques ce qui conduit à une acidité élevée.

La prolifération des bactéries sur la peau peut conduire au passage de leurs sécrétions toxiques par la paroi lipidique, ce qui fragilise l'organisme et conduit à la désactivation de certaines réactions enzymatiques, lorsque la défense hydrolipidique a été franchie.

L'inactivation des enzymes et le déséquilibre du pH peut se traduire par des troubles cutanés.

Des nombreux toxiques industriels franchissent la barrière lipidique, certains altèrent le gèle lipidique puis se diffusent dans le sang et engendrent une action toxique plus grave. D'autres n'agissent que en surface en perçant le gèle lipidique ou en modifiant la structure protidique.

La pénétration des toxiques par la peau dépend de plusieurs facteurs

- De la substance toxique : la taille des molécules, volatilité et action chimique....
- De l'individu : de l'état de sa peau, son hygiène...
- Des conditions environnementales : la durée de contact, la température

3-1-4-Pénétration par injection

Cette voie de pénétration dans l'organisme peut être volontaire Ex : la drogue ou pharmacodynamique ou expérimentale ou même criminel.

Dans tous les cas l'injection dépend de la nature du produit, de l'endroit et la nature de l'injection (sous cutanée ou involontaire).

3-2- Phase toxococinetique

Définition de la toxococinetique est l'étude des données quantitatives en fonction du temps, sur **l'absorption, le métabolisme et l'excrétion** d'une substance xénobiotique.

La réponse de l'organisme à une substance toxique dépend de plusieurs facteurs :

- La qualité chimique de la substance
- La quantité de la substance
- L'absorption
- La distribution (localisation et rétention)
- La métabolisme ou transformation chimique
- L'excrétion ou élimination des produits non métabolisés

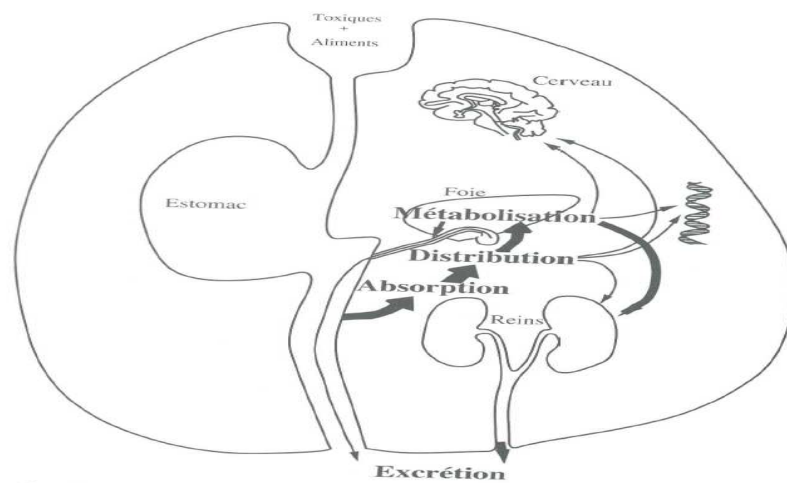


Figure 9: Différents phases de la toxicocinétique

3-2-1-Absorption et diffusion de la substance toxique

Le transfert des molécules à travers les diverses membranes tel que : l'épithélium gastro-intestinale, les tubules néphrétiques, le franchîmes hépatique, la peau, les placentas.....

Il existe quatre mécanismes pour le passage des toxiques à travers les membranes cellulaires à l'organisme.

- Diffusion passive
- Filtration à travers la paroi membranaire
- Transport actif
- Endocytose

Ceux deux dernières ce caractérisent par une participation actif des cellules au transfère membranaire.

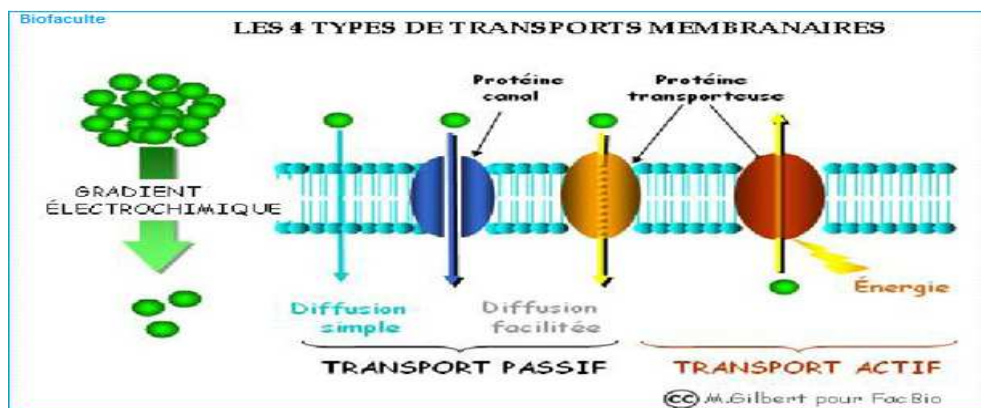


Figure 10 : différents mécanismes de transports membranaires

3-2-1-1 La diffusion passive

Elle s'agit de la solubilité du toxique ou une agitation thermique suffisante de la molécule, elle se fait souvent en gradient de la concentration, c'est le mécanisme la plus importante dans l'absorption et la distribution des toxiques.

3-2-1-2 la filtration

Elle se fait à travers les ports membranaires et concerne surtout les petites molécules hydrosolubles.

Les ports des capillaires (environ 70 nm) laissent passer des molécules dont les masses moléculaires (MM) peuvent atteindre celle de l'albumine, soit environ 60 000 μm .

Les ports cellulaires (environ 4nm) ne laissent passer que les molécules ayant des MM inférieure à 60 μm .

Les molécules dont les MM sont situées entre 6 et 60 μm restent dans l'espace extracellulaire en équilibre avec celle qui se trouve dans le plasma.

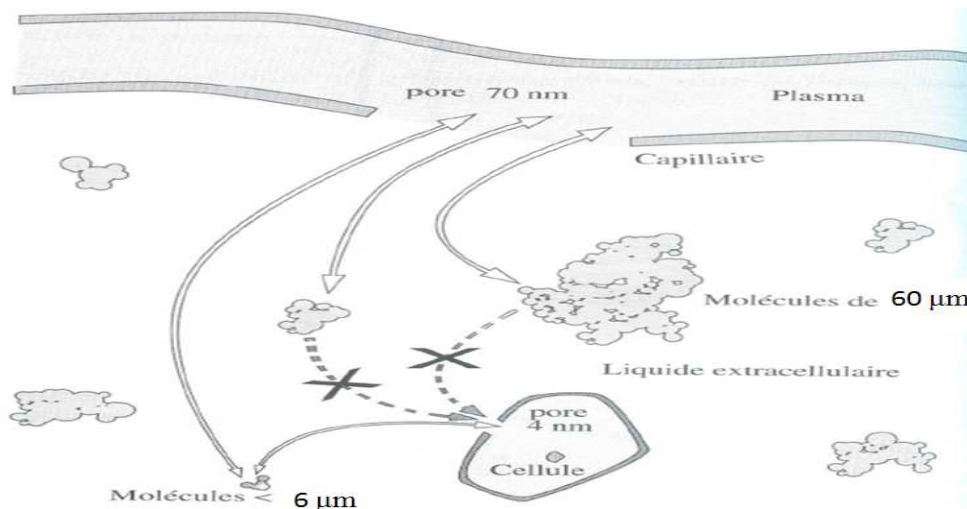


Figure 11 : filtration à travers les pros membranaires

3-2-1-3-l'Endocytose

Phagocytose (particules solides) ou pinocytose (substances liquides)

Il s'agit d'un phénomène physiologique d'invagination de la membrane cellulaire qui englobe des gouttelettes ou des particules, ce processus permet de la pénétration des substances même s'il ne pas soluble, c'est un phénomène très lent.

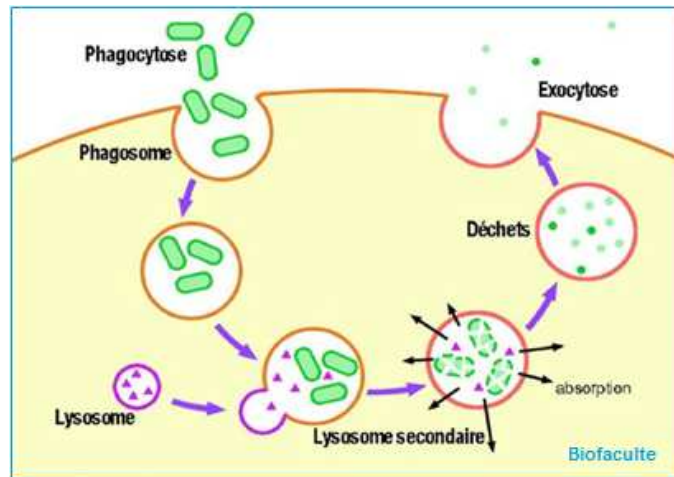


Figure 12 : transport des substances solides par Phagocytose

3-2-1-4-le transport active

Il se fait même en absence de gradient de concentration grâce à une dépense d'énergie, liée à la présence d'ATP et à des molécules transporteurs.

3-2-2-Distribution et localisation des toxiques

Les lieux de fixation des substances toxiques ainsi que leur cinétique de fixation sont très importantes que la rapidité et l'intensité avec laquelle les récepteurs capturent le toxique, ainsi la finalité chimique et ressemblance de la molécule avec les constituants naturels de l'organisme.

3-2-2-1-Voie orale

- Au niveau de la bouche la possibilité de pénétration est décrite par muqueuse l'Ingal et plancher buccale.
- Dans l'estomac l'absorption est limitée sauf pour quelques substances comme : l'acide, l'aspirine, la caféine...etc.
- Au niveau de l'intestin grêle l'absorption est plus importante car la muqueuse est richement vascularisée et elle a une grande surface d'absorption qui concerne à la fois : les aliments, les médicaments et les toxiques. La pénétration des toxiques est plus rapide à jeun ou avec l'eau, elle est plus lente avec le lait sauf si elle est liposoluble elle est encore plus lente avec les aliments.

Les toxiques introduits par la voie digestif attient le foie qui est un milieu très important de métabolisme et dénaturation des toxiques.

- Dans le grand intestin l'absorption est plus faible mais la substance passe rapidement dans la circulation sanguine ce qui explique l'intérêt de pharmacologie par suppositoire, alors que la muqueuse récolté entraine le médicament vers le foie.

3-2-2-2-Voie pulmonaire

Les toxiques passent dans le sang et atteindre directement les cerveaux et les raines sans passer par le foie.

Un produit peut être toxique par la voie orle mais il est trop toxique par la voie pulmonaire

EX : le pétrole lampent à une DL50 de 50 à 30 ml/kg chez les rats par la voie orale mais quelques gouttes par la voie pulmonaire peuvent causées un pneumo phatique

3-2-2-3-Voie cutanée

C'est une voie très importante pour les substances toxiques liposolubles ou toutes les substances qui arrivent à vaincre l'obstacle constitué par les sélections produite par les glandes sébacées après pénétration la distribution se fait par la circulation sanguine.

3-2-2-4-Injection intraveineuse

Le produit passe dans le sang au moment de l'injection et la vitesse de la pénétration joue un rôle important dans la manifestation toxique

3-2-3-Métabolisation des toxiques

3-2-3-1-Définition

Le métabolisme est une ensemble des réactions en chaine plus ou mois nombreuses et complexes qui transformes les substances introduites dans l'organisme en drivés assimilables ou éliminables.

EX : la transformation du glucose en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, les méthanol sont moins toxiques dans le cas de toxicologie classique mais dans la toxicologie génétique, la nocivité devienne plus en plus importante dans le cas des (HAP) Hydrocarbures aromatiques polycyclaires qui son transformés par oxydation en métabolite cancérogènes plus toxique.

Les principaux sites de ses réactions c'est le foie puis le poumon, l'estomac, la peau et les reins, ont distingue deux réactions

A- Réaction de phase 1 : oxydation réduction et hydrolyse

B- Réaction de phase 2 : C'est la production d'un composé conjugué (bio-synthétisé) apparie du toxique ou d'un métabolite ou d'un produit métabolite endogène.

3-2-3-2-facteurs influençant le métabolisme

A- Facteur génétique : Différence entre les espèces ou même les individus de même espèce.

B- Facteur physiologique : Age, sexe, gestation, état nutritionnelle, maladie (diabète, insuffisance rénale...) ...

C- Facteurs liés à l'environnement : apports des composés étrangers, médicaments et autres toxiques

3-2-3-3-Rôles des enzymes dans les réactions des métabolites

Les enzymes catalysent les réactions les plus diverses ainsi leurs rôle est capitale, chaque cellule contienne 4000 à 10000 enzymes qui agissent successivement ou simultanément sur les substances endogènes ou exogènes.

Certaines molécules induisent la synthèse d'un enzyme alors que d'autre limitent le rôle des enzymes, nous pouvons distinguer deux types des réactions de métabolisme :

A- Réaction d'oxydation

C'est une réaction qui utilise l'oxygène de l'air et qui nécessite l'action du système enzymatique complexe, comprend le cytochrome P450, ce type des réactions conduit au niveau du foie à la formation des métabolites toxiques.

B- Réaction de conjugaison

C'est un mécanisme qui conduit à la synthèse de nouvelle molécule, en générale plus soluble, ce qui favorise l'excrétion urinaire et la détoxification mais elle nécessite l'action de système enzymatique.

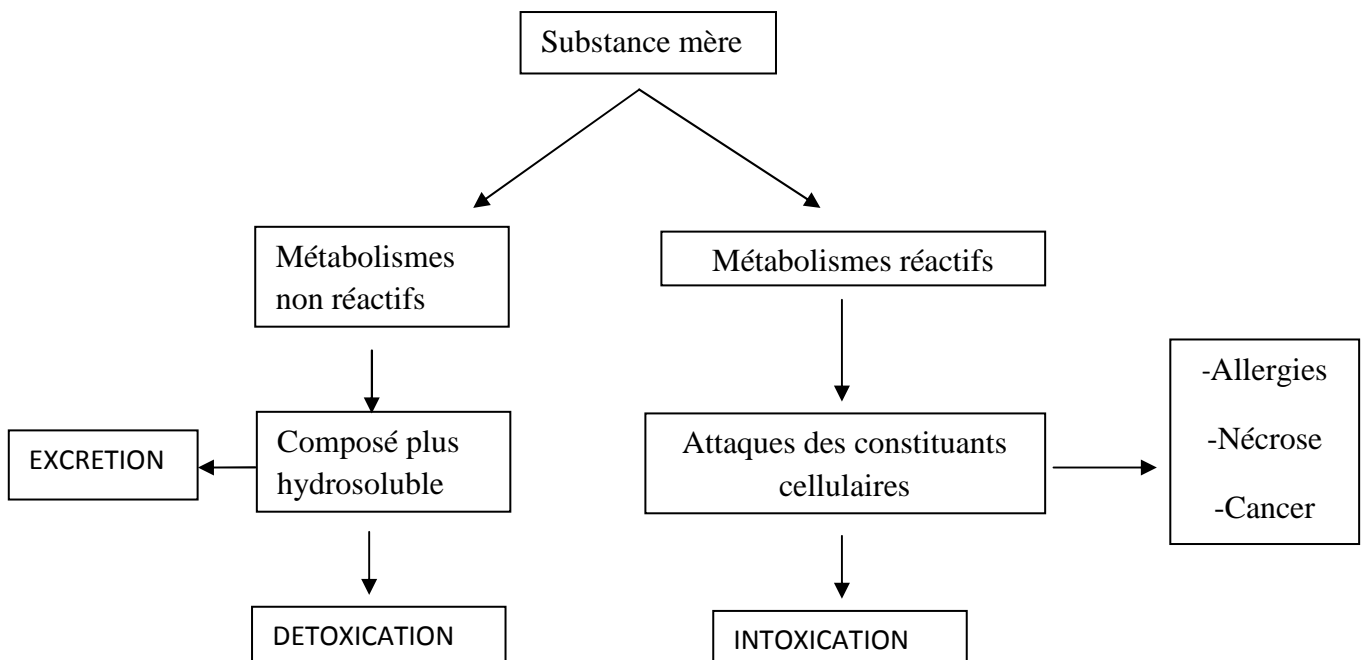


Schéma 3 : réactions des métabolismes des substances toxiques dans l'organisme

3-2-4- Excrétion des molécules ou élimination des métabolites

Une substance peut être rejetée par l'organisme ou sa forme propre ou après dégradation, donc métabolisme et distribution et diffusion sur un ou plusieurs organes.

Il existe plusieurs voies d'élimination ou d'excrétion des toxiques de l'organisme :

3-2- 4-1-Par voie cutanée

Les composé minéraux comme le sel, les métaux lourds et certaines composés organiques comme : la quinine et les produits volatiles (essences) peuvent être entraînés par excrétion les glandes sudoripares, ce processus en générale à une importance limitée.

3-2- 4-2-Par voie respiratoire

L'air expiré et évacue les produits volatiles et les particules inhalés dont les diamètres dépassent 5 nm certaines produits bien que volatiles serons orientés par leur réactivités chimique vers la métabolisation ou la fixation définitive.

3-2- 4-3 par la voie salivaire

Cette voie d'élimination est faible mais elle eut être utilisée analytiquement EX : dosage de mercure dans le salive

3-2- 4-4-Par excrétion biliaire et intestinale

Des nombreux des molécules peut être stockés par le foie ou excréter dans la bulle par canal cholédoque qui les dirigent vers l'intestin grêle, en ce moment ils peuvent être éliminés ou réabsorbés et revenir au foie

La bulle élimine aussi certains colorants, des sels des métaux lourds et certains métabolites

3-2- 4-5-Par la voie urinaire

L'excrétion rénale élimine les substances hydrosolubles, ces substances apparaissent rapidement parés leurs administration dans l'organisme.

VI- METHODES EVALUATION ET CALCULE DES DOSES TOXIQUE

4-1-Évaluation théorique de la manifestation toxique

La toxicité peut se manifester au niveau d'une espèce vivante en trois façons:

4-1-1-Toxicologie aiguë

C'est une exposition de courte durée ou une absorption rapide du toxique (dose unique sur une période ne dépassant pas 24 heures) et la manifestation d'un effet se révélant dans un court laps de temps après administration d'une dose unique de la substance.

Essai de toxicité aiguë permet :

- D'établir une relation entre la dose administrée et l'intensité des effets défavorables observés
- De calculer la dose ou la concentration létale 50 :(DL 50 ou CL 50).
- D'établir une comparaison de la toxicité de la substance dont la toxicité est connue.
- De déterminer la nature des effets toxiques aigues de la substance

4-1-2-Toxicité subaiguë :

Elle caractérise le profil toxicologique d'une substance par une exposition répétée pendant 14 jours à 3 mois.

La substance est administrée quotidiennement à différentes doses ou concentrations à plusieurs groupes d'animaux de chaque sexe, à raison d'une valeur de dose par groupe.

Les essais de toxicité subaiguë permettent de fournir

- Des informations sur les effets toxiques potentiels après plusieurs expositions répétées pendant une période de temps limitée (14-90 jours);
- Des renseignements sur les organes ciblés;
- Des informations sur la mise en évidence des effets réversibles et irréversibles;
- L'existence ou non des phénomènes «cumulatifs» et effets retardés
- Une base d'appréciation pour le choix des doses en vue des études à long terme.

4-2-3-Toxicité chronique:

Elle permet de Caractériser le profil toxicologique d'une substance à la suite d'une exposition répétée et prolongée au-delà de 90 jours.

Elle permet de chercher particulièrement des effets de latence ainsi que «cumulatif».

Les essais de toxicité chronique permettent de fournir

Des informations sur:

- La latence de l'apparition des effets en fonction de la dose ou de la concentration;
- la nature des effets (fonctions, organes atteints);
- La dose seuil sans effet toxique et la dose avec effet;
- La possibilité de réversibilité des effets;
- Les relations entre la teneur en toxique du sang ou des tissus et l'apparition des lésions.

4-2-Évaluation pratique et expression de la toxicité

4-2-1-Détermination de la dose critique

La Dose Létale 50 (DL50) correspond à la quantité d'une substance toxique administrée à l'organisme par la voie cutanée ou Orale, qui produit la mort de la moitié de la population.

Elle est exprimée en masse de toxique par kg du poids corporel (**mg/kg corporel**)).

Pour être significative, la mortalité dans au moins 3 lots doit être comprise entre 1 et 99 %.

Lorsque la substance administrée pénètre dans l'organisme par inhalation, la notion de dose est remplacée par celle de concentration, Concentration Effective 50 (CE50) et Concentration Létale 50 (CL50).

La concentration s'exprime par la formule : $Va/(Va+Vd)*100$

Avec V_a = volume de gaz toxique et V_d = volume d'air dans lequel il est situé. Ces concentrations sont exprimées en **mg.m⁻³**.

Cette distinction entre dose et concentration se décline pour les différents paramètres toxicologiques qui pourront être dérivés à partir de la relation dose-effet tel que NOAEL et LOAEL.

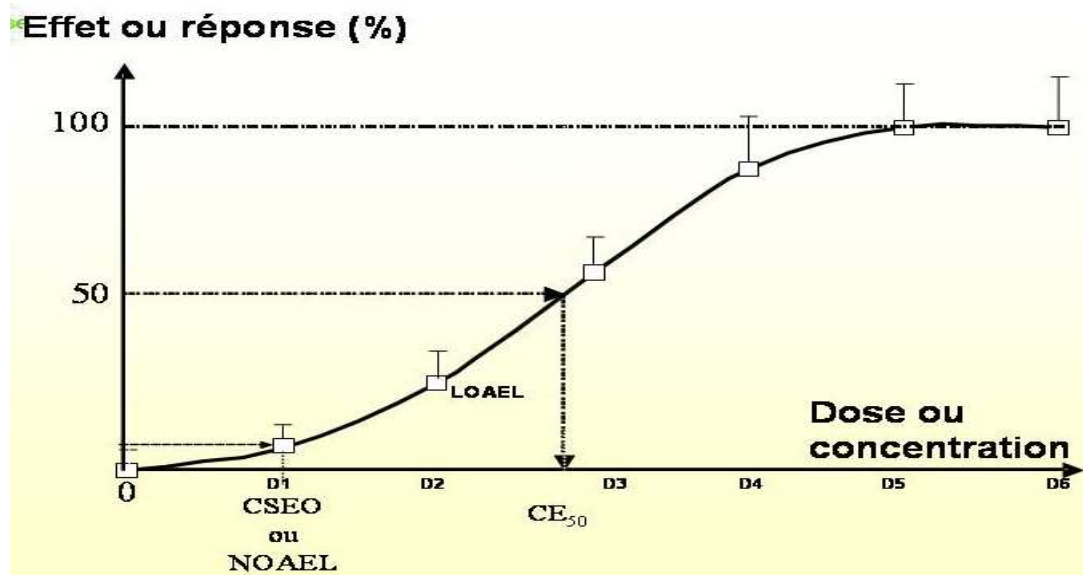


Figure : Relation dose ou concentration avec effet ou réponse.

CE : concentration efficace ; CSEO : concentration sans effet observable ;

LOAEL: « *Lowest Adverse Observed Effect Level* »; NOAEL: « *No Observed Adverse Effect Level* »

Méthode

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

4-2-2-Les paramètres de significatifs

1- La DL50 ou la Dose létale 50

Elle donne une estimation statistique de la quantité de produit qui tue la moitié d'une population animale. Ce test fut mis au point en 1920 afin d'évaluer la toxicité de préparations pharmaceutiques.

2- La DE50 ou la Dose Efficace 50

Elle est basée sur la recherche de la quantité de produit provocante des effets nuisibles, mais non mortels chez 50% des individus d'une population animale.

3- La Dose Sans Effet DES

Les résultats des études toxicologiques chroniques et subchroniques font l'objet d'études statistiques qui permettent de déterminer la dose sans effet exprimée en mg par kg de poids par jour chez l'animale en expérience.

4- La Dose Journalière Admissible DJA

C'est la dose de la substance susceptible d'être absorbée en une journée et par kilogramme de poids par individu sans entraîner d'effets toxiques, même si l'absorption à lieu quotidiennement toute la vie.

On choisit en générale l'espèce la plus sensible pour définir ainsi la dose journalière admissible chez l'animale. Pour extrapoler à l'homme et déterminer la dose journalière admissible pour l'homme, on divise la dose sans effet pour l'animale par un facteur arbitraire de sécurité 100 (10*10).

10 pour tenir compte de la différence de sensibilité entre espèces et de la synergie de l'antagonisme entre produits.

10 pour tenir compte des variations individuelles : état physiologique, état de nutrition, état sanitaire. Ce facteur peut être de 1000 pour les substances supposées plus toxiques.

Cependant la sécurité absolue n'existe pas. Le poids de référence est de soixante kilos et se pose donc le problème du dépassement de la DJA chez les enfants souvent consommateurs excessifs de certaines productions alimentaires.

Il faut plutôt considérer la DJA comme une base d'un niveau d'ingestion en dessous duquel une sécurité relative est assurée.

Pour les contaminations tels que les métaux lourds, on fait plutôt appel à la Dose Hebdomadaire Admissible DHA.