

Toxicologie : toxicité des nitrites

Le nitrite de sodium (E 250) est additif alimentaire souvent utilisé dans les produits de salaison. Il a cependant fait l'objet d'études toxicologiques car, employé sans discernement, il engendre des effets néfastes pour la santé.

1 Études de toxicité

1.1 Toxicité aiguë

En intoxication aiguë, la toxicité des nitrites se manifeste essentiellement par la formation de nitrosohémoglobine incapable d'assurer le transport du dioxygène. On observe alors une anoxie tissulaire.

1.1.1 Définir la toxicité aiguë

Pour définir la dose létale 50 (DL 50), on utilise un groupe statistiquement significatif de rats qui reçoivent mêlé à leur alimentation une dose unique de nitrites.

1.1.2 Donner la définition de la DL 50

On étudie chez un rat ayant servi à la détermination de la DL 50 et ayant survécu l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau ci-dessous :

Temps en heures	(nitrites) en g/L
10	1,817
20	1,651
40	1,362
60	1,124
80	0,928
100	0,766
120	0,632
140	0,522

1.1.3 Donner l'allure du graphe obtenu et l'équation (nitrites) = f(temps)

1.1.4 À partir des données contenues dans le tableau, déterminer la droite de régression $\ln(\text{nitrites}) = f(t)$ et indiquer ses paramètres.

1.1.5 En déduire la valeur de la DL 50 en g/kg de masse corporelle

Données :

50 % seulement des nitrites ingérés subissent l'absorption intestinale.

Le volume plasmatique représente 3 % de la masse corporelle.

On considère que la masse volumique du plasma est de 1 kg/L

1.1.6 Déterminer le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique ait diminué de moitié.

1.2 Toxicité chronique

1.2.1 Définir la notion de toxicité chronique

On réalise chez le rat une étude de toxicité chronique afin de déterminer la valeur de la NOAEL (No Observable Adverse Effect Level).

1.2.2 Donner la définition du NOAEL

Des doses croissantes de nitrites sont utilisées sur des lots homogènes de rats jusqu'à son obtention. La valeur obtenue est de 67 mg/kg.

2 Emploi comme additif alimentaire

2.1 Étude du rapport bénéfice/risque

La présence de nitrite de sodium permet d'empêcher la germination de bactéries sporulées comme *Clostridium Botulinum*.

2.1.1 Justifier son utilisation dans les produits de salaison.

Cependant son emploi doit être limité et une DJA permet de le quantifier.

2.1.2 Définir la DJA et la calculer à partir de la valeur de la NOAEL obtenue. Justifier le calcul réalisé.

La DJA ne permet pas de connaître quelle est la quantité de nitrites que peut contenir une denrée alimentaire. On utilise pour cela la LMR

2.1.3 Donner le sens du sigle puis la définition de la LMR

2.1.4 En supposant une consommation de 100 g de produits de salaison par jour, déterminer la LMR en mg/kg de denrée alimentaire si l'on ne veut pas dépasser la DJA pour un individu de 60 kg.

2.2 Manifestations des risques à long terme

Ils se matérialisent par l'apparition de cancers des voies digestives et notamment de l'estomac.

2.2.1 Indiquer comment les nitrites peuvent se transformer en nitrosamines au niveau de l'estomac.

2.2.2 Définir les termes de mutagenèse et de cancérogenèse. Indiquer pour quelle raison une substance mutagène est dite potentiellement cancérigène.

Éléments de correction

1 Études de toxicité

1.1 Toxicité aiguë

1.1.1 La toxicité aiguë est l'étude qualitative et quantitative de l'altération irréversible des fonctions vitales après administration de la substance sur une période s'étalant de quelques minutes à 14 jours. L'expérimentation au laboratoire s'effectue par administration d'une dose unique.

1.1.2 On évalue la DL 50 (dose létale 50) c'est-à-dire la dose unique qui détermine dans un délai de 14 jours la mort de 50 % des animaux traités. Cette étude a lieu sur deux à trois espèces animales.

1.1.3 (nitrites) = (nitrites)₀e^{-kt}

1.1.4

r = - 0,9999

pende = -0,009596 h⁻¹

ordonnée 0,6930 soit 1,9997 soit 2,000 g/L

1.1.5

2*100/50/1*0,03*m soit 0,12 g/kg.

1.1.6

t_{1/2} = Ln2/Ke soit 72,23 heures. 72h 13 min 47 s

1.2 Toxicité chronique

1.2.1

La substance est administrée de façon répétée, quotidienne ou périodique. Les espèces choisies en fonction de résultats d'études antérieures, sont des rongeurs (rat ou souris) et d'autres mammifères (chiens ou primates). Suivant la durée, on parle de toxicité

- subchronique pour quelques semaines à quelques années mais jamais plus du dixième de la durée de la vie. (90 jours pour une souris).

- chronique pour plusieurs années jusqu'à la vie entière.

Ces études permettent de déterminer un niveau de dose sans effet toxique et, pour les doses avec effets toxiques, le temps d'apparition de ceux-ci et leur réversibilité éventuelle.

1.2.2

dose maximale pour laquelle on n'observe aucun effet toxique.

2 Emploi comme additif alimentaire

2.1 Étude du rapport bénéfique / risque

2.1.1 la toxine botulinique représente un facteur de risque plus immédiat qu'une prise modérée de nitrite de sodium.

2.1.2

quantité de substance qui peut être consommée chaque jour sans que n'apparaissent d'effets toxiques même si l'absorption a lieu tous les jours pendant toute la vie.

DJA = NOAEL/100

2.1.3 limite maximale de résidus

2.1.4 0,67*60 dans 100 g de produits soit 402 mg/kg de denrée alimentaire.

2.2 Manifestations des risques à long terme

2.2.1

NO₂⁻ + H⁺ (estomac) => HNO₂

$\text{HNO}_2 + \text{R-NH-R}' \Rightarrow \text{R,R}'\text{-N-N=O} \Rightarrow$ nitrosamines

2.2.2

mutagenèse : processus de transformation de l'ADN transmissible à la descendance cellulaire

cancérogenèse : processus de mutagenèse auquel s'ajoute un pouvoir de malignité.

Les cellules sont devenues immortelles, n'obéissent aux facteurs de régulation tissulaire et sont capables d'aller coloniser d'autres tissus (métastases).

On ignore généralement pour quelles raisons on passe de la mutagenèse à la cancérogenèse et comment le processus de cancérogenèse commence par la mutagenèse, on adopte le principe de précaution.