



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة الشهيد حمدة لخضر الوادي

Université d'Echahid HammaLakdhar- EL OUED-

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

### THEME

Synthèse bibliographique sur les différents contaminants  
chimiques dans les fromages

Présentée Par :

M<sup>me</sup>: ABADI Youmna

Devant le jury :

|            |                     |                             |
|------------|---------------------|-----------------------------|
| Président  | Dr.Medjour Abdelhak | Université d'El Oued.       |
| Examineur  | Mehellou Zineb      | Université d'El Oued.       |
| Promotrice | Dr. BOURAS Biya     | M.C.B Université d'El Oued. |

Année universitaire : 2025/2026

## Remerciements

Louange à Dieu, dont la grâce accomplit les bonnes œuvres, et par la faveur duquel descendent les bénédictions. Nous Le louons et Le remercions de nous avoir permis d'achever ce travail modeste et d'avoir facilité les moyens nécessaires pour atteindre ce stade académique.

J'adresse mes plus vifs remerciements et ma profonde gratitude à mon honorable encadrante,

Madame la Docteure **BOURAS Biya**, qui n'a ménagé aucun effort pour me guider et m'accompagner tout au long de la réalisation de ce mémoire. Sa rigueur scientifique, sa patience, la pertinence de ses conseils et ses encouragements constants ont eu un impact considérable sur mon parcours et m'ont permis de surmonter de nombreuses difficultés. Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et mes vœux de réussite.

Je tiens également à exprimer toute ma considération aux membres du jury, qui ont fait honneur à ce travail en acceptant de l'évaluer et de l'enrichir par leurs remarques et suggestions constructives.

Toute ma gratitude va aussi à mon cher époux, premier soutien et pilier de ce parcours. Par sa patience, ses encouragements, ainsi que son appui moral et matériel, il a été d'un grand secours pour mener à bien ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux vont également à mes parents bien-aimés, sources inépuisables de prières et de soutien, qui m'ont toujours entourée de leur affection et m'ont transmis confiance et force. J'exprime aussi toute ma reconnaissance à mes frères et sœurs pour leur appui constant et leur présence réconfortante.

Je n'oublie pas mes amis et proches, dont les prières sincères, les encouragements et les vœux bienveillants ont eu un écho réconfortant dans mon cœur.

Enfin, je remercie toute personne qui, de près ou de loin, a contribué à l'achèvement de ce travail, par un conseil, un mot d'encouragement ou une prière. Recevez ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

## Dédicace

بسم الله الرحمن الرحيم

قال تعالى: ﴿ قُلْ اَعْمَلُوا فَيَسِّرَ اللَّهُ لَكُمْ رِيسَالَهُ وَالْمُؤْمِنُونَ ﴾

اله لا يطيب الليل إلا بشكره ولا يطيب النهار إلا بطاعته ولا تطيب اللحظات إلا بذكر الله جل جلاله

انتهت الرحلة . . لم تكن الرحلة قصيرة ولم تكن سهلة ولم يكن الحلم قريبا ومهما طالت فستمضي مجلوها ومرها

أهدي هذا النجاح إلى من أحمل اسمه بكل فخر إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم إلى من كلله الله بالهيبة والوقار . . إلى

من علمني العطاء بدون انتظار . . "أبي الغالي"

إلى من كان دعاؤها سر نجاحي إلى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها . . إلى بسملة الحياة والسر الوجود . . "أغلى الحباب

ماما"

إلى من كان لديهم ميزة كبيرة في تشجيعي وتحفيزي والذين أنا أكبر منهم سنا والذين أعتمد عليهم وأولئك الذين اكتسبت بحضورهم قوة وحبا

لا حدود لهما ولمن تعلمت معهم معنى الحياة أخوتي "رجاء ، ولاء ، ضياء"

إلى من كان السند والداعم في مسيرتي إلى من شجعني في لحظات ضعفي واحتفل بانجازاتي كأنها انجازاته إلى من كان حضوره الصامت حين

ضجت الأفكار والصوت الهادئ حين اشتد التعب "زوجي إبراهيم"

إلى الذين تمتعوا بالأخوة وتميزوا بالولاء والعطاء ولمن رافقتهم في دروب الحياة السعيدة والحزينة وسرت لمن كان لديهم معي على طريق النجاح

والخير صديقاتي "نسرین ، سهام ، سمية ، عرفة"

إلى رفقاء الدرب الذين غادرونا وبقيت كلماتهم وقعا في أذاننا إلى من علمني حرفيا طيلة مساري الدراسي ولم يخل بعطاءه "أساتذتي"

وإلى الشكر الموصول لنفسي على الصبر . . والتي كانت أهلا للمصاعب ها أنا أختم كل ما مررت به الحمد لله من قبل ومن بعد راجية من

الله تعالى أن ينفعني بما علمني وإن يعلمني ما أجهل ويجعله حجة لي لا عني

هـ ينى عبادي



## Résumé:

Cette recherche bibliographique porte sur les contaminants chimiques présents dans les aliments, en particulier dans les fromages, en mettant l'accent sur leurs sources, leurs caractéristiques et leurs effets sur la santé. Les résultats montrent que les procédés de fabrication du fromage (traitement thermique, fermentation, stockage) influencent directement la concentration de ces contaminants, parmi lesquels figurent les phtalates, les tétracyclines, le lindane et le benzoate de sodium. Les études récentes indiquent que les phtalates sont présents dans certains fromages emballés à des concentrations comprises entre 0,5 et 3 mg/kg, provoquant des troubles hormonaux et une diminution de la production de testostérone. Les tétracyclines s'accumulent particulièrement dans les fromages affinés et frais, favorisant l'apparition de souches bactériennes résistantes et le déséquilibre du microbiote intestinal. De plus, il a été constaté que 75 à 80 % des échantillons de lait sont contaminés par le lindane, un taux susceptible de provoquer des troubles neurologiques chez l'être humain. Enfin, les concentrations de benzoate de sodium peuvent atteindre 600 mg/kg dans certains fromages fondus, entraînant une augmentation du stress oxydatif et une altération des fonctions hépatiques et nerveuses, notamment chez les enfants et les jeunes consommateurs. Cette étude souligne enfin l'importance de suivre les voies toxicocinétiques et les mécanismes d'action de ces contaminants afin d'évaluer avec précision les risques sanitaires, tout en respectant les normes réglementaires et en appliquant des stratégies préventives efficaces pour garantir la protection du consommateur et la sécurité des produits laitiers.

---

**Mots clés :** Contaminant, consommateur, fromage, toxicocinétique, toxicodynamique

## **Abstract:**

This bibliographic research focuses on chemical contaminants found in food, particularly in cheese, emphasizing their sources, characteristics, and health effects. The results show that cheese manufacturing processes (heat treatment, fermentation, storage) directly influence the concentration of these contaminants, among which are phthalates, tetracyclines, lindane, and sodium benzoate. Recent studies indicate that phthalates are present in certain packaged cheeses at concentrations ranging from 0.5 to 3 mg/kg, causing hormonal disorders and a decrease in testosterone production. Tetracyclines tend to accumulate particularly in aged and fresh cheeses, promoting the emergence of resistant bacterial strains and disrupting intestinal microbiota balance. Moreover, it has been found that 75 to 80% of milk samples are contaminated with lindane, a level likely to cause neurological disorders in humans. Finally, sodium benzoate concentrations can reach up to 600 mg/kg in some processed cheeses, leading to increased oxidative stress and impaired liver and nervous system functions, especially among children and young consumers. This study finally highlights the importance of monitoring the toxicokinetic pathways and mechanisms of action of these contaminants in order to accurately assess health risks, while complying with regulatory standards and implementing effective preventive strategies to ensure consumer protection and the safety of dairy products.

---

**Keywords:** Contaminant, Consumer, Cheese , Toxicokinetics ,Toxicodynamics

## الملخص:

تتناول هذه الدراسة البيبليوغرافية الملوثات الكيميائية الموجودة في الأغذية، وبشكل خاص في الأجبان، مع التركيز على مصادرها وخصائصها وتأثيراتها الصحية. وتُظهر النتائج أن عمليات تصنيع الجبن (المعالجة الحرارية، التخمير، التخزين) تؤثر بشكل مباشر على تركيز هذه الملوثات، شير الدراسات الحديثة إلى أن الفثالات توجد في بعض أنواع الجبن المعبأ تتراكم النتراسيكلينات. بتركيز تتراوح بين 0.5 و 3 ملغ/كغ، مسببة اضطرابات هرمونية وانخفاضاً في إنتاج التستوستيرون بشكل خاص في الأجبان المعتقة والطازجة، مما يعزز ظهور سلالات بكتيرية مقاومة ويؤدي إلى اختلال في توازن النبيت كما تبيّن أن ما بين 75 و 80٪ من عينات الحليب ملوثة بمادة اللندان، وهي نسبة يمكن أن تسبب. الميكروبي المعوي وأخيراً، قد تصل تراكيز بنزوات الصوديوم إلى 600 ملغ/كغ في بعض أنواع الجبن. اضطرابات عصبية لدى الإنسان المطبوخ، مما يؤدي إلى زيادة في الإجهاد التأكسدي واضطراب في وظائف الكبد والجهاز العصبي، خاصة لدى الأطفال وتؤكد هذه الدراسة أخيراً على أهمية تتبّع المسارات الحركية السمية وآليات عمل هذه الملوثات من. والمستهلكين الشباب أجل تقييم دقيق للمخاطر الصحية، مع ضرورة الالتزام بالمعايير التنظيمية وتطبيق استراتيجيات وقائية فعّالة تضمن حماية المستهلك وسلامة المنتجات اللبنة.

---

**الكلمات المفتاحية:** ملوث , مستهلك , جبن , الحركية السمية , الديناميكية السمية.

## Liste des abréviations

**AOP** : Appellation d'Origine Protégée

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AhR** : Récepteur des Hydrocarbures Aromatiques (Aryl hydrocarbon Receptor)

**ALT** : Alanine Aminotransférase

**ANVISA**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brésil)

**AST** : Aspartate Aminotransférase

**ALP** : Phosphatase Alcaline

**AKT** : Protéine kinase B (voie de signalisation cellulaire)

**AMP** : Adénosine monophosphate

**ATP** : Adénosine triphosphate (molécule énergétique)

**AST** : Aspartate aminotransférase

**ALT** : Alanine aminotransférase

**ANVISA**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brésil)

**AChE** : Acétylcholinestérase (enzyme de dégradation de l'acétylcholine)

**BHT** : Butylhydroxytoluène (antioxydant synthétique)

**BBzP** : Butylbenzylphthalate

**BHA** : Butylhydroxyanisole (antioxydant synthétique)

**BPA** : Bisphénol A

**BPS** : Bisphénol S

**BPF** : Bisphénol F

**CEb**: Commission européenne

**CAM** : Cell Adhesion Molecules (Molécules d'adhésion cellulaire)

**CoA/ COA** : Coenzyme A

**CAT** : Catalase (enzyme antioxydante)

**DDT**: (DichloroDiphenylTrichloroéthane)

**DEHP** : Di(2-éthylhexyl)phthalate

**DiBP** : Di-isobutylphthalate

**DEHA** : Di(2-éthylhexyl)adipate

**DJA** : Dose Journalière Admissible

**DBP** : Dibutylphthalate

**DEP** : Diethylphthalate

**DINP** : Di-isononylphthalate



**DIDP** : Di-isodécylphthalate

**ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène

**EMT** : Transition Épithélio-Mésenchymateuse

**EFSA** : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (European Food Safety Authority)

**FAO** : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture

**FDA** : Food and Drug Administration (USA)

**GST** : Glutathion-S-transférase (enzyme de détoxification)

**GR** : Glutathion réductase (enzyme antioxydante)

**GSH** : Glutathion réduit (antioxydant intracellulaire majeur)

**GABA** : Acide Gamma-Aminobutyrique (neurotransmetteur inhibiteur)

**GGT** : Gamma-Glutamyltransférase

**GRAS** : Généralement Reconnu Comme Sûr (Generally Recognized As Safe)

**GPT** : Glutamate Pyruvate Transaminase ( $\approx$  ALT)

**GATA4** : Facteur de transcription GATA-4 (régulation du développement cardiaque)

**GOT** : Glutamate Oxaloacétate Transaminase ( $\approx$  AST)

**HPLC** : Chromatographie Liquide Haute Performance

**HPP** : Haute Pression Hydrostatique

**HMW** : Phtalates de Haut Poids Moléculaire

**HCCH** : Hexachlorocyclohexane

**HDL** : Lipoprotéines de haute densité

**IL-10** : Interleukine-10 (cytokine anti-inflammatoire)

**IGF-1** : Insulin-like Growth Factor 1 (Facteur de croissance insulino-mimétique 1)

**IMM** : Indice de Masse Microbienne (ou Immunologie, selon le contexte)

**JFCRF** : Japan Food Chemical Research Foundation

**LXR** : Récepteur du Foie X (Liver X Receptor)

**LC-MS** : Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse

**LDL** : Lipoprotéines de basse densité

**LMR** : Limite Maximale de Résidus

**LAB** : Lactic Acid Bacteria (Bactéries Lactiques)

**MAP** : Conditionnement sous Atmosphère Modifiée (Modified Atmosphere Packaging)

**MS** : Masse Sèche (ou Spectrométrie de Masse selon le contexte)

**MEP** : Monoethylphthalate

**MiBP** : Mono-isobutylphthalate

**MBP** : Monobutylphthalate



**MBzP** : Monobenzylphtalate

**MEHP** : Mono(2-éthylhexyl)phtalate

**MEHHP** : Mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl)phtalate

**MEOHP** : Mono(2-éthyl-5-oxohexyl)phtalate

**MPRK** : Mitogen-Activated Protein Kinase (Protéine kinase activée par les mitogènes / MAPK)

**MCP** : Monocyte Chemoattractant Protein (Protéine chimioattractante des monocytes, ex : MCP-1)

**MAPRC**: Ministry of Agriculture of the People's Republic of China

**MDA** : Malondialdéhyde (marqueur du stress oxydatif)

**NOEL** : No Observed Effect Level (Dose sans effet observable)

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

**NOX2** : NADPH Oxidase 2 (enzyme productrice de ROS)

**NT** : Norme Technique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OCP** : Organochlorés Pesticides (pesticides organochlorés)

**PCB** : Polychlorobiphényles

**PrPSc** : Protéine prion pathologique (forme scrapie)

**PAEs** : Phtalates (Esters de l'Acide Phtalique)

**PE** : Polyéthylène

**PVC** : Polychlorure de Vinyle

**PP** : Polypropylène

**PEBD** : Polyéthylène Basse Densité

**PFOS** : Acide perfluorooctanesulfonique

**PFOA** : Acide perfluorooctanoïque

**PFAAs** : Substances per- et polyfluoroalkylées

**PBDEs** : Polybromodiphényléthers

**POPs**: (Polluants Organiques Persistants)

**PCB**: (Polychlorobiphényles)

**PKC** : Protéine kinase C

**ROS** : Espèces Réactives de l'Oxygène

**SON** : Substances Organiques Naturelles

**SP** : Substances Périlleuses (ou Substances Polluantes, selon le contexte)

**SB** : Sodium Benzoate

**SOD** : Superoxyde dismutase (enzyme antioxydante)

**SGOT** : Sérum Glutamate-Oxaloacétate Transaminase ( $\approx$  AST)

**SREBP** : Protéines de Liaison aux Éléments Régulateurs des Stérols (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins)

**SMLs** : Specific Migration Limits (Limites de Migration Spécifiques)

**TTEP** : (non standard en bio ; peut-être confusion, à préciser)

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha)

**TDAH** : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

**UE** : Union Européenne

**UHT** : Ultra Haute Température

**VRE** : Entérocoques résistants à la vancomycine

**VEGF** : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire

**WHO** : Organisation Mondiale de la Santé



## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 01 :</b> Source des résidus de médicaments vétérinaires dans la chaîne alimentaire humaine.....                                                                                                                     | 13 |
| <b>Figure 02 :</b> Effets négatifs de la toxicité des métaux lourds et des pesticides sur la santé humaine .....                                                                                                              | 16 |
| <b>Figure 03:</b> Structure des phtalates .....                                                                                                                                                                               | 48 |
| <b>Figure 04:</b> Exemples d’emballages de fromages et leur relation avec les phtalates.....                                                                                                                                  |    |
| <b>Figure 05:</b> Métabolisme de phtalates.....                                                                                                                                                                               | 51 |
| <b>Figure 06 :</b> Les mécanismes fondamentaux régissant la régulation de la voie des récepteurs des hydrocarbures aromatiques dans la promotion, le développement et la métastase du (cancer induits par les phtalates. .... | 54 |
| <b>Figure 07:</b> Effet de phtalates sur des marqueurs hépatique .....                                                                                                                                                        | 55 |
| <b>Figure 08:</b> Antibiotique du tétracycline.....                                                                                                                                                                           | 57 |
| <b>Figure 09:</b> Structure de tétracyclines.....                                                                                                                                                                             | 59 |
| <b>Figure 10 :</b> Migration and transformation of lindane in soil .....                                                                                                                                                      | 64 |
| <b>Figure 11:</b> Pesticide du lindane .....                                                                                                                                                                                  | 64 |
| <b>Figure 12 :</b> Structure de lindane .....                                                                                                                                                                                 | 65 |
| <b>Figure 13:</b> Conversion aérobie du lindane par les microsomes hépatiques humains. Structures des métabolites et leur mode de formation.....                                                                              | 66 |
| <b>Figure 14:</b> EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources .....                                                                                                                                                     | 71 |
| <b>Figure 15 :</b> Métabolisme du benzoate de sodium dans les mitochondries .....                                                                                                                                             | 72 |
| <b>Figure 16 :</b> Effet du benzoate de sodium sur la fonction des cellules reproductrices mâles...                                                                                                                           | 74 |
| <b>Figure 17 :</b> Certains des effets indésirables les plus importants du benzoate de sodium.....                                                                                                                            | 76 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 01 :</b> Quelques substances chimiques toxiques utilisées dans les matériaux d'emballage alimentaire et leurs effets nocifs ..... | 9  |
| <b>Tableau 02:</b> Classification des pesticides recommandée par l'oms .....                                                                 | 11 |
| <b>Tableau 03:</b> Catégories d'additifs alimentaires et pourcentage de leur utilisation.....                                                | 19 |
| <b>Tableau 04 :</b> Composition chimique du fromage selon différents types du lait (par 100g) ....                                           | 22 |
| <b>Tableau 05:</b> les différents types de fromages .....                                                                                    | 25 |
| <b>Tableau 06:</b> Maximum residue levels of antibiotics in milk established by different regulatory agencies. ....                          | 35 |
| <b>Tableau 07 :</b> comparatif des taux de contamination du lait et du fromage par des résidus d'antibiotiques dans différentes études ..... | 36 |
| <b>Tableau 08:</b> Principaux contaminants chimiques du fromage issus des matériaux d'emballage. ....                                        | 40 |

## Sommaire

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Remerciements</b> .....   |   |
| Dédicace.....                |   |
| Résumé: .....                |   |
| Abstract: .....              |   |
| :الملخص.....                 |   |
| Liste des abbréviations..... |   |
| Liste des figures .....      |   |
| Liste des tableaux .....     |   |
| Sommaire .....               |   |
| Introduction générale.....   | 1 |

## Chapitre I: Contaminants chimiques dans les aliments

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| I. 1. Généralité sur les contaminants chimiques .....                      | 5  |
| I.2.Définition contaminants alimentaire .....                              | 6  |
| I.3. Origines des contaminants chimiques dans les aliments.....            | 6  |
| I.3.1. Contaminants Chimiques issus de l'emballages .....                  | 6  |
| I.3.1.1.Les métaux .....                                                   | 6  |
| I.3.1.2. Les matières en plastiques .....                                  | 6  |
| I.3.1.3. Le papier et le carton.....                                       | 7  |
| I.3.1.4. Types de conditionnement alimentaire .....                        | 7  |
| I.3.1.4.1. Emballage actif .....                                           | 7  |
| I.3.1.4.2. Emballage intelligent .....                                     | 7  |
| I.3.1.5.Effets de l'emballage alimentaire.....                             | 8  |
| I.3.2. Contaminants Chimiques d'origine pesticides.....                    | 10 |
| I.3.2.1.Définition .....                                                   | 10 |
| I.3.2.2. Classification des pesticides .....                               | 11 |
| I.3.2.2.1. Classification des pesticides en fonction de leur toxicité..... | 11 |
| I.3.2.3. Sources des contaminants alimentaires issus des pesticides .....  | 12 |
| I.3.3. Contamination chimique vétérinaire .....                            | 12 |
| I.3.3.1. Définition de la contamination chimique vétérinaire.....          | 12 |
| I.3.3.2.1.Médicaments vétérinaires.....                                    | 13 |
| I.3.3.2.2. Pesticides et herbicides.....                                   | 14 |
| I.3.3.2.3 Mycotoxines .....                                                | 14 |

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.3.3.2.4. Métaux lourds.....                                                                         | 15 |
| I.3.3.2.5. Contaminants industriels .....                                                             | 15 |
| I.3.3.3. Effet de la contamination chimique des aliments d'origine animale sur la santé humaine ..... | 16 |
| I.3.4. Contaminants Chimiques d'origine additifs alimentaire .....                                    | 17 |
| I.3.4.1. Définition .....                                                                             | 17 |
| I.3.4.2. Classifications additives alimentaire.....                                                   | 17 |
| I.3.4.2.1. Selon les compositions .....                                                               | 17 |
| I.3.4.3.Danger des additifs alimentaires .....                                                        | 18 |
| I.3.4.4. Réglementation des additifs alimentaires .....                                               | 18 |

## Chapitre II : Contaminants chimiques dans les fromages

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| II.1. Généralités sur les contaminants chimiques dans le fromage..... | 22 |
| II.2.Composition chimique du fromage .....                            | 22 |
| II.2.1.Protéines .....                                                | 22 |
| II.2.2.Glucides .....                                                 | 23 |
| II.2.3.Lipides .....                                                  | 23 |
| II.2.5.La teneur en eau.....                                          | 23 |
| II.3. Différents types de fromages .....                              | 24 |
| II.3.1. Classification selon la texture .....                         | 24 |
| II.3.2. Influence du type du fromage sur la contamination .....       | 24 |
| II.3. 3.Les différentes variétés de fromages .....                    | 24 |
| II.3.3.1Fromages caillés lactiques .....                              | 26 |
| II.3.3.1.1.Les fromages frais.....                                    | 26 |
| II.3.3.2.Fromages les caillés mixtes .....                            | 26 |
| II.3.3.2.1. Les fromages à pâte molle .....                           | 27 |
| II.3.3.3. Les fromages à pâte pressée .....                           | 27 |
| II.3.3.3.1.Les pâtes pressées non cuites .....                        | 27 |
| II.3.3.3.2.Les fromages à pâte pressée cuite (ou pâtes dures) .....   | 28 |
| II.3.3.4. Les pâtes persillées (ou bleus) .....                       | 28 |
| II.4. Fabrication du fromage .....                                    | 29 |
| II.4.1.Preparation du lait .....                                      | 29 |
| II.4.2.Coagulation .....                                              | 29 |
| II.4.2.1. Coagulation acide .....                                     | 29 |
| II.4.3. Egouttage.....                                                | 30 |

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II.4.4.Salage .....                                                                                           | 30 |
| II.4.4.1.Le salage en saumure.....                                                                            | 30 |
| II.4.4.2.Le salage sec .....                                                                                  | 31 |
| II.4.4.3.Salage en surface .....                                                                              | 31 |
| II.4.5.Affinage.....                                                                                          | 31 |
| II.5. Les contaminants chimiques dans le fromage .....                                                        | 31 |
| II.5.1. Origine des Contaminants Chimiques des les fromages .....                                             | 31 |
| II.5.1.1. Résidus de pesticides .....                                                                         | 31 |
| II.5.1.1.Effet des procédés utilisés dans la fabrication du fromage.....                                      | 33 |
| II.5.1.2.Sources des résidus de pesticides.....                                                               | 33 |
| II.5.1.2.Résidus de médicaments vétérinaires .....                                                            | 34 |
| II.5.1.2.1.Couses des résidus de médicaments vétérinaires.....                                                | 37 |
| II.5.1.2.2.Impact des résidus de médicaments vétérinaires sur la production et la<br>qualité du fromage ..... | 37 |
| II.5.1.2.3. La migration des antibiotiques du lait vers le fromage.....                                       | 38 |
| II.5.1.2.4.Antibiotiques et délai d’attente .....                                                             | 39 |
| II.5.1.2.5.Sécurité des résidus de médicaments vétérinaires .....                                             | 39 |
| II.5.1.3. Résidus des matériaux d’emballage .....                                                             | 40 |
| II.5.1.3.1.Sources de contamination .....                                                                     | 41 |
| II.5.1.4.Résidus d’additifs alimentaires.....                                                                 | 43 |
| II.5.1.4.1.Sources résidus d’additifs alimentaires.....                                                       | 43 |
| II.5.1.4.2.Effects résidus d’additifs alimentaires .....                                                      | 44 |
| II.5.1.4.3.Stratégies de prévention et de sécurité.....                                                       | 44 |

### Chapitre III : Effets toxicodynamique et toxicocinétique des contaminants majeurs dans les fromages

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.1. Contaminant majeur du fromage issue de l'emballage .....                     | 47 |
| III.1.1. Définition des phtalates.....                                              | 47 |
| III.1.2. Classification des phtalates .....                                         | 48 |
| III.1.3. Exemples d’emballages de fromages et leur relation avec les phtalates..... | 49 |
| III.1.5.Toxicodynamie du phtalates.....                                             | 51 |
| III.1.5.1.phtalates et les globules rouges .....                                    | 51 |
| III.1.5.2. Phtalates et hormones thyroïdiennes .....                                | 52 |
| III.1.5.3.Impacts des phtalates sur les enfants.....                                | 52 |
| III.1.5.4. Phtalates et le cancer .....                                             | 53 |



|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.1.5.5. Effet des phtalates sur les marqueurs hépatiques :                              | 54 |
| III.1.5.6. Diabète et phtalates                                                            | 55 |
| III.1.5.7. Cardiotoxicité des phtalates                                                    | 55 |
| III.2. Contaminant majeur du fromage issu des médicaments vétérinaires                     | 56 |
| III.2.1. Les tétracyclines                                                                 | 56 |
| III.2.2. Applications des tétracyclines en médecine vétérinaire                            | 57 |
| III.2.3. Toxicocinétique du tétracyclines                                                  | 59 |
| III.2.4. Toxicodynamie de la tétracycline                                                  | 60 |
| III.2.4.1. Tétracycline et hépatotoxicité                                                  | 60 |
| III.2.4.2. Effets des tétracyclines sur le microbiote intestinal                           | 60 |
| III.2.4.3. Rétention des tétracyclines dans les os                                         | 61 |
| III.2.4.4. Insuffisance rénale induite par les tétracyclines                               | 62 |
| III.2.4.5. Femmes enceintes exposées à la tétracycline                                     | 62 |
| III.3. Contaminant majeur du fromage issu des pesticides                                   | 63 |
| III.3.1. Définition du lindane                                                             | 64 |
| III.3.2. Toxicocinétique du lindane                                                        | 65 |
| III.3.3. Toxicodynamie du lindane                                                          | 66 |
| III.3.3.1. Effet du lindane sur le système nerveux                                         | 66 |
| III.3.3.2. Effets du lindane sur les fonctions hépatiques                                  | 67 |
| III.3.3.3. Lindane et reproduction                                                         | 68 |
| III.3.3.3.1. Effets toxiques sur le système reproducteur masculin                          | 68 |
| III.3.3.3.2. Effets toxiques du lindane sur le système reproducteur femelle                | 68 |
| III.3.3.4. Communications intercellulaires                                                 | 69 |
| III.3.3.5. Toxicité cardiaque du lindane                                                   | 70 |
| III.4. Contaminant majeur du fromage issu des additifs alimentaires                        | 70 |
| III.4.1. Définition benzoate de sodium                                                     | 71 |
| III.4.2. Toxicocinétique du benzoate de sodium                                             | 71 |
| III.4.3. Toxicodynamie du benzoate de sodium                                               | 73 |
| III.4.3.1. Effet des benzoates sur les fonctions hépatiques et rénales                     | 73 |
| III.4.3.2. Benzoate de sodium et stress oxydatif                                           | 73 |
| III.4.3.3. Effet du benzoate de sodium sur la fonction des cellules reproductrices mâles   | 74 |
| III.4.3.4. Effet du benzoate de sodium sur les marqueurs cardiaques et le profil lipidique | 75 |

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| III.4.3.5.L'effet des benzoates sur les fœtus .....                     | 75 |
| II.4.3.6. Effets du benzoate de sodium sur la mémoire et l'anxiété..... | 76 |
| Conclusion générale .....                                               | 78 |
| Références .....                                                        | 80 |
| ANNEXE .....                                                            | 98 |

---

## **Introduction générale**

---

---

## Introduction générale

La sécurité alimentaire constitue une priorité sanitaire mondiale en raison de son lien direct avec la santé du consommateur et la qualité de vie **(WHO, 2022)**. Parmi les principaux défis qu'elle rencontre figure la contamination chimique, définie par la présence de substances chimiques dans les denrées alimentaires ou leur environnement à des concentrations dépassant les limites de sécurité. Ces contaminants incluent les résidus de pesticides, les médicaments vétérinaires, les additifs alimentaires, les métaux lourds, les mycotoxines, ainsi que les substances issues des matériaux d'emballage, susceptibles de migrer vers les aliments au cours des étapes de production, de stockage et de distribution **(FAO/WHO, 2019 ; EFSA, 2021)**.

La gravité de ces contaminants réside dans leurs effets sanitaires variés ; ils peuvent provoquer de simples troubles gastro-intestinaux ou évoluer vers des pathologies chroniques et graves telles que les affections neurologiques, hépatiques, rénales, voire le cancer. Leur résistance aux procédés culinaires traditionnels favorise leur accumulation dans l'organisme, entraînant des effets à long terme tels qu'un affaiblissement du système immunitaire, des troubles de la croissance et de la reproduction, tandis que les enfants et les fœtus représentent la population la plus vulnérable à leur toxicité **(Onyeaka et al., 2024)**.

Parmi les différents secteurs alimentaires, le secteur laitier occupe une place particulière. Le lait est considéré comme un vecteur efficace de contaminants en raison de sa composition complexe, riche en eau, protéines, glucides et lipides. De plus, les produits dérivés du lait, en particulier les fromages, sont plus exposés à la contamination, puisque les différentes étapes de transformation – coagulation, égouttage, salage et affinage – peuvent modifier la répartition et la concentration des contaminants **(Hussein et Brasel, 2001)**. Les types de fromages varient selon les méthodes de fabrication, la nature du lait utilisé (vache, chèvre, brebis, etc.) et la proportion de ses composants en matières grasses et en protéines. Les fromages sont généralement classés selon plusieurs critères, tels que : le degré d'humidité (fromages à pâte molle comme le camembert, à pâte demi-dure comme l'edam, et à pâte dure comme le parmesan), le mode d'affinage (fromages frais versus fromages affinés), ou encore la méthode de coagulation (fromages à la présure et fromages lactiques) **(Fox et McSweeney, 1998)**.

La production du fromage est étroitement liée à l'environnement et aux activités humaines. Les pratiques agricoles intensives et les procédés non contrôlés entraînent

---

l'accumulation de résidus difficiles à maîtriser. Bien que l'utilisation des pesticides ait contribué à accroître la productivité, elle représente néanmoins un risque pour la santé et l'environnement. Les sources de contamination ne se limitent pas aux pesticides, mais incluent également d'autres polluants environnementaux qui atteignent les bovins à travers les fourrages ou les traitements vétérinaires divers, qu'ils soient administrés par voie orale, par injection, par traitement intramammaire contre la mammite, ou encore via les matériaux d'emballage(**Jahed Khaniki, 2007**).

L'évaluation de la toxicité alimentaire constitue une étape essentielle pour comprendre les risques liés à la consommation d'aliments contaminés. Il ne suffit pas de détecter la présence de contaminants chimiques dans les fromages, il est également nécessaire d'étudier leurs mécanismes d'interaction au sein de l'organisme humain. Cette analyse se traduit à travers deux concepts complémentaires : la toxicocinétique, qui décrit le parcours du contaminant depuis son entrée dans l'organisme jusqu'à son élimination, et la toxicodynamie, qui s'intéresse aux mécanismes de son action sur les cellules et les tissus vitaux (**Casarett et Klaassen, 2013**). La dangerosité des contaminants varie en fonction de leurs propriétés chimiques et physiques. Certains présentent une forte liposolubilité, favorisant leur accumulation dans les tissus adipeux et les organes riches en lipides, tels que le foie et le cerveau, tandis que d'autres subissent des transformations métaboliques susceptibles soit d'accroître leur toxicité, soit de la réduire (**Alvito et al., 2016**).

En ce qui concerne les produits laitiers, et plus particulièrement les fromages, plusieurs études ont montré que ces produits constituent un vecteur efficace de divers contaminants chimiques, parmi lesquels :Les phtalates, migrés des matériaux d'emballage plastique, connus pour leurs propriétés de perturbateurs endocriniens (**Dalamaga et al., 2024**). Les antibiotiques tels que les tétracyclines, susceptibles de perturber l'équilibre du microbiote intestinal et d'entraîner une toxicité hépatique et rénale (**Xia et al., 2025**).Les pesticides, à l'instar du lindane, classés parmi les composés organochlorés présentant une neurotoxicité et une capacité d'accumulation biochimique (**Ilić et al., 2025**) . Enfin, les additifs alimentaires tels que le benzoate de sodium, dont le rôle potentiel dans l'induction du stress oxydatif et des troubles métaboliques a suscité des préoccupations (**Lee et al., 2024**) .

L'objectif de cette recherche bibliographique est de projeter la recherche sur les contaminants alimentaires les plus importants et les plus dangereux que l'on peut retrouver en

---

concentrations élevées dans le fromage. A cet effet, notre mémoire est divisé en trois chapitre :

-Le premier chapitre traite d'une manière générale les différents contaminants dans les aliments ;

-Le deuxième chapitre traite les contaminants d'une manière spécifique dans les fromages ;

-Le dernier chapitre détaille l'effettoxicodynamique et toxicocinétique des contaminants majeurs et présents dans les fromages.

---

## **Chapitre I: Contaminants chimiques dans les aliments**

---

## I. 1. Généralité sur les contaminants chimiques

La chimie occupe une Place essentielle dans l'économie de nos sociétés modernes. Sans cesse de nouvelles molécules chimiques Sont synthétisées et mises sur le marché, en vue d'applications les plus diverses (médicaments, pesticides, Cosmétiques, solvants, nouveaux matériaux plastiques, colorants, isolants...).

Il y a cependant un revers de La médaille à ces innovations. Aussi utiles qu'elles soient, elles sont autant de sources potentielles de Nuisances pour l'environnement (**Abarnou et al.,2013**).

La pollution chimique résulte principalement d'activités humaines intensifiées telles que l'agriculture, qui repose largement sur l'usage d'engrais et de pesticides, les industries lourdes qui rejettent des déchets chimiques en grande quantité, le transport et l'urbanisation, qui contribuent à l'émission de composés toxiques dans les différents milieux naturels, notamment les eaux souterraines et de surface (**Poisson et al., 2011 ; Fisson et al., 2023**).

Cette pollution se manifeste sous diverses formes, selon la nature et l'origine des substances chimiques impliquées. Parmi les formes les plus préoccupantes figurent la pollution par les métaux lourds, tels que le plomb, le mercure ou le cadmium, qui sont extrêmement toxiques même à faibles concentrations et peuvent se transmettre à travers les chaînes alimentaires. De même, les polluants organiques persistants (POPs), comme les dioxines, les PCB ou le DDT, sont particulièrement dangereux en raison de leur stabilité dans l'environnement et de leur capacité à s'accumuler dans les tissus vivants, amplifiant ainsi leur toxicité sur le long terme. S'ajoute à cela la pollution par les nutriments issus des engrais, notamment l'azote et le phosphore, qui provoquent l'eutrophisation des milieux aquatiques, entraînant une dégradation de la qualité de l'eau et la mortalité des organismes aquatiques (**Muster, 2020**).

Sur le plan sanitaire, la pollution chimique est l'une des formes les plus nuisibles de pollution. Elle peut provoquer des troubles bénins, tels que des perturbations digestives, mais également des effets graves comme l'intoxication aiguë, la mort subite ou l'apparition de maladies chroniques. Ces effets sont souvent liés à une exposition répétée ou prolongée, par inhalation, ingestion ou absorption de substances chimiques, entraînant leur accumulation dans l'organisme (**Friedman, 2021**).

La pollution chimique s'inscrit dans un cadre plus large de la pollution environnementale, aux côtés de la pollution biologique, radioactive, nucléaire, et d'autres formes moins conventionnelles. Ces différents types de pollution ont en commun leur impact



délétère sur les composantes essentielles de l'environnement, à savoir le sol, l'eau et l'air (Alshhab *et al.*, 2023).

## **I.2.Définition des contaminants alimentaire**

Le Codex Alimentarius 2015 définit un contaminant comme suit : « Toute substance qui n'est pas ajoutée intentionnellement à la nourriture ou à l'aliment pour animaux de production alimentaire, mais qui est présente dans cette nourriture ou cet aliment en raison de la production (y compris les opérations menées dans l'agriculture, l'élevage et la médecine vétérinaire), de la fabrication, du traitement, de la préparation, du traitement, de l'emballage, de l'étiquetage, du transport ou de la conservation de cette nourriture ou de cet aliment, ou en raison de la contamination environnementale. Le terme ne comprend pas les fragments d'insectes, les poils de rongeurs et autres matières étrangères. » .

## **I.3.Origines des contaminants chimiques dans les aliments**

### **I.3.1. Contaminants Chimiques issus de l'emballages**

La conception et la construction de l'emballage jouent un rôle important dans la détermination de la durée de conservation d'un produit alimentaire. Le choix approprié des matériaux d'emballage et des technologies permet de maintenir la qualité et la fraîcheur du produit pendant la distribution et le stockage(Marsh *et Bugsu*,2017).

#### **I.3.1.1. Métaux**

Le métal est la forme d'emballage la plus polyvalente.

Il offre une combinaison de protection physique et de propriétés barrières excellentes, de formabilité et de potentiel décoratif, de recyclabilité et d'acceptation par les consommateurs. Les 2 métaux les plus utilisés dans l'emballage sont l'aluminium et l'acier (Marsh *et Bugsu*,2017).

Les boîtes en métal sont utilisées pour contenir des aliments et diverses boissons gazeuses et non gazeuses. Des traces d'étain se transfèrent dans les aliments contenus dans les boîtes en étain, avec ou sans vernissage. Il est rapporté que les aliments contenant des concentrations plus élevées d'étain (par exemple, >500 mg/kg) peuvent causer de graves problèmes gastro-intestinaux (Alamri *et al.*,2021).

#### **I.3.1.2. Matières en plastiques**

Les plastiques fabriqués à partir de pétrole brut ou de gaz naturel sont appelés plastiques à base de pétrole. Ils sont de bons candidats pour la fabrication d'emballages alimentaires en

raison de leur faible coût, de leur facilité de traitement, de leur légèreté, de leur résistance à l'huile et aux produits chimiques, de leurs bonnes qualités de barrière contre les gaz et la vapeur d'eau, ainsi que de leur facilité de réutilisation et de recyclabilité(Suvarna *et al.*,2022).Les produits à rotation rapide d'emballages en plastique représentent environ 40 % de la production mondiale de plastiques , et une grande partie de la pollution plastique de l'environnement provient des articles d'emballage en plastique à usage unique , notamment l'emballage alimentaire en plastique, qui constitue le type de déchet le plus fréquent sur les plages(Muncke.,2021) .

### **I.3.1.3. Papier et le carton**

Le papier et le carton sont des matériaux en feuilles fabriqués à partir d'un réseau entrelacé de fibres de cellulose dérivées du bois en utilisant le sulfate et le sulfite. Les fibres sont ensuite réduites en pâte et/ou blanchies, puis traitées avec des produits chimiques tels que des antimicrobiens et des agents de renforcement pour produire le produit en papier.(Marsh *et Bugsu*,2017) .L'emballage en papier et carton/papier-carton, ainsi que des exemples bien connus et bien établis d'emballages alimentaires à base de papier tels que les sachets de thé, les plateaux d'œufs ou les cartons de jus. Ceux-ci contiennent soit des fibres de résineux, de feuillus et/ou des fibres résiduelles agricoles obtenues par des processus de pulpage chimique et mécanique (Wang *et al.*, 2021) .

### **I.3.1.4. Types de conditionnement alimentaire**

#### **I.3.1.4.1. Emballage actif**

Le terme « actif » dans l'emballage actif fait référence à des emballages ayant des fonctionnalités supérieures, telles que la gestion de l'atmosphère et la prévention de la croissance microbienne, ce qui est réalisé grâce à l'utilisation de matériaux innovants(Suvarna *et al.*,2022).L'emballage actif améliore généralement la durée de conservation et améliore la qualité des aliments emballés, et le développement des systèmes d'emballage actif dépend principalement des objectifs de stockage des aliments. Il s'agit d'un système d'emballage conçu de manière intentionnelle qui intègre des composants capables d'absorber l'oxygène ou de libérer des agents antimicrobiens ou antioxydants dans ou depuis les aliments emballés(Zaidi *et al.*,2022).

#### **I.3.1.4.2. Emballage intelligent**

Les systèmes d'emballage intelligent sont principalement composés de nanosenseurs pour détecter les contaminants alimentaires, et les nanoparticules sont principalement utilisées

pour leur développement . Les nanosenseurs basés sur des nanoparticules ont un grand potentiel pour suivre les modifications chimiques, physiques et biologiques lors du traitement et de la conservation des aliments(**Zaidi et al.,2022**) . Ainsi, l'emballage intelligent est celui qui surveille la qualité ou l'état de sécurité du produit alimentaire et peut donner un avertissement précoce au consommateur ou au fabricant d'aliments(**Suvarna et al.,2022**).

### **I.3.1.5.Effets de l'emballage alimentaire**

Le Bisphénol A est interdit en France depuis 2015 dans tous les emballages au contact alimentaire mais pas encore dans l'UE (interdiction limitée pour les biberons depuis 2011)(**Verdier,2019**) .

Les PE sont définis par l'OMS comme « une substance ou un mélange exogène qui modifie la/les fonction(s) du système endocrinien [ou système hormonal] et qui, en conséquence, a des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact ou de sa descendance, des populations ou des sous-groupes de population »(**Baudry et al.,2021**). Les sacs en plastique sont un terrain de reproduction pour les moustiques et autres parasites, ce qui augmente la transmission des maladies à transmission vectorielle telles que le paludisme . On estime qu'environ 500 millions à 1 trillion de sacs en plastique sont produits chaque année dans le monde, et leur élimination incontrôlée dans l'environnement en fait un terrain de reproduction pour les moustiques. Les déchets de sacs en plastique sont généralement brûlés pour la cuisson dans certaines régions du monde, et ils produisent des toxines comme le furane et la dioxine. Cette utilisation des plastiques expose principalement les femmes et les enfants à des émissions toxiques prolongées, car ils sont souvent impliqués dans la préparation des repas(**Wandeka et al.,2022**) .

Il ressort de la composition chimique de ces matériaux utilisés pour l'emballage des aliments qu'ils peuvent représenter un danger pour la santé humaine. Certains de ces effets peuvent être résumés dans le tableau ci-dessous (tableau01)

**Tableau 01 :** Quelques substances chimiques toxiques utilisées dans les matériaux d'emballage alimentaire et leurs effets nocifs (**Saraswat *et al.*, 2019**).

| Groupe chimique / Nom                                                                                                                                                                                      | Utilisation dans les emballages et migration                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Effets sur la santé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Bisphénol A (BPA) et alternatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisphénol S (BPS)</li> <li>• Bisphénol B (BPB)</li> <li>• Bisphénol F (BPF)</li> <li>• 4-cumyl-phénol (HPP)</li> </ul> | <p>Revêtements en résine époxy dans les boîtes de conserve et additifs dans les plastiques en polycarbonate (plastiques rigides n°7). Le BPA a été retrouvé dans la majorité des aliments échantillonnés aux États-Unis. Lorsqu'il migre à partir des résines, il a été démontré qu'il représente un danger pour la santé. Le BPA migre également des bouteilles en polycarbonate vers l'eau, et cette migration augmente avec l'élévation de la température.</p> | <p>Le BPA est un cancérogène humain bien connu (inscrit sur la liste de la Proposition 65). Il provoque des perturbations endocriniennes et est nuisible au système reproducteur. D'autres effets nocifs incluent des lésions hépatiques, une toxicité cardiaque, l'obésité, ainsi que des effets pulmonaires tels que l'asthme. Les alternatives pourraient également être des perturbateurs endocriniens.</p> |
| <p>PHTALATES :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Di(2-éthylhexyl) adipate (DEHP)</li> <li>• Phtalate de diisononyl (DiNP)</li> <li>• Phtalate de disobutyle (DiBP)</li> </ul>                   | <p>Plastifiants — ces substances sont souvent ajoutées aux résines plastiques pour leur conférer de la flexibilité. Les phtalates peuvent migrer à partir d'emballages en papier et carton recyclés vers des produits alimentaires secs tels que le riz, les aliments pour nourrissons, la chapelure et les céréales. L'emballage des repas scolaires a entraîné une augmentation de la présence de phtalates de plus de 100 %.</p>                               | <p>Perturbation endocrinienne, cancer (inscrit sur la liste de la Proposition 65). Le DEHP est bien connu pour sa toxicité cardiaque.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tableau 01 : (Suite)**

| Groupe chimique / Nom                                                                                                                                                        | Utilisation dans les emballages et migration                                                                                                                                                                                                                               | Effets sur la santé                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Di(2-éthylhexyl) adipate (DEHA)                                                                                                                                              | Un plastifiant non phtalate utilisé dans l'emballage des produits carnés et fromagers.                                                                                                                                                                                     | Cancérogène potentiel.                                                                                                                                                                                                              |
| 4-Nonylphénol                                                                                                                                                                | Produit de dégradation du tris(nonylphénol)phosphite (TNPP). Il est présent dans les produits en caoutchouc et les emballages alimentaires en polychlorure de vinyle (PVC). Des niveaux élevés ont été détectés dans les emballages alimentaires en polystyrène et en PVC. | Perturbation endocrinienne.                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfate de perfluorooctane (PFOS)</li> <li>• Acide perfluorooctanoïque (PFOA)</li> <li>• Acides perfluoroalkylés (PFAAs)</li> </ul> | Utilisées dans les papiers anti-graisse et comme revêtements pour les contenants alimentaires à base de fibres. Elles peuvent migrer des emballages en papier vers les aliments.                                                                                           | Le PFOA est associé à des maladies et à une toxicité cardiaque. Ces substances provoquent des perturbations endocriniennes, sont de puissants cancérogènes, peuvent endommager le foie et entraîner un faible poids à la naissance. |
| Styrène                                                                                                                                                                      | Monomère qui se libère du polystyrène.                                                                                                                                                                                                                                     | Cancérogène (inscrit sur la liste de la Proposition 65).                                                                                                                                                                            |

### I.3.2. Contaminants Chimiques d'origine pesticides

#### I.3.2.1. Définition

Le mot « pesticide » est un terme générique dérivé des termes latins « caedere » (tuer) et « pestis » (fléau). Il recouvre des définitions diverses selon les contextes d'utilisation et les réglementations. Pour la Commission européenne, il s'agit dans le secteur agricole de produits

qui visent à détruire, empêcher ou contrôler la présence d'êtres vivants nuisibles à une plante ou à une denrée agricole(Rogez *et al.*,2023) .

D'un point de vue réglementaire, on distingue ceux utilisés pour la protection des végétaux, appelés produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques, de ceux utilisés pour préserver la santé humaine et animale, appelés biocides. Essentiellement utilisés par les agriculteurs (90 %), ils sont aussi employés par les collectivités pour l'entretien des espaces publics, par les infrastructures de transport (voiries, voies ferrées), par les industries (textile, bois) et par les particuliers (8 %)(Rhône-Alpes, 2007).

### I.3.2.2. Classification des pesticides

Divers critères sont utilisés pour décrire les pesticides, par exemple, leur toxicité, les organismes nuisibles qu'ils éliminent et leur fonctionnement en tant que pesticides, leur composition chimique et leur mode d'entrée, leur mode d'action, comment ou quand ils agissent, leurs formulations et leurs sources d'origine(Nayak *et al.*,2021) .

#### I.3.2.2.1. Classification des pesticides en fonction de leur toxicité

La toxicité des pesticides dépend principalement de deux facteurs, à savoir la dose et le temps. Ainsi, la quantité de la substance impliquée (dose) et la fréquence de l'exposition à la substance (temps) donnent naissance à deux types de toxicité différents : la toxicité aiguë et la toxicité chronique (tableau02)(Nayak *et al.*,2021) .

**Tableau 02:** Classification des pesticides recommandée par l'oms (Akashe *et al.*,2018)

|            |                                                   | DL 50 pour les rats       |              | Exemples                    |
|------------|---------------------------------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------|
| Classe OMS |                                                   | (Mg/lg de poids corporel) |              |                             |
|            |                                                   | Oral                      | Dermique     |                             |
| Ia         | Extrêmement dangereux                             | <5                        | <50          | Parathin- dieldein- phorate |
| Ib         | Très dangereux                                    | 5-50                      | 50-2000      | Aldrine Dichordane          |
| II         | I est peu probable qu'il                          | 50-2000                   | 200-2000     | DDT. Chiordance             |
| III        | présente un danger aigu                           | Plus de 2000              | Plus de 2000 | Malaathion                  |
| U          | Il est peu probable qu'il présente un danger aigu | 5000 ou plus              |              | Carbétamide- Cycloprothrine |

### **I.3.2.3. Sources des contaminants alimentaires issus des pesticides**

En agriculture, les pesticides sont largement utilisés, ce qui soulève d'importants problèmes, étant donné qu'il s'agit de substances étrangères (xénobiotiques) à l'environnement, capables de perturber profondément tous les cycles biologiques naturels et la dynamique des chaînes alimentaires. De plus, de nombreux pesticides ne sont pas biodégradables et s'accumulent dans l'environnement, provoquant le phénomène de bioamplification (accumulation des polluants tout au long de la chaîne alimentaire)(**Di Stefano et Avellone, 2014**).

Parmi les sources de transfert des pesticides à travers l'alimentation, on trouve :

- Les résidus de pesticides se trouvent principalement dans l'enveloppe externe des céréales, et peuvent être réduits par le broyage et le traitement.

- Les cultures céréalières sont souvent traitées avec des pesticides avant stockage pour éviter les infestations ; certains pesticides lipophiles restent sur l'enveloppe ou migrent vers des parties riches en triglycérides comme le germe.

- Dans les légumineuses, certains pesticides comme la deltaméthrine et la cyperméthrine ne peuvent être éliminés par le lavage ou la cuisson, ce qui indique leur pénétration à l'intérieur des graines. Les concentrations les plus élevées sont trouvées dans la peau des graines.

- On peut retrouver des résidus de pesticides dans le lait et ses dérivés, en raison de leur transfert depuis l'alimentation animale vers les graisses, entraînant une concentration élevée dans le fromage, le beurre et les produits laitiers.

- Les pesticides ont tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux des viandes.

- Les pesticides liposolubles se concentrent davantage dans le jaune d'œuf, tandis que les hydrosolubles sont retrouvés à des concentrations plus élevées dans le blanc d'œuf.

- La plupart des pesticides organiques sont lipophiles, ce qui rend leur élimination difficile dans les huiles et les graisses (**Inobeme et al., 2020**) .

### **I.3.3. Contamination chimique vétérinaire**

#### **I.3.3.1. Définition de la contamination chimique vétérinaire**

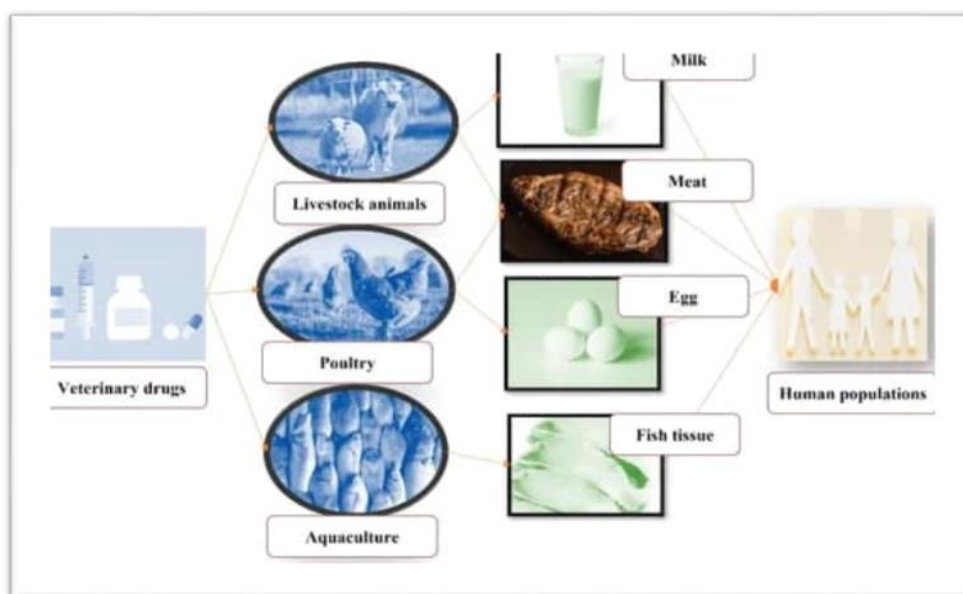
La contamination chimique en médecine vétérinaire est la présence de substances chimiques dans les produits d'origine animale (viande, œufs, produits laitiers, miel) à des concentrations supérieures aux limites de sécurité, ce qui peut présenter un risque pour la

santé humaine et animale. Cette contamination provient de diverses sources, telles que la pollution environnementale, les matériaux en contact avec les aliments et l'utilisation intentionnelle de substances chimiques comme les médicaments vétérinaires et les pesticides, ce qui en fait l'un des principaux facteurs de contamination des aliments associés aux maladies d'origine alimentaire (**Brandi et al., 2024 ; Rather et al., 2017**).

### I.3.3.2. Source de contamination chimique vétérinaire

#### I.3.3.2.1. Médicaments vétérinaires

Les résidus de médicaments vétérinaires sont des contaminants émergents qui constituent une préoccupation majeure dans les produits alimentaires d'origine animale, tels que le lait, le fromage, les œufs, la viande et le miel (**Brandi et al., 2024**). Bien que ces médicaments soient utilisés pour prévenir et traiter les maladies animales, leur usage non autorisé peut présenter un risque pour la santé humaine et polluer l'environnement (**Saeed et al., 2024**). Ils incluent des antibiotiques ( $\beta$ -lactamines, tétracyclines, fluoroquinolones, sulfamides et macrolides), des antiparasitaires (ivermectines et benzimidazoles) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, souvent présents dans les produits animaux et soumis à une réglementation stricte (**Mesfin et al., 2024**). Pour garantir la sécurité alimentaire, il est essentiel de respecter la période de retrait, qui correspond au délai nécessaire avant la consommation des produits animaux après l'administration du médicament. Le non-respect de cette période entraîne la présence de résidus médicamenteux dans les aliments, augmentant ainsi les risques sanitaires (figure01)(**Khalifa et al., 2024**).



**Figure 01** : Source des résidus de médicaments vétérinaires dans la chaîne alimentaire humaine (**Khalifa et al., 2024**).



#### **I.3.3.2.2. Pesticides et herbicides**

Les pesticides sont largement utilisés en agriculture, entraînant ainsi une contamination directe ou indirecte des produits d'origine animale par le biais de l'alimentation et de l'eau. Une fois ingérés par les animaux, ces pesticides se répartissent dans différents tissus et subissent des processus de biotransformation métabolique, conduisant à l'accumulation de leurs résidus dans la viande, les œufs et le lait. Par exemple, le fipronil est métabolisé chez les poules pondeuses en fipronil sulfone, avec la présence de faibles niveaux de fipronil sulfoxyde et de fipronil desulfinyl, ces métabolites présentant une toxicité neuronale accrue par rapport au composé initial. Ces résidus peuvent représenter un risque sanitaire important pour les consommateurs via la chaîne alimentaire. Bien que l'Union européenne ait interdit l'utilisation de certains pesticides, des cas d'intoxication animale continuent d'être signalés, soulignant ainsi la nécessité de renforcer les systèmes de contrôle afin d'assurer la sécurité des produits d'origine animale et de limiter les effets néfastes des pesticides sur la santé publique (Jia *et al.*, 2024).

#### **I.3.3.2.3Mycotoxines**

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires produits par les champignons filamenteux comme stratégie d'adaptation aux stress environnementaux, renforçant ainsi leur pathogénicité et leur agressivité (Xu *et al.*, 2022). Parmi les principales mycotoxines, on trouve : (Franchino *et al.*, 2024).

**I.3.3.2.3.1. Aflatoxines (AFs) :** Produites par *Aspergillus flavus* et *A. parasiticus*, ces métabolites sont toxiques et thermiquement stables, leur permettant de persister longtemps dans les aliments pour animaux.

**I.3.3.2.3 .2. Déoxynivalénol (DON) :** Produit par *Fusarium graminearum*, il exerce une toxicité sur le système digestif et inhibe la synthèse des protéines, entraînant des vomissements et une perte.

**I.3.3.2.3.3. Zéaralénone (ZEA) :** Produite par *Fusarium graminearum* et d'autres espèces, elle est associée à un empoisonnement hormonal (syndrome œstrogénique) et affecte le système reproducteur, notamment chez les porcs et les lapins.

**I.3.3.2.3.4. Fumonisines (FUMO) :** Produites par *Fusarium verticillioides* et *Fusarium proliferatum*, elles affectent les reins et le foie, provoquant jaunisse, œdème et détresse respiratoire sévère, en particulier chez les chevaux et les porcs.

**I.3.3.2.3.5. Ochratoxine A (OCRA) :** Produite par *Aspergillus ochraceus* et *Penicillium*, elle présente des effets toxiques sur les reins, le système immunitaire et les gènes, entraînant une polydipsie, une polyurie, des coliques et des diarrhées, surtout chez la volaille et les porcs.

**I.3.3.2.3.6. Toxines T-2 et HT-2 :** Appartenant aux trichothécènes et produites par divers champignons comme *Fusarium*, elles affectent le cœur, le système nerveux et le système immunitaire. Elles provoquent des ulcères buccaux et des selles noires, touchant particulièrement la volaille, les porcs et les lapins (**Franchino et al., 2024**).

#### **I.3.3.2.4. Métaux lourds**

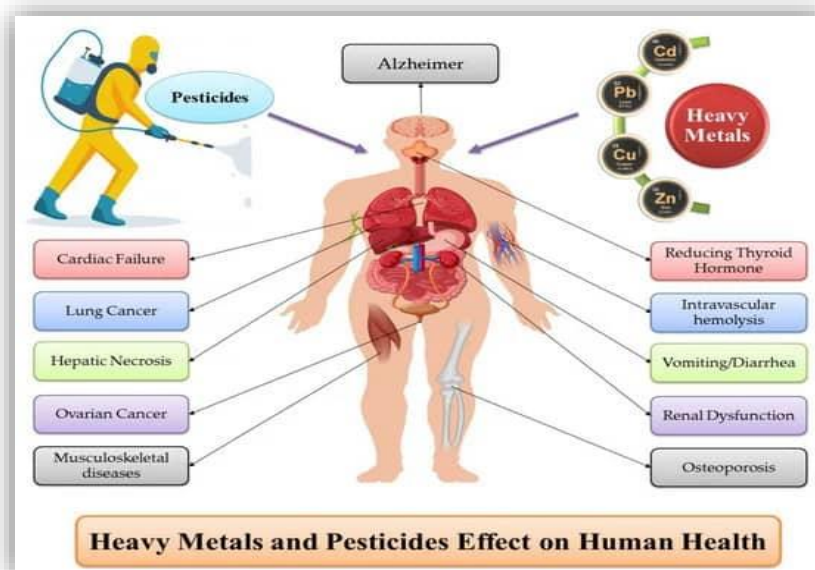
Les activités humaines, telles que le déversement des déchets industriels et des eaux usées, affectent la santé humaine en augmentant les niveaux de métaux lourds dans l'environnement et en favorisant leur accumulation dans les chaînes alimentaires. Certains de ces métaux, comme le plomb, qui est absorbé à hauteur de 8 % par l'alimentation, interfèrent avec la synthèse de l'hémoglobine et inhibent les enzymes. Le cadmium, quant à lui, s'accumule dans les reins avec une demi-vie longue (20-30 ans), provoquant des lésions tissulaires, de l'anémie et de l'ostéoporose. Le mercure devient dangereux lorsque ses niveaux dépassent 0,05 mg/kg dans la viande et le poisson. De plus, le cuivre et le thallium sont des éléments nécessitant une attention particulière. L'accumulation de ces métaux dans les tissus animaux destinés à la consommation représente un risque sanitaire pour l'homme (**T. Kadim, 2016**).

#### **I.3.3.2.5. Contaminants industriels**

Les éthers diphenylique spolybromés (PBDEs) sont des polluants organiques persistants (POPs) largement répandus dans l'environnement et pouvant s'accumuler dans les tissus adipeux des aliments tels que le poisson, la viande, la volaille, les produits laitiers et même le lait maternel. De même, les phtalates sont un groupe de substances chimiques toxiques présentes dans les aliments riches en graisses, notamment les produits laitiers, le poisson, les fruits de mer et les huiles. Les nourrissons peuvent également y être exposés par la consommation de lait maternel ou de lait infantile contaminé. Les phtalates sont connus pour leurs effets perturbateurs endocriniens, pouvant avoir des conséquences sur la santé humaine (**Onyeaka et al., 2024**).

### I.3.3.3. Effet de la contamination chimique des aliments d'origine animale sur la santé humaine

Les contaminants chimiques dans les produits animaux affectent la santé humaine de diverses manières, résultant soit de la pollution environnementale par les métaux lourds, les dioxines et les polychlorobiphényles, soit de l'utilisation intentionnelle de substances chimiques telles que les pesticides, les produits vétérinaires et les matériaux en contact avec les aliments. Ces contaminants peuvent provoquer des effets aigus en cas d'exposition à des doses élevées, comme des intoxications alimentaires, ou des effets chroniques dus à une exposition prolongée, tels que le cancer du foie causé par les mycotoxines. L'évaluation des risques associés à ces contaminants présente de nombreux défis, notamment la difficulté d'identifier les points d'entrée dans la chaîne alimentaire et la nécessité d'études épidémiologiques à long terme pour établir un lien entre l'exposition et le développement des maladies, certains effets ne se manifestant qu'après plusieurs années. De plus, une exposition continue à divers contaminants peut entraîner des effets synergiques, augmentant ainsi les risques pour la santé, tels que les troubles neurologiques, les problèmes immunitaires et le cancer du rein lié à l'exposition au plomb. Pour limiter ces risques, il est essentiel de renforcer les systèmes de surveillance de la qualité des aliments, de réduire l'utilisation de substances chimiques nocives dans la production animale et de mener des études approfondies pour évaluer leurs impacts sur la santé (figure 02) (Choudhury *et al.*, 2022).



**Figure 02:** Effets négatifs de la toxicité des métaux lourds et des pesticides sur la santé humaine (Alengebawy *et al.*, 2021).

### **I.3.4. Contaminants Chimiques d'origine additifs alimentaire**

#### **I.3.4.1. Définition**

additif alimentaire, on entend toute substance qui n'est pas normalement consommée en tant que denrée alimentaire, ni utilisée normalement comme ingrédient caractéristique d'une denrée alimentaire, qu'elle ait ou non une valeur nutritive, et dont l'addition intentionnelle à une denrée alimentaire dans un but technologique (y compris organoleptique) à une étape quelconque de la fabrication, de la transformation, de la préparation, du traitement, du conditionnement, de l'emballage, du transport ou de l'entreposage de ladite denrée entraîne, ou peut, selon toute vraisemblance, entraîner (directement ou indirectement) son incorporation ou celle de ses dérivés dans cette denrée ou en affecter d'une autre façon les caractéristiques. Cette expression ne s'applique ni aux contaminants, ni aux substances ajoutées aux denrées alimentaires pour en préserver ou en améliorer les propriétés nutritionnelles(**codex alimentaire**) .

#### **I.3.4.2. Classifications additives alimentaire**

Jusqu'à présent, plus de 25 000 composés d'additifs alimentaires sont utilisés dans le monde entier. Selon leur composition, les additifs alimentaires sont généralement divisés en deux grandes catégories : les additifs naturels et les additifs synthétiques. La plupart des additifs alimentaires naturels sont créés en séparant des substances provenant de sources animales ou végétales. Les additifs alimentaires peuvent également être classés en plusieurs catégories en fonction de leurs objectifs, tels que les antioxydants, les agents de blanchiment, les édulcorants, les conservateurs, les colorants, les épaississants, etc. En raison de leurs nombreux effets, les additifs alimentaires provenant de différents groupes peuvent se chevaucher(**Morshdy et al., 2024**).

##### **I.3.4.2.1. Selon les compositions**

###### **I.3.4.2.1. 1. Additifs naturels**

La population générale et les fabricants de produits alimentaires s'intéressent de plus en plus aux additifs alimentaires naturels. Purifier les composants à partir de sources végétales ou animales est une manière de les obtenir. En général, les consommateurs préfèrent les aliments sans additifs.

###### **I.3.4.2.1.2. Additifs synthétiques**

Ils sont dérivés de matières premières chimiques à partir desquelles des substances organiques ou inorganiques peuvent être séparées et purifiées(**Elsheir et al .,2023**).

#### **I.3.4.3.Danger des additifs alimentaires**

Les données scientifiques indiquent que les additifs alimentaires, bien qu'ils soient largement utilisés dans l'industrie agroalimentaire, peuvent présenter des risques pour la santé lorsqu'ils sont consommés en quantités excessives ou au-delà des limites autorisées. Il a été démontré que ces composés peuvent provoquer des effets secondaires similaires à ceux de certains médicaments, tels que des réactions allergiques, des troubles du comportement et des effets cancérigènes. Des doses élevées d'additifs synthétiques peuvent également entraîner des perturbations au niveau de plusieurs systèmes organiques, notamment les systèmes digestif, respiratoire, cutané et nerveux. Certaines études montrent que le dépassement de la dose journalière admissible (DJA) pour certains conservateurs, en particulier les composés antimicrobiens, peut entraîner une toxicité génique ainsi que des affections telles que l'urticaire et des troubles comportementaux comme l'hyperactivité et le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Ces effets ont été clairement observés chez les enfants ayant consommé de grandes quantités de benzoate de sodium, qui présentaient des signes d'hyperactivité et des dommages notables à l'ADN. Par ailleurs, la consommation excessive de propyl gallate, un antioxydant, peut induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) et des altérations génétiques. De plus, il a été démontré que le butylhydroxyanisole (BHA) augmente le risque d'hyperplasie de l'estomac antérieur et favorise le développement de papillomes et de carcinomes spinocellulaires chez les animaux exposés à des doses élevées. Ces résultats soulignent donc l'importance de respecter les limites d'utilisation des additifs alimentaires et la nécessité de surveiller leur emploi afin de prévenir leurs effets néfastes potentiels sur la santé(Elsherif *et al.*, 2023) .

#### **I.3.4.4. Réglementation des additifs alimentaires**

Il existe de nombreux organismes gouvernementaux et agences de réglementation qui déterminent ce qui doit être ajouté aux aliments et aux compléments alimentaires ainsi que les quantités à ajouter afin d'éviter des effets nuisibles sur les consommateurs. Ces substances sont qualifiées de généralement reconnues comme sûres (GRAS). Chaque pays du monde a ses propres réglementations, bien qu'il puisse y avoir des similitudes entre elles. Par exemple, au Nigéria, avant que quoi que ce soit ne soit ajouté aux aliments, cela doit être approuvé par l'Agence Nationale pour la Réglementation des Aliments et des Médicaments (NAFDAC) en collaboration avec l'Organisation de Normalisation du Nigéria (SON) (Ukwo *et al.* ,2022).

Les organismes de réglementation tels que les normes CODEX Alimentarius (International) et la loi sur les normes de sécurité alimentaire (Inde) régulent l'ajout d'additifs

alimentaires dans les aliments en limitant la quantité maximale permise de l'ingrédient ou, pour certains ingrédients, aucune limite n'est donnée et il est indiqué qu'il doit être ajouté « selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) », comme par exemple l'utilisation de la lécithine dans le lait concentré sucré, qui doit être ajoutée selon les BPF selon les normes CODEX. (CODEX Alimentarius). Dans tous les cas, l'objectif principal de chaque autorité est d'établir et de maintenir/faire respecter un cadre réglementaire pour garantir que les aliments consommés et vendus dans leur pays sont sûrs. Les catégories d'additifs alimentaires (AA) et le pourcentage de leur utilisation sont donnés dans le tableau03(Valencia,2022) .

**Tableau 03:** Catégories d'additifs alimentaires et pourcentage de leur utilisation  
(Valencia,2022)

| Additive                             | Céréales et<br>produits<br>céréaliés | Bonbons et<br>chocolat(%) | Boissons(%) | Produits<br>laitiers et<br>viande(%) | Total(%) |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------|--------------------------------------|----------|
| Émulsifiants<br>et<br>stabilisateurs | 41.09                                | 89.24                     | 44.44       | 73.56                                | 70.73    |
| Coloration<br>naturelle              | 37.21                                | 8.37                      | 63.89       | 11.85                                | 20.94    |
| Colorant<br>artificiel               | 10.08                                | 28.29                     | 19.44       | 14.00                                | 20.94    |
| Agents<br>levants<br>chimiques       | 29.46                                | 14.34                     | Ni          | Ni                                   | 15.81    |
| Conservateurs                        | 10.08                                | Ni                        | 75.00       | 22.00                                | 11.11    |
| Arômes                               | 62.79                                | 94.42                     | 88.89       | 37.85                                | 78.85    |
| Agents anti-<br>agglomérants         | 18.60                                | Ni                        | Ni          | 2.00                                 | 5.34     |

**Tableau 03 : (Suit)**

| <b>Additive</b>        | <b>Céréales et<br/>produits<br/>céréaliers</b> | <b>Bonbons et<br/>chocolat(%)</b> | <b>Boissons(%)</b> | <b>Produits<br/>laitiers et<br/>viande(%)</b> | <b>Total(%)</b> |
|------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| exhausteurs<br>de goût | 16.28                                          | Ni                                | Ni                 | 5.56                                          | 5.13            |
| Humectants             | 6.98                                           | 4.38                              | Ni                 | Ni                                            | 4.27            |
| Édulcorants            | Ni                                             | 3.59                              | 19.44              | 4.00                                          | 3.85            |
| Agents<br>gélifiants   | Ni                                             | 6.37                              | Ni                 | Ni                                            | 3.42            |
| Antioxydants           | 0.78                                           | Ni                                | 19.44              | 7.56                                          | 2.56            |
| Épaississants          | 0.78                                           | 1.20                              | 5.56               | 1.85                                          | 1.50            |
| Agents de<br>vitrage   | Ni                                             | Ni                                | Ni                 | 2.00                                          | 0.21            |

---

## **Chapitre II : Contaminants chimiques dans les fromages**

---



### II.1. Généralités sur les contaminants chimiques dans le fromage

Le fromage est un produit alimentaire complexe, obtenu par coagulation du lait suivie d'un égouttage, d'un moulage, et parfois d'un affinage. C'est un aliment riche en protéines et en lipides, ce qui le rend particulièrement susceptible d'accumuler des contaminants chimiques lipophiles, notamment les pesticides, les métaux lourds ou les mycotoxines.

Le lait, en tant que matière première principale, est lui-même vulnérable à la contamination par des résidus vétérinaires, des métaux ou des produits issus de l'alimentation animale. Ainsi, toute contamination en amont peut se retrouver dans le produit final (FAO and WHO, 2009).

### II.2. Composition chimique du fromage

Le fromage est considéré comme un groupe alimentaire très hétérogène, dont la composition varie considérablement en fonction de la technique de fabrication utilisée ou de la qualité de la matière première. Il se distingue par sa richesse en termes de composition, contenant des lipides, des acides gras, des protéines, des peptides bioactifs, de l'eau, des acides aminés, des vitamines et des minéraux (tableau 04) (Walther *et al.*, 2008).

**Tableau 04 :** Composition chimique du fromage selon différents types du lait (par 100g) (Krivohlavek *et al.*, 2024).

| Type du fromage | Lipides        | Protéines      | Matières sèches | Cendres       |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|
| Vache           | 50.622 ± 4.635 | 39.173 ± 3.003 | 55.805 ± 12.499 | 1.220 ± 0.898 |
| Brebis          | 55.201 ± 6.616 | 38.214 ± 2.543 | 66.087 ± 5.098  | 1.353 ± 0.568 |
| Chèvre          | 49.913 ± 5.643 | 40.437 ± 4.804 | 52.211 ± 11.113 | 1.302 ± 0.706 |
| Mélange         | 46.894 ± 7.614 | 42.589 ± 6.114 | 64.767 ± 3.723  | 2.147 ± 0.653 |

#### II.2.1. Protéines

Les protéines sont des chaînes de molécules d'acides aminés reliées par des liaisons peptidiques. Le lait de vache contient en moyenne 3,3 % de protéines totales, et les protéines du lait renferment tous les acides aminés essentiels (Kongo et Malcata, 2016). La protéolyse est probablement l'événement biochimique le plus important influençant de manière

significative la texture et la saveur de la plupart des fromages, en particulier ceux qui mûrissent grâce à l'action des bactéries internes (**Tunick et Park, 2023**).

### II.2.2.Glucides

Le lactose représente le principal glucide dans le caillé du fromage. Le caillé frais contient environ 1 % de lactose, que les bactéries lactiques (LAB) transforment généralement en acide lactique en 24 heures.

Le pH de la plupart des fromages augmente pendant la phase d'affinage, en raison de la dégradation de l'acide lactique et, dans le cas des fromages à croûte fleurie ou à croûte lavée, en raison de la production d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) à la surface, qui se diffuse ensuite à l'intérieur du fromage. Par exemple, le pH du fromage Camembert passe d'environ 4,6 à 7,5. (**Tunick et Park, 2023**) .

### II.2.3.Lipides

Les lipides constituent l'un des principaux composants du fromage. Ils sont formés de molécules d'acides gras liées à une molécule de glycérol, et le type le plus courant est le triglycéride (Triglycérides). Le lait contient environ 3,4 % de matières grasses totales, tandis que les fromages en contiennent environ dix fois plus. Les graisses du lait sont composées d'environ 65 % d'acides gras saturés, 30 % d'acides gras monoinsaturés et 5 % d'acides gras polyinsaturés. Ainsi, le fromage est riche en acides gras saturés tels que l'acide stéarique, palmitique, myristique et butyrique, et constitue également un aliment à haute teneur énergétique (**Kongo et Malcata, 2016**).

### II.2.4.Minéraux

Le lait et les produits laitiers constituent une source riche de minéraux en proportions variables. Le calcium est l'un des minéraux les plus importants présents dans ces produits, en particulier dans le fromage. Les concentrations les plus élevées de calcium se trouvent dans les fromages à pâte dure ou semi-dure, avec des teneurs allant de 6 à 11 g/kg de fromage. Dans les fromages à pâte molle, la teneur en calcium est plus faible en raison de l'acidité du lait lors de la fabrication (**Walther et al., 2008**) .

### II.2.5.La teneur en eau

Dans le fromage, l'eau se divise en eau libre, faiblement liée à la matrice protéique et congelable, et en eau liée, fortement associée aux protéines et autres constituants, donc indisponible comme solvant. Sa répartition varie selon le type de fromage et le stade d'affinage : dans la plupart des variétés, elle se trouve surtout dans la matrice protéique, tandis

que dans la Mozzarella fraîche une part importante est localisée dans les canaux lipidiques avant d'être progressivement absorbée durant l'affinage. Ces phénomènes ont été confirmés par la résonance magnétique nucléaire (**Lamichhane *et al.*, 2018**).

### **II.3. Différents types de fromages**

Le type de fromage influence non seulement sa fabrication mais aussi les risques et les voies de contamination chimique. Les fromages se classent selon plusieurs critères :

#### **II.3.1. Classification selon la texture**

- Fromages frais (ex : ricotta, fromage blanc) : sans affinage, forte teneur en eau, durée de conservation courte.
- Pâtes molles à croûte fleurie (ex : camembert, brie)
- Pâtes pressées non cuites (ex : tomme, reblochon)
- Pâtes pressées cuites (ex : emmental, comté)
- Fromages à pâte persillée (ex : roquefort, bleu)

#### **II.3.2. Influence du type du fromage sur la contamination**

- Les fromages gras retiennent plus facilement les contaminants liposolubles (ex : aflatoxine M1).
- Les fromages affinés longtemps peuvent subir une contamination environnementale (poussière, fumée...).

#### **II.3. 3. Les différentes variétés de fromages**

Les fromages frais, à pâte molle, pressée, persillée, les fromages de chèvre et fondus Il existe plus de 400 variétés de fromage en France sur plus de 2000 variétés dans le monde. On peut distinguer les types de fromages selon leur méthode de fabrication, le lait utilisé, leurs régions ou leur fermentation (tableau 05) (**Gérard, 2017**) .

**Tableau 05:** Les différents types de fromages (Majdi,2009).

| Type de fromage | Fromage de type lactique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Fromage de type pressure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Fromage de type mixte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caractéristique | <p>-Obtenus essentiellement par coagulation biologique appelé aussi coagulation lactique ou coagulation par acidification.</p> <p>-Ce sont des fromages à pâte fraîche.</p> <p>-ils sont fabriqués à une température qui va de 16 à 23°C.</p> <p>-Ce type de fromage demande pour sa fabrication 3 à 10ml de présure pour 100l de lait.</p> | <p>-Obtenus essentiellement par coagulation chimique appelé aussi coagulation par l'action des enzymes (la présure).</p> <p>-Ce sont des fromages à pâte pressée, à pâte ferme cuite et à pâte ferme non cuite.</p> <p>-ils sont fabriqués à une température qui va de 34 à 40°C.</p> <p>-Ce type de fromage demande pour sa fabrication 25 à 35 ml de présure pour 100l de lait.</p> | <p>-Obtenus par coagulation chimique et par coagulation biologique.</p> <p>-Ils sont obtenus par les deux méthodes de manière équivalente.</p> <p>-Ce sont des fromages à pâte molle.</p> <p>-Ils sont fabriqués à une température de 28 à 37°C.</p> <p>-Ce type de fromage demande pour sa fabrication 15 à 25 ml de présure pour 100 l de lait.</p> |

Les fromages frais, les fromages à pâte molle, les fromages à pâte pressée et les fromages à pâte persillée. Selon les étapes de sa fabrication ; coagulation du lait, égouttage du petit-lait, salage et affinage, le fromage aura une texture et un goût différents, des arômes et des parfums variés. Sa pâte sera coulante ou dure, sa croûte sera duveteuse ou n'aura au contraire aucune croûte.

### II.3.3.1 Fromages caillés lactiques

Les fromages caillés lactiques reposent sur l'activité des bactéries lactiques, notamment *Lactobacillus* et *Enterococcus*, qui transforment le lactose en acide lactique, entraînant une baisse du pH entre 4,5 et 5,2 et favorisant à la fois la rétention du calcium et l'amélioration de la cohésion structurale (**Fox *et al.*, 1990**). Ils se caractérisent par une texture homogène et ferme, parfois légèrement granuleuse, et une coloration variant du blanc au crème, tandis que leur consistance est influencée par le phénomène de synérèse, responsable du contrôle de l'humidité et de la structure finale (**Fox *et al.*, 1990; Ziarno *et Lenart*, 2016**). Sur le plan technologique, leur production s'effectue soit par des méthodes traditionnelles, comme en Pologne, donnant une acidité légère et une texture ferme (**Ziarno *et Lenart*, 2016**), soit par des techniques modernes intégrant la pasteurisation et des souches sélectionnées de bactéries lactiques afin d'optimiser les propriétés sensorielles (**Ivanovich *et al.*, 2016**). Enfin, des variantes végétales peuvent être élaborées à partir de laits d'origine végétale fermentés avec des ferments lactiques, permettant d'obtenir la texture et les arômes recherchés (**Vigneron *et Patrice*, 2004**).

#### II.3.3.1.1. Les fromages frais

Qu'il provienne du lait de vache, du lait de chèvre ou du lait de brebis, le fromage frais est un fromage, plus ou moins écrémé, qui n'a pas été affiné. Sa pâte est blanche, même parfois nacrée et humide car le fromage est peu égoutté. Il n'a pas décroûte en l'absence d'affinage et de fermentation, sa texture est lisse et onctueuse. On l'apprécie pour sa fraîcheur, ses saveurs lactiques et de crème. Dégusté salé ou sucré, moulu ou non, on peut l'associer à des arômes de fleurs, de miel, de baies, de fines herbes (**Sylvie, *et al* 2015**).

#### II.3.3.2. Fromages les caillés mixtes

Les fromages granulaires mixtes présentent une composition nutritionnelle variée, contenant entre 19 et 25 % de matières grasses et 5 à 14,5 % de protéines, tandis que leur teneur en humidité dépend des procédés de fabrication. Leur acidité se situe généralement entre 4,5 et 5,2, ce qui influence directement leur texture et leur saveur (**Ivanovich *et al.*, 2016 ; Dmitrievich, 2018** ). Sur le plan sensoriel, ils combinent la consistance crémeuse du lait de vache avec les arômes caractéristiques du lait de chèvre ou de brebis, sans différences significatives de qualité par rapport aux fromages exclusivement bovins (**Vyletěllová-Klimešová *et al.*, 2014**). Leur apparence varie selon la technique utilisée, certains se

rapprochant de la couleur du cheddar ou de la texture de la mozzarella (**Heitmann et Reichel, 2001**).

Concernant la production, ils peuvent être obtenus par des méthodes traditionnelles impliquant le chauffage et la fermentation du lait entier jusqu'à un pH de 3,7 (**Dmitrievich, 2018**), par fermentation de laits végétaux tels que le soja à l'aide de ferments lactiques pour améliorer texture et goût (**Vignerot et Patrice, 2004**), ou encore par coagulation enzymatique, permettant la formation du caillé à des pH plus élevés et sa transformation en divers produits fromagers (**Yee et al., 2005**).

#### **II.3.3.2.1. Les fromages à pâte molle**

Le fromage à pâte molle (ex: brillat-savarin, camembert de Normandie, brie, chabichou du Poitou, picodon, pouligny saint pierre, neufchâtel et rocamadour) peut être produit à partir de lait de brebis, lait de vache et lait de chèvre via la coagulation du caillé au moyen de ferments lactiques et de présure (enzymes). Le fromage a une croûte blanche, duveteuse et une pâte tendre et onctueuse. La croûte fleurie signifie que, après le démoulage du fromage, on a pulvérisé ou frotté dessus des microflores, des champignons, afin de créer ce léger duvet blanc « la fleur ». Lorsque la croûte se forme naturellement sans ce processus, le type de fromage est alors appelé « pâte molle à croûte naturelle ». Les fromages à pâte molle font partie des fromages préférés des Français ! On les aime pour leur texture souple, leur onctuosité, leur pâte crémeuse voire carrément coulante; leur odeur de sous-bois et pour leurs arômes de noisette, de champignons et de beurre. Ainsi, il est possible d'allier ce type de fromage aux arômes et saveurs de la truffe noire, comme le Brie truffé de la Maison Moga (Brie de Meaux AOP) (**Saveurs et Vie, 2021**).

#### **II.3.3.3. Les fromages à pâte pressée**

##### **II.3.3.3.1. Les pâtes pressées non cuites**

C'est le type de fromage dont les caractéristiques ne pourraient suffire à le déterminer: la texture de la pâte, ses arômes, son goût... tous ses aspects sont très variés ! Même la croûte peut être fleurie, naturelle ou lavée, selon l'ensemencement des bactéries et de la durée d'affinage. Néanmoins, cette famille de fromage a un dénominateur commun qui est le traitement du caillé, dont l'égouttage est rapide et est accentué par un pressage dans le but d'obtenir une pâte à la matière sèche assez élevée (en moyenne entre 44 et 55%). Ces types de fromage sont produits avec du lait de vache ou de brebis, et plus rarement avec du lait de chèvre (ex: morbier, raclette, tomme à l'ail des ours, saint-nectaire, cantal, cheddar, reblochon et mimolette) (**Saveurs Vie et al. 2021**).

#### II.3.3.3.2. Les fromages à pâte pressée cuite (ou pâtes dures)

Les fromages à pâte dure (ex: comté, beaufort, abondance, gruyère, emmental de savoie, pecorino) se caractérisent par une faible teneur en humidité (<40 %) et une longue période d'affinage pouvant atteindre 30 mois. Ils sont généralement élaborés à partir de lait de vache, de brebis ou de chèvre, en utilisant des levains lactiques naturels ou des bactéries thermophiles et mésophiles, avec une cuisson du caillé à haute température. Leurs propriétés sensorielles sont très diversifiées : secs ou souples, friables ou fermes, avec des arômes allant du beurre aux herbes, en passant par des notes terreuses ou acidulées, reflétant ainsi la variété des techniques de production et des conditions d'élevage (Lobel et Goff, 2012 ; Bintsis, 2021). Ces fromages sont riches en protéines de haute qualité, acides aminés, acides gras, vitamines et minéraux, tout en étant pauvres en lactose et à forte valeur énergétique. Ils contribuent à la santé osseuse grâce à leur apport en calcium et peuvent voir leur valeur nutritionnelle améliorée par la réduction des acides gras saturés, l'augmentation des acides gras insaturés ou encore l'enrichissement en fibres alimentaires via des ingrédients fonctionnels tels que les graines de lin, renforçant ainsi leur rôle dans la santé cardiovasculaire (Popović-Vranješ et al., 2018 ; Kukhtyn et al., 2024).

#### II.3.3.4. Les pâtes persillées (ou bleus)

Souvent au lait de vache ou au lait de brebis, et produit dans les zones de petites montagnes, cette famille de fromages est très reconnaissable, à la pâte pleine de veinures ou de trous bleus grisâtres, la moisissure étant interne à la pâte. La particularité de ce fromage est d'êtreensemencé par le *Penicillium roqueforti*, un champignon qui va apporter au bleu sa texture fondante, sa saveur forte et saline (Roquefort, Bleu d'Auvergne, Bleu de Gex, Gorgonzola, Fourme d'Ambert, Bleu du Vercors-Sassenage et Stilton). Pour ce type de fromage, il n'y a pas de pressage, ni de cuisson, et l'affinage se fait dans des caves plus ou moins aérées afin que la moisissure puissent se développer à l'intérieur du fromage (le producteur pique régulièrement la pâte à cette fin) et donner ainsi cet aspect persillé si caractéristique. Notons enfin que selon le type de coagulation du lait, le bleu sera plus ou moins fort en bouche: avec une coagulation à dominance lactique, on aura un bleu puissant comme un Roquefort mais avec une coagulation à dominance enzymatique, on aura un bleu plus doux comme le Bleu de Gex. On aime ces types de fromage pour leurs légère amertume, leurs arômes de champignons et de crème, le fruité, le goût plus ou moins intense en bouche.

## **II.4. Fabrication du fromage**

### **II.4.1. Préparation du lait**

Le processus commence par la fourniture du lait, dont le type peut influencer la saveur et la texture du produit final. Le lait est analysé pour détecter la présence d'antibiotiques, évaluer la charge microbienne et déterminer sa composition générale (**Turegano, 2022**).

L'homogénéisation des globules gras est une technique visant à assurer une répartition uniforme des matières grasses au sein de la structure du caillé, ce qui contribue à améliorer l'homogénéité visuelle et à accentuer la blancheur du produit. La standardisation de la composition chimique du lait est, quant à elle, une opération technologique destinée à ajuster la teneur en constituants majeurs, notamment les matières grasses et les protéines (**Abbas, 2012**).

Le lait est ensuite soumis à un traitement acidifiant afin de régler le pH et de déclencher le processus de coagulation (**Armstrong et al., 2013**). Cette étape est suivie par l'ajout d'un levain microbien qui fermente le lactose en acide lactique, contribuant ainsi au développement de la saveur et de la texture. Enfin, le traitement thermique du lait constitue une étape clé dans la fabrication du fromage, car il vise à réduire la charge microbienne (**Kindstedt, 2013**).

### **II.4.2. Coagulation**

La coagulation est un processus qui modifie la nature des protéines du lait, en particulier la caséine, en perturbant l'équilibre micellaire initial. Ce processus peut être réalisé soit par coagulation acide, soit par coagulation enzymatique.

#### **II.4.2.1. Coagulation acide**

La coagulation acide se produit lorsque les bactéries lactiques fermentent le lactose en acide lactique au cours de leur croissance et multiplication dans le lait tiède. Avec la production d'acide lactique et la diminution du pH du lait vers le point isoélectrique de la caséine (pH 4,6), l'accumulation d'ions hydrogène neutralise les surfaces polaires des micelles de caséine.

Au fur et à mesure de la coagulation, et en l'espace de quelques heures, le lait passe de l'état liquide à un gel fragile et tendre appelé « caillé ». Le réseau de caséine, responsable de la structure du caillé, est très fragile en raison de la déminéralisation.

Dans certains cas, une petite quantité de présure, comprise entre 1 et 10 % de la dose utilisée dans la coagulation à la présure, peut être ajoutée au lait immédiatement après le



début de la fermentation afin d'améliorer la fermeté du fromage et sa capacité à expulser le lactosérum, ce qui donne un fromage moins humide, à la texture et à la stabilité améliorées (**Kindstedt, 2013**).

#### II.4.2.2. Coagulation enzymatique

La coagulation assistée par les enzymes (présure contenant 80 % de chymosine et 20 % de pepsine) se produit par hydrolyse de la caséine kappa située à la surface des micelles. Ce gel se caractérise par une structure élastique et résistante à la pénétration, avec une grande capacité de rétention d'eau, ce qui permet le relargage de la phase aqueuse lors du processus de synérèse (syneresis) (**Abbas, 2012 ; Kindstedt, 2013**).

#### II.4.3. Egouttage

L'égouttage est une étape essentielle dans la fabrication du fromage, visant à éliminer le lactosérum du caillé, ce qui influence directement la texture et la qualité du produit final.

Les principales méthodes comprennent :

- Filtration frontale : application d'une pression mécanique formant un « gâteau de filtration » dont l'épaisseur augmente progressivement ; la présence de globules gras peut ralentir ce processus. (**Basset et al., 2023**) .

Tubes verticaux perméables : drainage initial par gravité, suivi d'un malaxage pour renforcer la cohésion du caillé. Antoine (1999).

Pression mécanique : appliquée verticalement ou horizontalement, parfois avec chambres de dépressurisation pour éliminer les bulles d'air.

Appareils de drainage avancés : conceptions modernes maintenant une pression constante et réduisant les risques de contamination par l'air(**Streeter et al., 1980**).

Systèmes de convoyage drainants : compartiments permettant un égouttage statique pendant le transport et formant des pains de fromage préliminaires.

L'objectif de ces techniques est d'optimiser l'efficacité de l'égouttage et d'améliorer la qualité du produit final(**Fortunato et Prella, 1992**).

#### II.4.4. Salage

Le salage est une étape essentielle dans la fabrication du fromage, influençant la saveur, la conservation et l'activité microbienne. Il se réalise principalement par trois méthodes :

##### II.4.4.1. Le salage en saumure

Immersion du fromage dans une solution saline après pressage et acidification partielle, ce qui aide à le refroidir, à réduire l'humidité et à limiter l'activité bactérienne. La durée varie de 0,5 à 5 jours selon la taille et la concentration en sel **(Dusterhoft 2017)**.

#### **II.4.4.2. Le salage sec**

Émiettement du caillé après égouttage, ajout de sel sec en proportion définie, puis pressage pour obtenir la forme finale. Dans les usines modernes, ce procédé est entièrement automatisé **(Guinee 2016)**.

#### **II.4.4.3. Salage en surface**

Frottage de sel sec sur la surface du fromage ; le sel se dissout grâce à l'humidité et forme une saumure permettant une absorption lente, notamment pour les fromages bleus. **(Dusterhoft et al., 2017; Guinee 2016)**.

#### **II.4.5. Affinage**

Le processus d'affinage dans la fabrication du fromage est un parcours biochimique aux multiples facettes qui influence fortement la saveur, la texture et la sécurité du fromage. Ce processus implique diverses activités microbiennes, des réactions biochimiques et des facteurs environnementaux contrôlés, qui agissent ensemble pour façonner le produit final. Les sections suivantes abordent les principaux aspects de l'affinage du fromage.

Au cours de la phase d'affinage, d'importantes réactions biochimiques se produisent, entraînant des modifications du pH et de la teneur en humidité, deux facteurs essentiels au développement de la saveur et de la texture **(Borges, 2015)**.

### **II.5. Les contaminants chimiques dans le fromage**

Le fromage, bien qu'étant un produit laitier nutritif et apprécié, peut représenter une source de contaminants chimiques d'origine diverse. Ces contaminants peuvent être introduits à toutes les étapes : de l'alimentation de l'animal jusqu'à l'emballage final du produit. Leur présence pose des risques pour la santé publique, justifiant des contrôles stricts **(FAO, WHO et al, 2007)**.

#### **II.5.1. Origine des Contaminants Chimiques des les fromages**

##### **II.5.1.1. Résidus de pesticides**

Les pesticides jouent un rôle central dans l'agriculture ; ils ne sont pas seulement utilisés pour accroître le rendement et garantir la qualité des cultures, mais également pour contrôler les maladies et repousser les ravageurs. Ces substances chimiques peuvent être appliquées aux fourrages et aux pâturages du bétail, ainsi que directement sur les animaux

reproducteurs ou dans leur environnement, afin de les protéger contre les parasites et les agents pathogènes, ou pour traiter les maladies qui en résultent. Toutefois, l'effet de ces produits chimiques ne se limite pas uniquement aux cibles visées : les résidus peuvent atteindre des organismes non ciblés, y compris le bétail. En raison de la persistance des pesticides, leurs résidus peuvent s'accumuler dans les tissus animaux, puis être transférés à la chaîne alimentaire humaine.

La présence de résidus de pesticides dans le fromage est liée au fait que le lait, riche en matières grasses, est particulièrement vulnérable à la contamination par ces résidus lipophiles. La qualité du lait, sa composition et la proportion de ses nutriments dépendent de l'espèce animale, de sa race, du régime alimentaire fourni, ainsi que de la composition chimique du sol de la région, de la qualité de l'eau potable et de l'eau utilisée pour l'irrigation des cultures. Bien que le lait soit riche en nutriments, sa contamination par des résidus de pesticides peut avoir des effets nocifs sur la santé du consommateur. La consommation de lait contaminé par ces résidus peut provoquer des problèmes de santé immédiats. À long terme, l'exposition à ces substances chimiques toxiques peut accroître le risque de troubles graves, notamment les anomalies génétiques, les atteintes du système nerveux, le cancer et les malformations congénitales **(Bansal, 2022 ; Ashraf *et al.*, 2024)**.

La consommation mondiale de lait est estimée à environ 234 millions de tonnes métriques, soit une moyenne d'environ 100 kg par personne et par an. À l'échelle mondiale, la plupart des échantillons de lait sont contaminés par des pesticides chlorés, des organophosphorés, des carbamates, des dithiocarbamates, des médicaments anthelminthiques, des antibiotiques, des métaux potentiellement toxiques, et d'autres substances. Les sources de résidus de pesticides et de leurs métabolites dans le lait incluent l'utilisation d'eau contaminée, de fourrages contaminés, ainsi que l'application directe de pesticides sur les animaux pour lutter contre les parasites externes.

Les estimations mondiales indiquent que 75 à 80 % des échantillons de lait contiennent au moins un pesticide, et que plus de 60 % en contiennent deux ou plus. Environ 20 % des composés organochlorés ingérés par l'être humain se retrouvent dans le lait. Il est estimé que 90 % de l'apport moyen en composés organochlorés provient des aliments d'origine animale **(Bansal, 2022)**.

En réponse à ces risques, les organismes de réglementation internationaux ont fixé des limites maximales de résidus (LMR) pour les pesticides dans le lait, afin de garantir la santé publique. De nombreuses études ont été menées pour détecter et quantifier les niveaux de

résidus de pesticides dans le lait et les produits laitiers, en utilisant des techniques chromatographiques(Ashraf *et al.*, 2024).

#### II.5.1.1.Effet des procédés utilisés dans la fabrication du fromage

Les résultats des études ont montré que les traitements microbiens utilisés dans la fabrication du fromage peuvent contribuer à réduire les niveaux de certains pesticides organochlorés. Les taux d'élimination obtenus pour l' $\alpha$ -HCH, le HCB, le  $\gamma$ -HCH, le  $\gamma$ -chlordane et l' $\alpha$ -chlordane ont été respectivement de 11,22 %, 10,74 %, 19,09 %, 11,15 % et 5,48 %, lors de l'utilisation de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus casei*.

Le processus de coagulation du lait permet la séparation ultérieure du lactosérum, avec la formation d'un caillé de caséine associé aux matières grasses, constituant ainsi le produit final. En raison de leur nature lipophile, les pesticides organochlorés ont tendance à se concentrer dans la masse coagulée, entraînant une augmentation notable de leur concentration dans le fromage par rapport au lait cru.

Au cours de la phase d'affinage, aucune variation significative des niveaux de résidus de pesticides n'a été observée, bien qu'une légère augmentation ait été constatée entre le 15<sup>e</sup> et le 60<sup>e</sup> jour, probablement due à la perte d'eau par évaporation. Cette perte d'eau entraîne une concentration relative accrue des protéines, des matières grasses et de l'azote total, ce qui peut favoriser la disponibilité du carbone et de l'azote comme sources d'énergie pour les micro-organismes. Toutefois, l'augmentation de la teneur en sel et la diminution de l'activité de l'eau au cours de cette phase peuvent limiter l'activité et la distribution de ces micro-organismes.

En raison de la forte affinité des pesticides organochlorés pour les matières grasses, les modifications biochimiques se produisant pendant l'affinage ont un effet limité sur la dégradation de ces composés (Schopf *et al.*, 2022).

#### II.5.1.2.Sources des résidus de pesticides

Les études ont montré que des résidus de pesticides peuvent être détectés en quantités mesurables dans le lait cru, pasteurisé et traité à ultra-haute température (UHT). Cela est lié aux propriétés intrinsèques de ces composés, notamment leur nature lipophile et leur forte résistance à la dégradation biologique. Trois principales voies d'entrée des pesticides dans l'organisme des animaux laitiers ont été identifiées :

### **II .5.1.2.1.Eaux contaminées**

Des résidus de pesticides organophosphorés tels que le malathion, le méthyl-parathion, le diazinon et l'éthion ont été détectés à des concentrations moyennes comprises respectivement entre 0,032–0,78, 0,13, 0,32–0,74 et 0,010 µg/L. La présence de fipronil et de chlorpyrifos a également été rapportée dans des échantillons d'eau destinés au bétail. D'autres études ont mis en évidence la présence de DDT, d'aldrine, d'époxyde d'heptachlore, de lindane, de méthoxychlore, de diazinon et de deltaméthrine dans les eaux de ferme bovine. Ces mêmes composés ont été retrouvés ultérieurement dans l'eau de boisson des bovins et dans le lait, confirmant que l'eau contaminée constitue une source majeure de contamination du lait cru.

### **II .5.1.2.2.Absorption cutanée**

Des analyses ont révélé la présence de résidus de malathion dans le lait après traitement des bovins par pulvérisation de ce pesticide pour lutter contre les parasites externes, avec une excrétion complète via la mamelle 24 heures après l'application. En revanche, le lindane a persisté dans le lait jusqu'à sept jours après le traitement cutané. Des résidus de chlorpyrifos et d'éthion ont été détectés dans le lait pendant respectivement 24 et 72 heures après application. Ces résultats indiquent que la peau contaminée par les pesticides constitue une autre voie d'entrée de ces substances dans le lait.

### **II .5.1.2.3.Aliments et pâturages contaminés**

Des résidus de DDT ont été détectés dans les pâturages à une concentration de 0,02 mg/kg, ainsi que des pesticides tels que la cyperméthrine, le chlorpyrifos, la cyhalothrine et la deltaméthrine à des concentrations moyennes comprises entre 1,03–6,01 ng/g. Les aliments pour bétail contenaient également du lindane, du DDT, de la fenvalérate, de l'éthion, du malathion et du profénofos à des concentrations allant de 0,63–4,05 ng/g, tandis que la deltaméthrine atteignait 41,99–381,30 µg/kg. D'autres analyses ont révélé la présence de malathion, de diméthoate, de méthyl-parathion et de diazinon dans les aliments à des concentrations comprises entre 0,01–80,45 µg/L. Ces résultats confirment que la consommation d'aliments et de pâturages contaminés par les bovins constitue une voie directe de contamination du lait(Calahorrano-Moreno *et al.*, 2022).

### **II.5.1.2.Résidus de médicaments vétérinaires**

Les résidus de médicaments vétérinaires dans le fromage constituent un sujet préoccupant en raison des risques potentiels pour la santé des consommateurs et de leur

impact sur l'industrie fromagère. Les médicaments vétérinaires sont largement utilisés chez les animaux pour traiter les maladies, mais leurs résidus peuvent persister dans les produits d'origine animale tels que le lait et le fromage si les délais d'attente ne sont pas respectés ou si les médicaments sont utilisés de manière illégale (Parmar *et al.*, 2021).

C'est pourquoi les lois et réglementations de nombreux pays ainsi que les organismes de régulation du lait ont fixé les limites maximales autorisées pour les résidus de médicaments vétérinaires (tableau 06) (de Faria *et al.*, 2021).

**Tableau 06:** Maximum residue levels of antibiotics in milk established by different regulatory agencies (de Faria *et al.*, 2021).

| Classe                  | Antibiotique    | ANVISA<br>a     | CE <sup>b</sup> | JFCR<br>F <sup>c</sup> | MAPR<br>C <sup>d</sup> | FAO/FD<br>A <sup>e</sup> |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| <b>Aminosides</b>       | Kanamycine      | 150             | 150             | 700                    | n.m                    | n.m                      |
|                         | Streptomycine   | 200             | 200             | 200                    | 200                    | 200                      |
| <b>Amphénicols</b>      | Chloramphénicol | Non<br>autorisé | Non<br>autorisé | Non<br>autorisé        | Non<br>autorisé        | Non<br>autorisé          |
|                         | Thiamphénicol   | n.m             | 50              | n.m                    | 50                     | n.r                      |
| <b>Bêta-lactamines</b>  | Amoxicilline    | 4               | 4               | 4                      | 10                     | 4                        |
|                         | Pénicilline G   | 4               | 4               | 4                      | 4                      | 4                        |
|                         | Cloxacilline    | 30              | 30              | 20                     | 30                     | 10                       |
| <b>Fluoroquinolones</b> | Ciprofloxacine  | 100             | 100             | n.m                    | 100                    | n.m                      |
|                         | Lévofloxacine   | 100             | n.m             | n.m                    | n.m                    | n.r                      |
| <b>Sulfamides</b>       | Sulfadiazine    | 100             | 100             | 70                     | 100                    | 10                       |
|                         | Sulfathiazole   | 100             | 100             | 90                     | 100                    | 10                       |
| <b>Tétracyclines</b>    | Tétracycline    | 100             | 100             | 100                    | 100                    | 100                      |

|                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Doxycycline     | Non<br>autorisé | Non<br>autorisé | Non<br>autorisé | Non<br>autorisé | Non<br>autorisé |
| Oxytétracycline | 100             | 100             | 100             | 100             | 100             |

n.m. : non mentionné n.r. : non réglementé ANVISA<sup>a</sup> : Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brésil) CE<sup>b</sup> : Commission européenne JFCRF<sup>c</sup> : Japan Food Chemical Research Foundation MAPRC<sup>d</sup> : Ministry of Agriculture of the People's Republic of China

FAO/FDA<sup>e</sup> : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture / Food and Drug Administration (USA)

Plusieurs études ont été menées dans différents pays et régions afin de détecter la contamination du fromage par des résidus d'antibiotiques, dans le but d'évaluer l'ampleur de ce phénomène et ses sources potentielles. Ces études se sont appuyées sur différents types d'échantillons et diverses méthodes de détection, ce qui a permis d'obtenir des données variées sur les taux de contamination. Le tableau suivant présente les principales études et leurs résultats (tableau07)(**Alenezi et al., 2024**) .

**Tableau 07:** comparatif des taux de contamination du lait et du fromage par des résidus d'antibiotiques dans différentes études(**Alenezi et al., 2024**)

| Pays / Région                  | Type d'échantillon  | Méthode de détection    | Pourcentage d'échantillons contaminés |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| <b>Koweït (présente étude)</b> | Lait pasteurisé     | Delvotest SP-NT + HPLC  | 30 %                                  |
|                                | Lait stérilisé      | Delvotest SP- NT +HPLC  | 28 %                                  |
|                                | Fromage blanc frais | Delvotest SP-NT +HPLC   | 26 %                                  |
|                                | Fromage fondu       | Delvotest SP- NT + HPLC | 24 %                                  |
| <b>Kosovo</b>                  | Lait cru            | Delvotest SP            | 6,11 %                                |
| <b>Algérie</b>                 | Lait cru            | LC-MS / MS              | Supérieur aux résultats Delvotest     |

|                      |                   |                                           |                 |
|----------------------|-------------------|-------------------------------------------|-----------------|
| <b>Bangladesh</b>    | Lait cru          | Non spécifié en<br>détail (analyses labo) | 7 %             |
| <b>Autres études</b> | Lait de vache cru | Delvotest SP /<br>HPLC / LC-MS/MS         | 5 -15 % moyenne |

#### II.5.1.2.1. Causes des résidus de médicaments vétérinaires

Les résidus de médicaments vétérinaires pénètrent dans le lait par plusieurs voies, notamment les aliments et l'eau contaminés, l'utilisation inappropriée des médicaments, le dépassement des doses prescrites, l'absence de registres de traitement, le non-respect des périodes de retrait, une collecte et un traitement inadéquats du lait, ou encore l'usage de médicaments interdits pour des raisons économiques.

Les résidus d'antibiotiques dans le lait proviennent souvent d'un usage abusif dans le traitement des maladies infectieuses chez les animaux, et il arrive également qu'ils soient ajoutés de manière aléatoire aux aliments pour bétail, ce qui accroît le risque de contamination du lait et constitue une menace pour la santé publique. Ces résidus persistent et peuvent avoir des effets néfastes sur les consommateurs, provoquant notamment des maladies comme le cancer et des réactions allergiques (Rana *et al.*, 2019 ; Mesfin *et al.*, 2024).

#### II.5.1.2.2. Impact des résidus de médicaments vétérinaires sur la production et la qualité du fromage

Les résidus d'antibiotiques présents dans le lait se transfèrent vers le fromage et le lactosérum au cours du processus de fabrication, en suivant des voies de migration spécifiques. Leurs concentrations tendent généralement à diminuer durant l'affinage du fromage, en particulier aux premiers stades.

L'impact technologique de ces résidus dépend du type et de la concentration de l'antibiotique. Certains antibiotiques peuvent inhiber l'activité des cultures starters (bactéries lactiques) indispensables à la fermentation, ce qui peut entraîner l'apparition de défauts dans le fromage ou augmenter le risque de contamination microbienne (WHO, 1990).

Des études sur des fromages traditionnels, comme le Tronchón, ont montré que la présence de résidus à des niveaux équivalents aux limites maximales réglementaires (LMR) n'affecte que légèrement le processus de fabrication et la qualité du produit. Les paramètres tels que le pH, la composition chimique, la protéolyse, la lipolyse, la texture et les caractéristiques sensorielles restent globalement stables (Quintanilla *et al.*, 2018).



Bien que certains antibiotiques, tels que l'énrofloxacin (Enrofloxacin) et la ciprofloxacine (Ciprofloxacine), puissent persister en quantités notables même après l'affinage, cela ne se traduit pas nécessairement par des différences perceptibles au niveau du goût ou de la qualité détectées par analyse sensorielle.

La réduction des résidus se produit pendant l'affinage et le traitement, mais certaines substances restent présentes dans le fromage. De plus, l'écémage du lait a un effet limité sur la diminution des résidus, la plupart étant transférés dans le lait destiné à la fabrication du fromage (Faried *et al.*, 2024).

Les résidus de certains antimicrobiens, en particulier les  $\beta$ -lactamines et d'autres, inhibent la croissance des bactéries lactiques, perturbant ainsi la fermentation et créant un environnement favorable au développement de contaminants microbiens.

Dans certains cas, comme la présence d'oxytétracycline (Oxytetracycline) dans le lait et les fromages (par exemple le fromage Kareish), les résidus peuvent être détectés de manière constante, mais lorsqu'ils sont inférieurs aux limites maximales réglementaires, le risque pour la santé humaine et l'impact sur la qualité du fromage restent limités. Les traitements thermiques appliqués avant la fabrication peuvent réduire leur concentration.

Certains médicaments vétérinaires, tels que la monensine (Monensin), restent stables lors de la production du fromage et peuvent se concentrer dans le produit final, ce qui souligne l'importance de la surveillance et du contrôle (Silva *et al.*, 2020).

#### II.5.1.2.3. La migration des antibiotiques du lait vers le fromage

La migration des antibiotiques du lait vers le fromage dépend de facteurs tels que la concentration initiale dans le lait, les propriétés chimiques de la molécule, le procédé de transformation et son affinité avec les protéines ou les lipides. Dans les fromages issus de lait contaminé, les antibiotiques tendent à se concentrer dans la caséine et la fraction grasse, tandis qu'une partie est éliminée dans le lactosérum. Plusieurs études ont révélé la présence de résidus comme la benzylpénicilline, la streptomycine et la tétracycline dans des fromages à pâte molle (Tuna *et Olusola*, 2014), confirmant la faible efficacité des procédés technologiques pour les éliminer. Des traces de chloramphénicol, d'oxytétracycline, de sulfaméthoxazole et de sulfathiazole ont également été détectées dans le lait, le fromage et le yaourt à Kumasi, sans risque sanitaire majeur.

Des recherches ultérieures ont montré que certains résidus persistent après la pasteurisation ou les traitements UHT, notamment les bêta-lactamines et les quinolones.

Sengoki et al. (2015) ont observé que le chloramphénicol migrerait vers les produits riches en matières grasses (beurre, crème, fromage blanc). Les tétracyclines, quant à elles, s'accumulent préférentiellement dans les fromages affinés (61 % de l'oxytétracycline ajoutée) et surtout dans les fromages frais (280–561 µg/kg). Enfin, les tests microbiologiques ont montré que les bêta-lactamines migrent principalement vers le lactosérum, tandis que les aminosides, quinolones et tétracyclines sont davantage retenus dans le caillé (**Giraldo et al., 2020**).

#### **II.5.1.2.4. Antibiotiques et délai d'attente**

Une large gamme d'antibiotiques est utilisée dans l'élevage des animaux, particulièrement dans les pays en développement, en tant que facteurs de croissance, agents thérapeutiques et préventifs, ce qui a favorisé l'émergence de souches bactériennes résistantes, représentant une menace sérieuse pour la santé publique. Les recherches antérieures ont montré que les antibiotiques sont employés non seulement pour traiter les maladies, mais aussi pour stimuler la croissance, améliorer la santé et l'efficacité alimentaire, et réduire les affections liées au stress. Les antibiotiques les plus couramment utilisés incluent : les tétracyclines, les sulfamides, les fluoroquinolones, les macrolides, les lincosamides, les aminosides, les bêta-lactamines et les céphalosporines.

Cependant, leur utilisation excessive, notamment au moment de l'abattage, conduit à la présence de résidus médicamenteux dans les produits animaux (viande, œufs, organes, lait). Ces résidus peuvent se présenter soit sous forme de molécule inchangée, soit sous forme de métabolites ou de composés conjugués. Dans la majorité des cas, ils sont dus au non-respect des délais d'attente avant la mise sur le marché, ou à des pratiques non réglementées et à un manque de sensibilisation quant à l'usage raisonné des antibiotiques (**Anika et al., 2019**).

#### **II.5.1.2.5. Sécurité des résidus de médicaments vétérinaires**

Afin de garantir la mise sur le marché de lait exempt de résidus d'antibiotiques, les producteurs doivent se conformer strictement aux périodes de retrait du lait et de la viande telles que définies par les instructions des fabricants, et réaliser des contrôles réguliers tant sur les vaches individuellement que sur les cuves de lait collectives. Le respect de la période de retrait après un traitement antibiotique revêt une importance capitale, car il s'agit de la durée nécessaire pour éliminer le lait contaminé ou éviter l'abattage des animaux, garantissant ainsi que les concentrations de résidus médicamenteux restent inférieures aux limites maximales autorisées selon la réglementation de la Food and Drug Administration (FDA). Les résultats d'une enquête menée en 2014 indiquent que 89,7 % des exploitants appliquent une forme de contrôle à la ferme, en testant notamment les vaches ayant reçu un traitement intramammaire

(IMM). De manière générale, le système de production laitière aux États-Unis assure la mise sur le marché de produits laitiers de haute qualité, sûrs et exempts de résidus d'antibiotiques avant leur entrée dans la chaîne alimentaire (**Garcia et al., 2019**).

### II.5.1.3. Résidus des matériaux d'emballage

La contamination chimique du fromage constitue l'un des défis majeurs liés aux matériaux d'emballage alimentaires. Ce type de contamination résulte de la migration de composés chimiques issus des matériaux d'emballage vers le fromage. Cette migration est particulièrement favorisée dans les fromages à teneur élevée en matières grasses, en raison de la capacité des lipides à solubiliser les composés non polaires et à faciliter leur transfert vers la matrice alimentaire (tableau 08) (**Alamri et al., 2021**).

**Tableau 08:** Principaux contaminants chimiques du fromage issus des matériaux d'emballage (**Alamri et al., 2021**).

| Catégorie de contaminants             | Exemples                                                             | Origine / Remarques                                                                                     |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monomère de styrène                   | Styrène                                                              | Libéré par les emballages en polystyrène ; faible toxicité mais tendance à s'accumuler dans le fromage. |
| Plastifiant principal                 | Bisphénol A (BPA)                                                    | Utilisé largement comme plastifiant dans les emballages alimentaires.                                   |
| Autres contaminants organiques        | Plastifiants divers, mélamine, photo-initiateurs, antioxydants (BHT) | Migrent à partir de polymères et additifs d'emballage                                                   |
| Éléments métalliques                  | Métaux lourds ou traces métalliques                                  | Peuvent migrer à partir de certains emballages plastiques ou métalliques.                               |
| Contaminants des matériaux celluloses | Encres, adhésifs, additifs divers                                    | Associés aux emballages en papier et en carton.                                                         |

Les taux de migration dépendent de plusieurs facteurs, notamment la teneur en matières grasses du fromage, la température et les conditions de stockage. Des études ont montré, par exemple, que le polyéthylène basse densité (PEBD) est capable de transférer du BHT vers le fromage, tandis que les emballages en papier – à moins d’être renforcés par des couches protectrices comme l’aluminium – présentent une efficacité limitée contre la migration des composés non polaires et volatils.

Afin de garantir la sécurité du consommateur, des cadres réglementaires tels que la directive européenne 2002/72/CE fixent des limites maximales de migration spécifique (Specific Migration Limits, SMLs). De plus, des modèles mathématiques sont utilisés pour prédire les mécanismes de migration et réduire la dépendance aux tests expérimentaux prolongés (Wu *et al.*, 2010).

Dans la perspective de réduire les risques associés à la contamination chimique, les technologies d’emballage connaissent un développement considérable, notamment à travers l’utilisation de revêtements comestibles, de films biodégradables et de matériaux multicouches offrant des barrières efficaces contre les gaz et l’humidité. L’emballage sous atmosphère modifiée (Modified Atmosphere Packaging, MAP) s’impose également comme une stratégie prometteuse pour limiter à la fois la dégradation chimique et microbienne (Alamri *et al.*, 2021).

#### **II.5.1.3.1. Sources de contamination**

Les plastiques utilisés dans l’emballage, tels que le polyéthylène (PE), le polypropylène (PP) et le polychlorure de vinyle (PVC), constituent parmi les principales sources potentielles de résidus chimiques et de microplastiques dans le fromage. Bien qu’ils jouent un rôle essentiel dans la protection du produit contre les facteurs externes tels que l’humidité, l’air et la lumière, le contact prolongé du fromage avec ces matériaux à travers les films, les enveloppes, les moules et les étagères d’affinage peut entraîner la migration de particules fines ou de composés indésirables. Plusieurs études ont d’ailleurs montré que les produits laitiers contiennent effectivement des microplastiques provenant des matériaux d’emballage ou des équipements de transformation tout au long de la chaîne d’approvisionnement (Kumar Malesu, 2025).

Par ailleurs, les résidus de fromage adhérant aux matériaux d’emballage représentent une source importante de contamination. Ces résidus peuvent servir de réservoirs pour des agents pathogènes tels que *Listeria monocytogenes*, et favorisent également la formation de biofilms qui permettent aux bactéries de persister à la surface des matériaux d’emballage

pendant le stockage, en particulier dans des conditions de réfrigération domestiques ou commerciales(**Di Ciccio et al., 2020**).

Un autre aspect concerne la migration chimique de certains composés des matériaux d'emballage vers le fromage, comme le bisphénol A (BPA) qui peut migrer des résines plastiques ou de certaines parties en PVC. Ce phénomène constitue une source de résidus chimiques indésirables susceptibles d'affecter négativement la qualité et la sécurité des produits laitiers (**Barukčić et al., 2021**).

Les caractéristiques physiques de l'emballage peuvent également contribuer au maintien des contaminants. L'adhérence des résidus de fromage aux surfaces des emballages, même après leur vidange, entraîne ce que l'on appelle le problème de « vidange technique » (Technical Emptiability). Ce phénomène est lié à la conception de l'emballage et à la tension de surface du matériau, ce qui compromet la qualité du produit et augmente les risques de contamination (**Wohner et al., 2019**).

Les sources de contamination ne se limitent pas aux matériaux d'emballage, mais incluent également les équipements de transformation et de manutention tels que les moules en plastique, les étagères d'affinage, les conduites et les différents points de contact. En effet, un contact prolongé avec des polymères sujets à l'usure accroît la probabilité de transfert de microplastiques vers le fromage (**Kumar Malesu, 2025**).

#### **II.5.1.3.2.Impact sur la qualité du fromage**

La contamination chimique constitue l'un des facteurs ayant un impact négatif sur la qualité du fromage, ses effets se répercutant directement sur la sécurité alimentaire, les propriétés sensorielles et la stabilité du produit.

En effet, les résidus chimiques provenant des matériaux d'emballage, des agents de conservation ou des contaminants environnementaux peuvent entraîner l'apparition de saveurs indésirables, d'odeurs anormales ou de modifications de la couleur, ce qui altère les propriétés sensorielles du fromage et affecte son acceptabilité par le consommateur.

Ces contaminants peuvent également interagir avec la matrice structurale du fromage, provoquant des changements de texture, tels qu'un ramollissement excessif ou, au contraire, une dureté non souhaitée(**D'amico, 2014**).

De plus, la présence de substances chimiques toxiques – telles que les mycotoxines issues d'une contamination fongique, ou encore les résidus de substances comme le formol, le peroxyde d'hydrogène et certains agents de conservation à des concentrations dépassant les limites autorisées – représente une menace directe pour la santé du consommateur. Cette

situation peut également conduire à une non-conformité réglementaire et à des retraits de produits du marché(Aranda *et al.*, 2025).

L'impact de la contamination chimique ne se limite pas uniquement aux aspects sensoriels et sanitaires, mais peut également concerner la qualité microbiologique du fromage. En effet, ces contaminants sont susceptibles de modifier la dynamique de croissance des micro-organismes : certains agents de conservation inhibent le développement des germes responsables de l'altération, tandis que certains résidus issus des matériaux d'emballage peuvent, dans certains cas, favoriser la survie de micro-organismes(Lotfy *et al.*, 2023).

#### **II.5.1.4.Résidus d'additifs alimentaires**

La contamination chimique du fromage par les additifs alimentaires survient lorsque ces substances sont utilisées pour améliorer la qualité, la conservation, le goût ou l'apparence du fromage de manière inappropriée ou à des doses dépassant les limites réglementaires, ce qui peut entraîner des risques potentiels pour la santé. Les additifs alimentaires dans le fromage comprennent notamment des agents de conservation tels que la nisine, les sorbates, la natamycine, ainsi que des antioxydants qui préviennent l'altération et prolongent la durée de conservation. Toutefois, leur utilisation excessive ou non contrôlée peut provoquer une contamination chimique responsable de réactions allergiques, de toxicité ou d'effets sanitaires à long terme tels que la cancérogénicité(Lebelo *et al.*, 2021; Falih *et al.*, 2024).

Les autorités réglementaires fixent l'apport quotidien admissible (ADI) ainsi que les niveaux maximaux autorisés pour ces additifs dans le fromage. Par exemple, la nisine (E 234), un conservateur couramment utilisé dans les fromages non affinés, est considérée comme sûre lorsqu'elle est employée dans les limites établies par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). De même, l'acide sorbique et la natamycine sont des conservateurs approuvés avec des seuils spécifiques permettant d'inhiber la croissance microbienne sans compromettre la sécurité du consommateur(Ritota *et Manzi*, 2020 ; Lebelo *et al.*, 2023).

##### **II.5.1.4.1.Sources résidus d'additifs alimentaires**

Les principales sources de contamination chimique du fromage par les additifs alimentaires sont les suivantes :

L'ajout direct d'additifs alimentaires lors de la fabrication du fromage, tels que les agents de conservation (par exemple : la natamycine, les sorbates), les colorants, les

stabilisants et les antioxydants. Une utilisation inappropriée ou excessive peut entraîner une contamination.

La migration de substances chimiques à partir des matériaux d'emballage vers le fromage. Les films plastiques et les matériaux d'emballage contiennent des additifs tels que des plastifiants, des stabilisants et des antioxydants, qui peuvent migrer vers le fromage, en particulier les fromages riches en matières grasses. De plus, le revêtement des boîtes métalliques peut libérer des résidus chimiques (WHO / FAO, 2011).

Les contaminants générés lors de la transformation et du stockage, tels que les composés chimiques produits par la chaleur (acrylamide, nitrosamines), ainsi que les résidus de désinfectants et de produits de nettoyage utilisés sur les équipements.

L'utilisation d'additifs alimentaires non autorisés ou frauduleux lors de la fabrication du fromage, ce qui contribue également à la contamination chimique (Rather *et al.*, 2017).

#### **II.5.1.4.2.Effects résidus d'additifs alimentaires**

La contamination chimique du fromage par les additifs alimentaires représente principalement un risque pour la santé des consommateurs, car elle peut entraîner une intoxication aiguë, des maladies chroniques telles que le cancer, des allergies cutanées, ainsi que des effets mutagènes ou des dommages à l'ADN. Elle peut également nuire à la qualité du fromage en modifiant ses caractéristiques sensorielles (odeur, goût, texture), nutritionnelles et (Jafarzadeh *et al.*, 2021).

##### **II .5.1.4.2.1.Effets sur la santé des consommateurs**

Effets physico-chimiques cancérogènes et mutagènes : certains conservateurs chimiques ont été associés au développement du cancer et à des altérations de l'ADN.

Réactions allergiques : certains additifs, tels que le benzoate de sodium, peuvent provoquer des allergies cutanées.

Intoxication aiguë : la contamination chimique peut entraîner des cas d'empoisonnement immédiat.

Maladies chroniques : une exposition continue à certains contaminants peut contribuer à des incapacités ou maladies de longue durée (Lima *et al.*, 2021 ; Ivanova *et al.*, 2024).

#### **II.5.1.4.3.Stratégies de prévention et de sécurité**

Les stratégies de prévention et de sécurité dans l'industrie fromagère reposent sur un ensemble d'approches intégrées visant à préserver la qualité du produit et à protéger le consommateur. Cela inclut l'utilisation de conservateurs naturels et de revêtements

comestibles afin de prolonger la durée de conservation du fromage et de réduire l'exposition du consommateur aux substances chimiques synthétiques nocives. L'industrie tend également à produire des fromages avec des étiquettes « clean label », en mettant l'accent sur la sécurité et la réduction des traitements, conformément aux attentes des consommateurs en quête d'aliments plus sains et plus sûrs. Par ailleurs, l'application de bonnes pratiques d'hygiène tout au long des étapes de production du lait, de sa transformation et de l'affinage du fromage constitue un élément essentiel pour prévenir la contamination microbienne et la formation de mycotoxines. Enfin, l'importance des innovations technologiques modernes est à souligner, telles que l'emballage sous atmosphère modifiée (MAP), l'emballage sous vide et le traitement à haute pression (HPP), qui contribuent à prolonger la durée de conservation sans recourir excessivement aux conservateurs chimiques (**Ritota et Manzi, 2020 ; Aranda et al., 2025**).



---

## **Chapitre III : Effets toxicodynamique et toxicocinétique des contaminants majeurs dans les fromages**

---

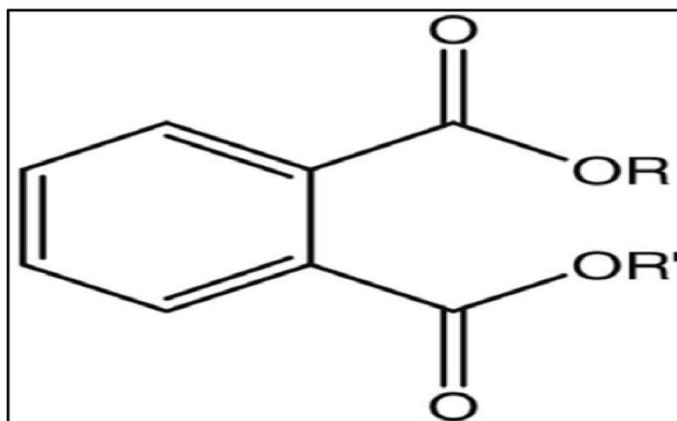
### III.1. Contaminant majeur du fromage issue de l'emballage

Les phtalates ont été choisis comme contaminants à étudier dans les fromages car ce sont des plastifiants largement répandus, lipophiles et capables de migrer facilement des matériaux d'emballage et de contact alimentaire vers les matrices alimentaires, ce qui favorise leur accumulation dans les aliments riches en matières grasses tels que le beurre et les fromages. Plusieurs revues et études, depuis de nombreuses années, ont documenté la présence des esters phtaliques dans différents aliments et la possibilité d'une exposition humaine par le régime alimentaire (**Castle et al., 1990**). Les études de surveillance et les expériences ont également montré que la fraction grasse des produits laitiers concentre davantage ces composés que le lait écrémé, ce qui correspond à leur nature lipophile, et que les sources de contamination sont multiples : tuyauteries et équipements de la chaîne de production, films et emballages plastiques (notamment le PVC), ainsi que le contact pendant la fermentation ou l'affinage (**Fankhauser-Noti et Grob, 2006**). En outre, les recherches quantitatives récentes et les revues scientifiques publiées au cours de la dernière décennie ont confirmé non seulement la persistance de ces contaminants dans les produits laitiers, mais aussi leur importance sanitaire et la nécessité de leur surveillance (**Cirillo et al., 2011 ; Zota et al., 2014**), ce qui justifie l'inclusion des phtalates dans une étude consacrée aux fromages.

#### III.1.1. Définition des phtalates

Les phtalates sont des composés organiques utilisés principalement comme plastifiants afin d'augmenter la flexibilité, la légèreté, la durabilité et la souplesse des matériaux plastiques. Ils ne sont pas chimiquement liés au polymère plastique, ce qui leur confère une grande mobilité. De plus, leur nature lipophile et leur volatilité facilitent leur transfert vers l'environnement et les aliments (figure03)(**Korkmaz et al., 2023**). Ces caractéristiques posent un problème particulier dans l'industrie alimentaire, notamment dans l'emballage des produits laitiers.

Les matériaux d'emballage en plastique, souvent utilisés pour le lait et ses dérivés, constituent une source majeure de contamination des aliments par les phtalates, en particulier des composés tels que le DEHP, le DBP et le DIBP. (**Fierens et al., 2013 ; Korkmaz et al., 2023**).



**Figure 03:** Structure des phtalates

### III.1.2. Classification des phtalates

Les phtalates sont généralement classés en fonction de la longueur de la chaîne latérale carbonée reliée au noyau aromatique du composé phtalate. Cette classification est importante car la toxicité biologique et le comportement environnemental varient selon la longueur de cette chaîne. De manière générale, les phtalates se divisent en deux grandes catégories :

#### III.1.2. 1.Phtalates à chaîne courte (Low Molecular Weight Phthalates – LMW)

Ils se caractérisent par des chaînes latérales contenant de trois à six atomes de carbone. Parmi les exemples figurent : le diéthylphtalate (DEP), le dibutylphtalate (DBP) et le butylbenzylphtalate (BBzP). Cette catégorie est largement utilisée dans les cosmétiques, les produits de soins personnels et les denrées alimentaires emballées.

#### III.1.2.2.Phtalates à chaîne longue (High Molecular Weight Phthalates – HMW)

Ils possèdent des chaînes latérales plus longues (sept atomes de carbone ou plus). Les plus connus sont : le di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP), le diisononylphtalate (DINP) et le diisodécylphtalate (DIDP). Ils sont principalement employés comme plastifiants dans les matières plastiques telles que le PVC, utilisées pour la fabrication des emballages alimentaires, des jouets et des produits médicaux.

Cette classification revêt une importance particulière, car les phtalates à chaîne courte présentent généralement des effets plus marqués sur le système endocrinien et reproducteur, tandis que les phtalates à chaîne longue sont associés à une exposition chronique et à des risques cumulatifs (Koch *et al.*, 2009).

### **III.1.3. Exemples d’emballages de fromages et leur relation avec les phtalates**

Les matériaux d’emballage représentent l’une des principales sources de contamination des denrées alimentaires par les phtalates, en raison de l’utilisation de ces derniers comme plastifiants dans les plastiques souples tels que le polychlorure de vinyle (PVC) et le polyéthylène (PE). Voici quelques exemples d’emballages utilisés pour la conservation des fromages et leur relation potentielle avec les phtalates (figure04):

#### **III.1.3.1.Films plastiques transparents (Plastic wraps)**

Couramment utilisés pour emballer les fromages à pâte molle tels que le camembert ou les fromages à tartiner. Ces films peuvent contenir du DEHP ou du DINP comme plastifiants pour améliorer leur souplesse, ce qui favorise leur migration vers les matières grasses du fromage.

#### **III.1.3. 2.Sachets plastiques multicouches (Multilayer plastic bags)**

Utilisés pour l’emballage des fromages râpés ou prétranchés. La présence de phtalates dans ces matériaux peut entraîner leur migration en raison du contact direct avec les graisses ou lors d’un stockage prolongé.

#### **III.1.3.3.Boîtes en carton revêtues d’une couche plastique (Coated cardboard boxes)**

Utilisées pour certains fromages frais. Bien que le carton soit une matière naturelle, le revêtement plastique interne (souvent PVC ou PE) peut constituer une source de phtalates

#### **III.1.3. 4.Contenants en plastique rigide (Rigid plastic containers)**

Couramment utilisés pour le fromage à la crème ou le fromage blanc. Lorsqu’ils sont fabriqués à partir de polymères plastifiés aux phtalates, une migration peut survenir, notamment à des températures élevées ou après un stockage prolongé (Schecter *et al.*, 2013) .



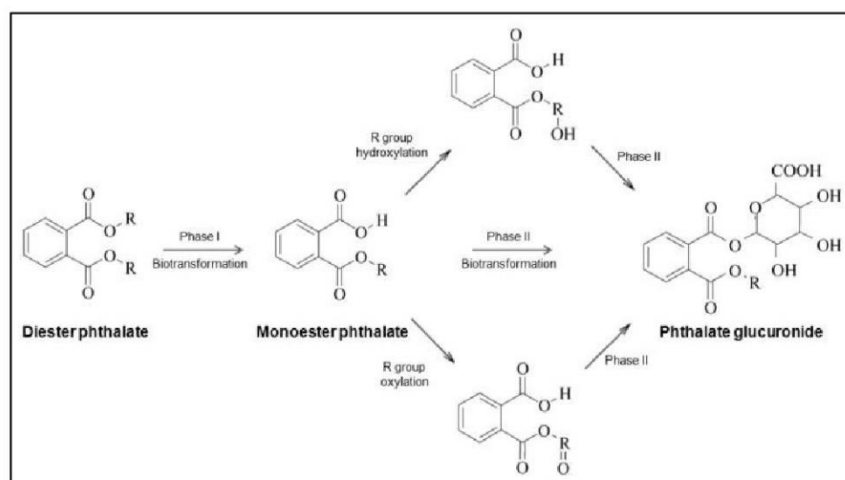
**Figure 04:** Exemples d'emballages de fromages et leur relation avec les phtalates

#### III.1.4. Toxicocinétique du phtalates

Les phtalates, après exposition humaine, subissent une biotransformation en deux étapes principales. Lors de la phase I, les diesters de phtalates sont rapidement hydrolysés en leurs monoesters respectifs par des estérases et des lipases présentes dans l'intestin et les tissus parenchymateux (**Mikula et al., 2005**). Contrairement à l'idée que cette étape constituerait une simple détoxification, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que ces monoesters sont en réalité les formes bioactives responsables des effets indésirables des phtalates (**Kim et al., 2014**). Les monoesters ainsi formés sont absorbés dans la circulation sanguine puis métabolisés au niveau hépatique, où ils peuvent subir des réactions d'hydroxylation et d'oxydation destinées à accroître leur hydrosolubilité. Les phtalates à chaîne latérale courte, comme le phtalate de di-n-butyle (DBP) et le benzylbutylphtalate (BBzP), sont généralement excrétés principalement sous forme de monoesters, sans transformations supplémentaires, tandis que les phtalates à longue chaîne subissent des transformations oxydatives produisant plusieurs métabolites secondaires (**Mikula et al., 2005; Kim et al., 2014**).

Ces métabolites oxydés peuvent ensuite être conjugués lors de la phase II du métabolisme par l'enzyme UDP-glucuronyl transférase, donnant naissance à des glucuronoconjugués hydrophiles qui facilitent leur élimination via l'urine et, dans une moindre mesure, les fèces (**Frederiksen et al., 2007**). Les métabolites conjugués et non conjugués des phtalates sont détectables dans divers fluides biologiques, notamment l'urine, le sang, le lait maternel, le liquide amniotique, la salive, le sperme, le méconium, ainsi que dans

les tissus tels que le foie et le placenta. Parmi ces matrices, l'urine reste la plus utilisée pour la biosurveillance de l'exposition aux phtalates, car elle permet de détecter les métabolites à de faibles concentrations (ng/ml). grâce à des méthodes analytiques sensibles telles que la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS/MS) avec extraction en phase solide et dilution isotopique (**Frederiksen *et al.*, 2007**). De plus, les phtalates monoesters urinaires constituent des biomarqueurs fiables, reflétant l'exposition cumulative sur plusieurs semaines, tout en évitant les interférences liées à la contamination environnementale fréquente par les diesters parentaux(**figure05**).



**Figure 05:** Métabolisme de phtalates (**Kim *et al.*, 2014**)

### III.1.5.Toxicodynamie du phtalates

#### III.1.5.1.phtalates et les globules rouges

Les globules rouges constituent un modèle sensible pour l'évaluation de la toxicité des xénobiotiques. L'exposition aux phtalates peut entraîner une hémolyse ou une éryptose programmée, une forme de mort cellulaire caractérisée par une contraction de la cellule, des altérations membranaires et l'exposition de la phosphatidylsérine. En raison de leur liposolubilité, les phtalates traversent facilement la membrane érythrocytaire et interagissent avec l'hémoglobine, modifiant sa structure et sa fonction. Cette interaction accélère l'éryptose, réduit le nombre de globules rouges circulants et peut conduire à une anémie (**Briglia *et al.*, 2015 ; Sicińska *et al.*, 2020**).

Le DEHP est considéré comme le phtalate le plus influent sur les globules rouges, car il augmente leur fragilité et réduit leur élasticité, entraînant ainsi des altérations membranaires. Des études ont également montré que la conservation du sang dans des poches en PVC

contenant ce composé provoque, après cinq jours, des modifications structurales et une augmentation des protéines membranaires, ce qui favorise l'hémolyse (**Arrigo et al., 2023**).

#### **III.1.5.2. Phtalates et hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle central dans la croissance et le développement des systèmes nerveux et reproducteur, ainsi que dans le métabolisme énergétique et la croissance de l'enfant. Leur carence peut entraîner un retard de croissance et des troubles neurologiques (**Wu et al., 2017**).

La majorité des études indiquent que l'exposition aux esters de phtalates (PAEs) tels que MEP, MiBP, MBP, MBzP, MEHP, MEHHP et MEOHP est associée à une diminution des concentrations de T3 libre et de T4 chez les enfants, ce qui suggère leur implication possible dans les dysfonctionnements thyroïdiens (**Wu et al., 2017**). Cependant, certaines recherches ont montré une association positive entre le MEP et le MEHP et les niveaux hormonaux chez les enfants et les adultes (**Wang et al., 2018**), tandis que d'autres métabolites comme le MBP, le MBzP et le MEHHP semblent exercer des effets négatifs sur la glande thyroïde chez l'adulte (**Chang et al., 2021**).

#### **III.1.5.3. Impacts des phtalates sur les enfants**

L'exposition des enfants aux phtalates provoque des perturbations des hormones reproductives et de la fonction thyroïdienne, augmentant ainsi les risques de troubles de croissance et de cancer de la thyroïde.

Les recherches ont montré que l'exposition aux phtalates chez les enfants perturbe le métabolisme et augmente le risque d'obésité, tout en affectant la croissance dès la période prénatale, avec une diminution de la taille et du poids durant la petite enfance puis une augmentation de la taille plus tard. Certaines études ont également associé le DiDP à des troubles respiratoires chez les garçons de moins de cinq ans, et les phtalates à des troubles du comportement similaires à ceux du bisphénol A. Les nourrissons et jeunes enfants peuvent être exposés aux phtalates via les jouets en plastique à des niveaux dépassant les limites quotidiennes tolérables, environ 20 % des enfants excédant les seuils sûrs pour le DEHP et le DBP. Les données épidémiologiques révèlent une exposition largement répandue, notamment aux États-Unis où plus de la moitié de la population dépasse les seuils de sécurité, avec des taux particulièrement élevés chez les enfants. Enfin, les études menées en Californie et en

Chine montrent des niveaux de risque plus élevés que ceux observés en Europe (**Wang *et al.*, 2021**).

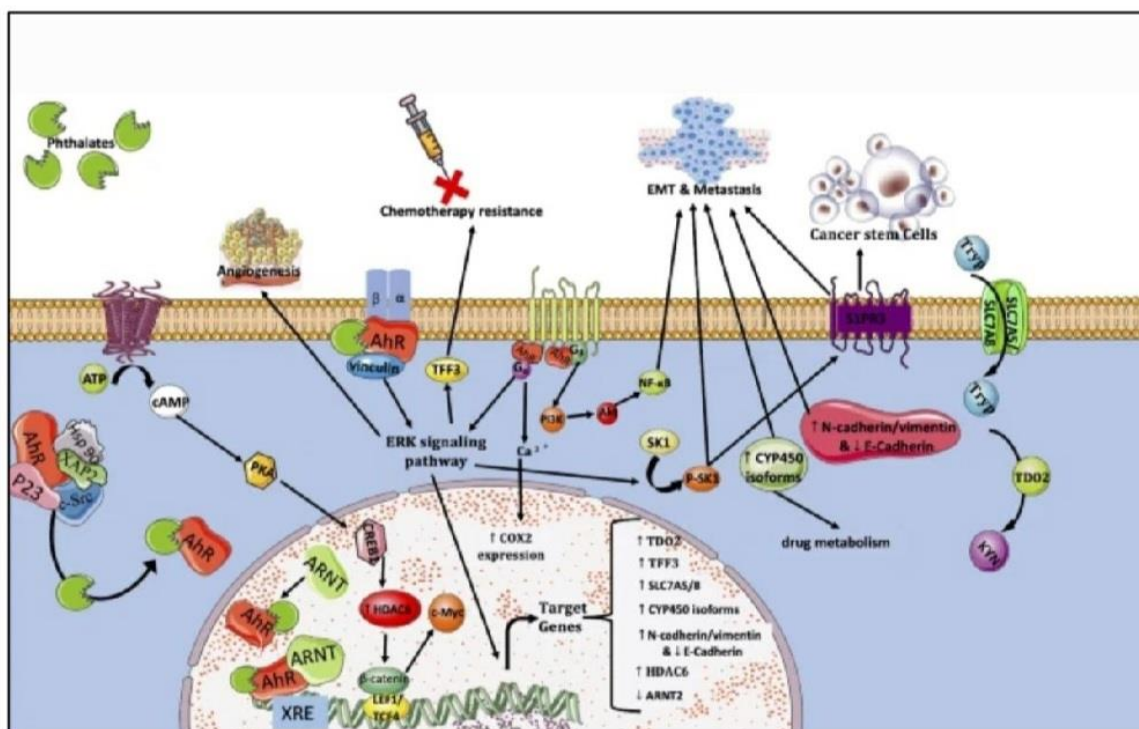
#### **III.1.5.4. Phtalates et le cancer**

Le cancer demeure l'un des principaux défis de santé publique à l'échelle mondiale, avec des millions de nouveaux cas chaque année et un coût économique considérable. Des données récentes suggèrent que les phtalates, contaminants environnementaux largement utilisés dans les plastiques, pourraient contribuer à la carcinogenèse par l'intermédiaire du récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR). Ce dernier joue un rôle central dans la régulation de la prolifération, de la survie et de l'invasion cellulaires, et intervient dans des processus clés tels que l'angiogenèse, la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) et la reprogrammation métabolique tumorale.

Les études montrent que l'activation d'AhR par les phtalates favorise la formation de cellules souches cancéreuses et stimule l'expression de facteurs pro-angiogéniques comme VEGF et IL-8 via l'interaction avec HIF-1 $\alpha$ . AhR module également le métabolisme tumoral en renforçant la glycolyse, le métabolisme lipidique et celui des nucléotides, tout en augmentant la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Tsai *et al.*, 2014**). Par ailleurs, il participe à la chimiorésistance en régulant l'expression d'enzymes du cytochrome P450 et en interférant avec les voies des récepteurs aux estrogènes et du tamoxifène.

Enfin, les métabolites du tryptophane (kynurénine) et des phtalates (MEHHP) favorisent la survie cellulaire et inhibent l'apoptose via la voie tryptophane–kynurénine–AhR. Ces résultats soulignent l'interaction complexe entre phtalates, activation d'AhR, progression tumorale et résistance thérapeutique, ouvrant la voie à l'identification de nouvelles cibles géniques à visée thérapeutique (figure06)(**Iizuka *et al.*, 2022**).

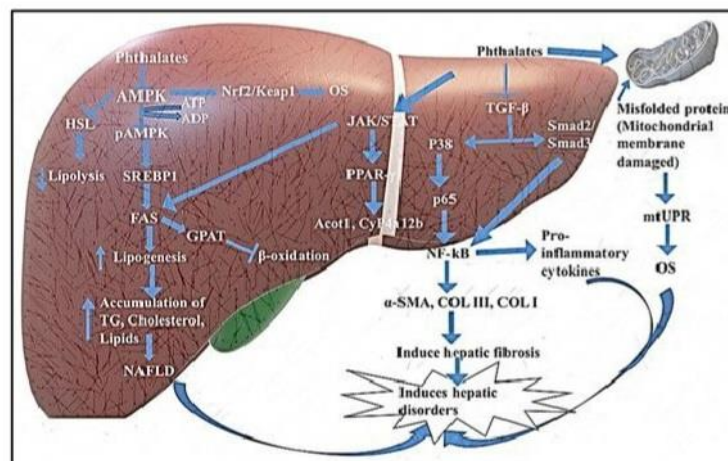




**Figure 06 :** Les mécanismes fondamentaux régissant la régulation de la voie des récepteurs des hydrocarbures aromatiques dans la promotion, le développement et la métastase du (cancer induits par les phtalates (Akbariani *et al.*, 2025).

### III.1.5.5. Effet des phtalates sur les marqueurs hépatiques :

Les données épidémiologiques et expérimentales indiquent que l'exposition au DEHP est associée à une élévation des marqueurs de l'atteinte hépatique (ALT, AST, GGT, ALP), traduisant un effet hépatotoxique potentiel. Ce composé perturbe le métabolisme lipidique via l'activation des voies de signalisation (LXR/SREBP-1c/PPAR $\alpha/\gamma$  et NF- $\kappa$ B) et induit un stress oxydatif ainsi qu'une inflammation. L'exposition favorise également l'accumulation de fer dans le foie, contribuant au déclenchement de la ferroptose, une forme de mort cellulaire régulée, dépendante du fer et caractérisée par une peroxydation lipidique accrue. Ces altérations, incluant la diminution du glutathion et l'augmentation du malondialdéhyde, confirment l'implication de la ferroptose dans la toxicité hépatique induite par le DEHP, notamment durant la gestation (figure07)(Zhang *et al.*, 2022).



**Figure 07:** Effet de phtalates sur des marqueurs hépatique (Singh *et al.*,2025 ).

#### III.1.5.6. Diabète et phtalates

Les études suggèrent que les phtalates pourraient contribuer au développement du diabète de type 1 par plusieurs mécanismes interdépendants. Ils peuvent avoir un effet direct sur les cellules bêta responsables de la sécrétion d'insuline, ainsi qu'interagir avec les récepteurs des œstrogènes, ce qui influence la production d'insuline et la survie des cellules. Les phtalates modifient également le fonctionnement du système immunitaire en augmentant la réponse auto-immune et peuvent induire des modifications épigénétiques lorsqu'une exposition survient pendant la grossesse. Les recherches montrent aussi qu'ils peuvent altérer la composition du microbiote intestinal, affectant ainsi l'immunité. De plus, les phtalates sont associés à une baisse des niveaux de vitamine D et de calcium intracellulaire, deux éléments essentiels à une bonne régulation immunitaire et à la prévention du diabète. Et malgré ces données probantes, la nécessité demeure de mener davantage d'études afin de confirmer l'association entre les phtalates et le diabète de type 1. (Mariana *et Cairrao*, 2023).

#### III.1.5.7. Cardiotoxicité des phtalates

Les données expérimentales indiquent que les phtalates, en particulier le DEHP, le BBzP, le DBP et le MEHP, présentent des effets cardiotoxiques évidents à travers des études menées sur des souris et le poisson zèbre. Leur exposition a été associée à l'apparition de malformations cardiaques, à une diminution de la fréquence cardiaque et à une altération de l'expression de gènes essentiels à la cardiogenèse (GATA4, Mef2c, Chf1, Nkx2.5, Tbx5), ainsi qu'à un dysfonctionnement des cardiomyocytes et de leurs canaux ioniques. Des

expériences sur des cœurs d'animaux perfusés ont également montré que ces composés peuvent induire des troubles de la conduction électrique et favoriser l'apparition d'arythmies. Bien que ces résultats soient manifestes dans les modèles animaux, les mécanismes précis demeurent encore mal compris, ce qui nécessite davantage de recherches afin d'évaluer les risques potentiels chez l'être humain (**Mariana et Cairrao, 2020**).

### **III.2. Contaminant majeur du fromage issu des médicaments vétérinaires**

Les antibiotiques sont largement utilisés dans l'élevage depuis les années 1930, non seulement pour traiter les maladies, mais aussi pour stimuler la croissance animale, ce qui peut entraîner un gain de poids de 4 à 5 %. Toutefois, leur usage excessif provoque des altérations du microbiote intestinal et favorise la résistance bactérienne, avec des risques potentiels pour la santé humaine. Environ 73 % des antibiotiques sont utilisés chez les animaux, et des résidus peuvent persister dans les aliments, notamment dans le fromage, où ils perturbent la fermentation et l'affinage. Bien qu'il existe des limites maximales de résidus dans le lait, les études restent insuffisantes pour évaluer l'ensemble de la chaîne de production laitière jusqu'au produit final (**Santamarina et al., 2024 ; Bacanlı, 2024**).

#### **III.2.1. Les tétracyclines**

Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre, découvertes dans les années 1940, caractérisées par leur efficacité contre les bactéries à Gram positif et Gram négatif grâce à l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. Elles existent sous formes naturelles, semi-synthétiques (comme la doxycycline et la minocycline) et chimiquement modifiées (comme la tigécycline et l'éravacycline)(figure08).

Ces antibiotiques sont utilisés dans le traitement d'un large éventail d'infections bactériennes telles que les rickettsioses, la chlamydiose, la brucellose, la tularémie, la syphilis, l'acné et la borréliose de Lyme, en plus de leur efficacité contre certaines souches résistantes comme le MRSA et le VRE. Elles peuvent également être prescrites à titre prophylactique (comme contre *Neisseria meningitidis*) et dans certains usages non autorisés tels que le traitement du paludisme, l'éradication de *Helicobacter pylori* et certaines infections bucco-dentaires.



**Figure 08 :** Antibiotique du tétracycline.

En dehors des infections, elles ont montré leur efficacité dans des affections non infectieuses incluant les dermatoses inflammatoires, les maladies auto-immunes, certains cancers ainsi que les pathologies cardiovasculaires. Ainsi, les tétracyclines représentent une classe pharmacologique polyvalente d'une grande importance médicale et thérapeutique (Shutter et Akhndi, 2023).

### **III.2.2. Applications des tétracyclines en médecine vétérinaire**

Les tétracyclines sont largement utilisées en médecine vétérinaire en raison de leur large spectre d'activité, de leur bonne absorption, de leur faible toxicité relative et de leur coût modéré. Elles sont principalement indiquées dans le traitement des infections bactériennes gastro-intestinales, respiratoires, cutanées, uro-génitales, ainsi que des infections systémiques et du sepsis. Les substances les plus couramment utilisées sont : tétracycline, doxycycline, chlortétracycline et oxytétracycline, administrées à diverses espèces animales.

Cependant, leur usage présente certaines limites et effets indésirables, tels que l'altération de la flore microbienne chez les ruminants et les chevaux, les réactions locales après administration intramusculaire, les troubles cardiovasculaires lors d'une injection intraveineuse rapide, la formation de complexes avec le calcium entraînant une coloration dentaire et un retard de croissance osseuse, ainsi qu'une photosensibilité accrue. Leur emploi est donc contre-indiqué chez les femelles gestantes et les jeunes animaux, de même qu'en médecine humaine.

Dans certains pays, des doses sous-thérapeutiques de tétracyclines ont été utilisées comme additifs alimentaires pour stimuler la croissance animale depuis 1949. Toutefois, cette pratique a été interdite dans l'Union européenne depuis 1975 en raison du risque d'émergence de résistances bactériennes.

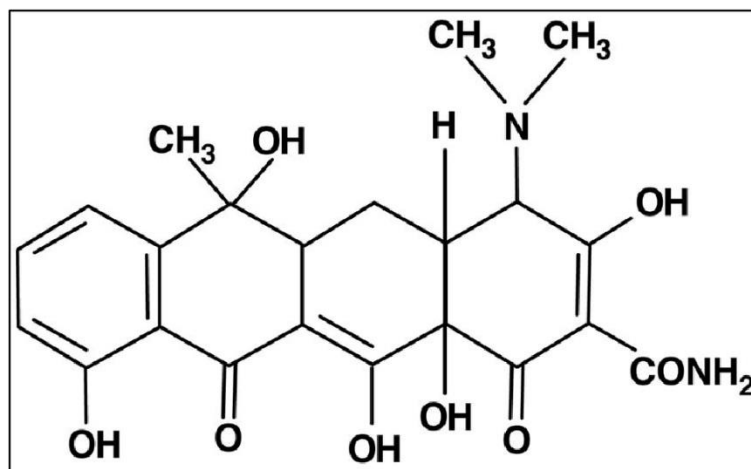
Les statistiques de consommation indiquent que les tétracyclines occupent la première place parmi les antibiotiques vétérinaires dans l'Union européenne et en République tchèque, représentant 66 % de la consommation totale en 1997. Une augmentation progressive de leur usage a été observée entre 2000 et 2002. Plus récemment, leur potentiel dans la réduction de l'infectiosité des protéines prion pathogènes (PrPSc) a également été étudié. Applications des tétracyclines en médecine vétérinaire

Les tétracyclines sont largement utilisées en médecine vétérinaire en raison de leur large spectre d'activité, de leur bonne absorption, de leur faible toxicité relative et de leur coût modéré. Elles sont principalement indiquées dans le traitement des infections bactériennes gastro-intestinales, respiratoires, cutanées, uro-génitales, ainsi que des infections systémiques et du sepsis. Les substances les plus couramment utilisées sont : tétracycline, doxycycline, chlortétracycline et oxytétracycline, administrées à diverses espèces animales.

Cependant, leur usage présente certaines limites et effets indésirables, tels que l'altération de la flore microbienne chez les ruminants et les chevaux, les réactions locales après administration intramusculaire, les troubles cardiovasculaires lors d'une injection intraveineuse rapide, la formation de complexes avec le calcium entraînant une coloration dentaire et un retard de croissance osseuse, ainsi qu'une photosensibilité accrue. Leur emploi est donc contre-indiqué chez les femelles gestantes et les jeunes animaux, de même qu'en médecine humaine.

Dans certains pays, des doses sous-thérapeutiques de tétracyclines ont été utilisées comme additifs alimentaires pour stimuler la croissance animale depuis 1949. Toutefois, cette pratique a été interdite dans l'Union européenne depuis 1975 en raison du risque d'émergence de résistances bactériennes.

Les statistiques de consommation indiquent que les tétracyclines occupent la première place parmi les antibiotiques vétérinaires dans l'Union européenne et en République tchèque, représentant 66 % de la consommation totale en 1997. Une augmentation progressive de leur usage a été observée entre 2000 et 2002. Plus récemment, leur potentiel dans la réduction de l'infectiosité des protéines prion pathogènes (PrPSc) a également été étudié (**Michalova et Schlegelova, 2004**).



**Figure 09 :** Structure de tétracyclines

### III.2.3.Toxicocinétique du tétracyclines

Le profil toxicocinétique des tétracyclines se caractérise par leurs propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion, qui déterminent à leur tour leurs effets toxiques. Après administration orale, les tétracyclines sont généralement bien absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal, bien que la biodisponibilité varie selon le dérivé considéré. Leur absorption est fortement réduite en présence d'aliments, de lait ou de cations divalents ou trivalents tels que le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium, en raison de la formation de chélates insolubles (**Agwuh et MacGowan, 2006**).

Une fois absorbées, elles se distribuent largement dans les tissus et fluides de l'organisme, avec une forte affinité pour les protéines plasmatiques et les tissus calcifiés (dents et os), ce qui entraîne une coloration dentaire et une inhibition de la croissance chez l'enfant (**Nelson et Levy, 2011**).

Le métabolisme est généralement limité pour la plupart des tétracyclines, à l'exception des dérivés lipophiles tels que la doxycycline et la minocycline, qui subissent un métabolisme hépatique partiel, prolongeant ainsi leur demi-vie plasmatique (**Chopra et Roberts, 2001**). Les voies d'élimination diffèrent également : les tétracyclines classiques, comme la tétracycline, la chlortétracycline et l'oxytétracycline, sont excrétées principalement par voie rénale sous forme biologiquement active, ce qui augmente le risque de néphrotoxicité en cas d'insuffisance rénale ; en revanche, la doxycycline et la minocycline sont excrétées majoritairement par voie fécale, réduisant la charge rénale. Sur le plan toxicologique, l'accumulation de tétracyclines chez les patients insuffisants rénaux peut induire une

hépatotoxicité, une irritation gastro-intestinale et une photosensibilité. L'exposition chronique est associée à des colorations dentaires permanentes, à des malformations osseuses et à des altérations du microbiote intestinal. Par ailleurs, la consommation de tétracyclines périmées peut entraîner un syndrome de type Fanconi, un trouble des tubules rénaux (**Sánchez *et al.*, 2004**).

### **III.2.4. Toxicodynamie de la tétracycline**

#### **III.2.4.1. Tétracycline et hépatotoxicité**

L'hépatotoxicité induite par les tétracyclines demeure un phénomène relativement rare, touchant environ 3 % des patients, contre 13 % pour d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques. Les manifestations cliniques varient de l'hépatite toxique et de la nécrose hépatique aiguë ou subaiguë jusqu'au coma hépatique. Le risque est accru par plusieurs facteurs, notamment les fortes doses, la durée prolongée du traitement, la grossesse, les infections sévères, ainsi que les dysfonctionnements hépatiques ou rénaux.

Décrite pour la première fois en 1951, cette toxicité se traduit le plus souvent par une stéatose hépatique microvacuolaire, particulièrement lors de l'administration intraveineuse de doses supérieures à 2 g/jour. Il est donc recommandé d'éviter la prescription des tétracyclines chez les patients atteints de pathologies hépatiques préexistantes.

Les femmes enceintes présentent une susceptibilité accrue aux lésions hépatiques liées aux tétracyclines, probablement en raison des modifications physiologiques associées à la grossesse, bien que les mécanismes exacts demeurent incertains. Des études cliniques ont rapporté une élévation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et des transaminases hépatiques (SGOT) chez les femmes enceintes traitées par tétracycline, tandis que les examens post-mortem ont révélé une stéatose microvacuolaire sans inflammation ni obstruction biliaire.

Les signes précoces d'atteinte hépatique comprennent les nausées, vomissements, ictère, hyperthermie fluctuante, azotémie, acidose, ainsi que d'éventuelles hémorragies digestives. Cette toxicité peut néanmoins survenir en l'absence de facteurs de risque identifiés (**Glenn *et Feldman*, 2011**).

#### **III.2.4.2. Effets des tétracyclines sur le microbiote intestinal**

Les tétracyclines exercent un impact significatif sur le microbiote intestinal, un écosystème complexe essentiel à la digestion et à l'immunité. Le déséquilibre microbien



(dysbiose) résulte principalement d'un usage inapproprié des antibiotiques, mais peut aussi être aggravé par le stress ou l'alimentation.

Selon la classification AWaRe de l'OMS, les tétracyclines sont réparties en trois catégories :

**ACCESS** (doxycycline, tétracycline).

**WATCH** (chlortétracycline, minocycline orale, etc.) .

**RESERVE** (tigécycline, omadacycline, etc.).

Des études montrent que la doxycycline peut induire une dysbiose, avec une diminution de certaines espèces (*Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*) et un appauvrissement en *Bifidobacterium*, tout en favorisant l'émergence de souches résistantes. Chez l'abeille, l'exposition aux tétracyclines entraîne une perte des bactéries bénéfiques et une augmentation de la mortalité.

Les effets peuvent être à court terme (baisse rapide des bactéries utiles, inflammation, risque accru d'infections opportunistes) ou à long terme (réduction persistante de la diversité pendant plusieurs mois ou années, développement de résistances et prédisposition à des maladies chroniques telles que les MICI, l'obésité et le diabète de type 2).

Ces impacts varient selon l'âge, les facteurs génétiques et le régime alimentaire (riche en graisses et pauvre en fibres). Il est donc recommandé de pondérer bénéfices et risques du traitement, en envisageant des approches complémentaires comme les probiotiques et les interventions nutritionnelles pour préserver ou restaurer le microbiote pendant et après l'antibiothérapie (**Jaroszewski *et al*, 2023**).

#### **III.2.4.3.Rétention des tétracyclines dans les os**

Les tétracyclines se distinguent par leur capacité à se lier aux os grâce à une complexation avec le calcium de l'hydroxyapatite, ce qui entraîne une fluorescence osseuse particulièrement marquée chez les jeunes et dans les zones de croissance. Environ 3 à 6 % de la dose administrée restent fixés dans les os pendant plusieurs mois, tandis que le reste est éliminé par voie urinaire ou fécale. L'os peut ainsi constituer un réservoir à long terme du médicament. Cette propriété a été exploitée comme outil et marqueur fluorescent pour l'étude de la croissance et du remodelage osseux. La minocycline diffère des autres tétracyclines en n'induisant pas de fluorescence osseuse, mais en provoquant une coloration noire ou bleuâtre des os lors d'un usage prolongé. Les effets à long terme de cette rétention sur la qualité osseuse demeurent cependant mal connus (**Wamer *et al.*, 2022**).



#### **III.2.4.4. Insuffisance rénale induite par les tétracyclines**

La polykystose rénale (MPRK) est une affection génétique relativement fréquente, caractérisée par la présence de multiples kystes dilatés dans les reins, entraînant progressivement une perte du tissu et de la fonction rénale. Elle peut être héréditaire (le plus souvent sous forme autosomique dominante) ou acquise à la suite du vieillissement ou de l'exposition à certains médicaments et hormones. La maladie reste généralement silencieuse jusqu'à la quatrième ou la cinquième décennie, puis se manifeste par des douleurs lombaires, une hématurie, des infections urinaires ou des calculs rénaux.

Les tétracyclines – à l'exception de la doxycycline et possiblement de la minocycline – peuvent aggraver l'insuffisance rénale, car elles sont éliminées principalement par le foie et le rein. Des cas de toxicité sévère ayant conduit à une dialyse ou au décès ont été rapportés avec des doses habituelles chez des patients atteints de néphropathie. Les effets indésirables les plus courants incluent des troubles digestifs, la photosensibilité, des réactions anaphylactiques, des anomalies hématologiques, ainsi qu'une hépatotoxicité et une néphrotoxicité.

La gravité des effets dépend du type de tétracycline, de la dose, de la durée du traitement et du degré d'insuffisance rénale préalable. Le mécanisme de la lésion rénale implique une inhibition de la synthèse protéique et des effets cataboliques. Ainsi, l'utilisation des tétracyclines doit être extrêmement prudente, voire évitée, chez les patients insuffisants rénaux (**Miller et McGarity, 2009**).

#### **III.2.4.5. Femmes enceintes exposées à la tétracycline**

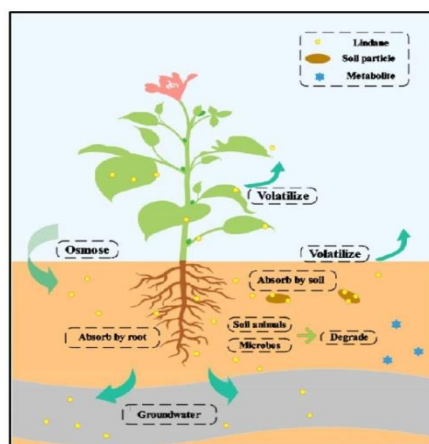
Les tétracyclines, telles que la doxycycline, sont largement utilisées pour traiter les infections bactériennes, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant, leur utilisation est déconseillée après le deuxième trimestre en raison de leur capacité à traverser le placenta et de leur effet potentiellement néfaste sur la croissance des os et des dents du fœtus. Bien que les risques connus soient liés à d'anciens composés, des inquiétudes persistent quant à leur emploi au début de la grossesse, en raison du manque et des contradictions des données concernant les malformations congénitales. Les études indiquent que les preuves disponibles sont limitées sur le plan statistique en raison de la petite taille des échantillons de femmes exposées dans les recherches antérieures (**Nakitanda et al., 2024**).

### III .3.Contaminant majeur du fromage issu des pesticides

Bien que les pesticides aient joué un rôle essentiel dans la lutte contre les ravageurs et l'augmentation de la production agricole, la présence généralisée de leurs résidus dans le sol, l'eau, l'air et les aliments les a fait considérer comme des polluants environnementaux dangereux, voire comme des poisons insidieux (**Abou-Arab, 1990**). Les pesticides organochlorés (OCP) représentent la première grande classe développée par l'industrie chimique au cours du XXe siècle (**Arnesano et al., 2023**). Les études ont montré que les niveaux de ces composés sont particulièrement élevés dans les céréales, les produits laitiers et la viande (**Li et al., 2024**). Les produits laitiers constituent une source importante de résidus persistants d'OCP, issus de l'ingestion d'aliments contaminés par les animaux, ce qui représente un risque sanitaire majeur pour les consommateurs (**Hasan et Ismail, 2007**).

Le lindane, un pesticide organochloré largement utilisé, constitue une menace sérieuse pour l'environnement (figure 10). En raison de sa forte solubilité dans l'eau et de sa volatilité, le lindane est omniprésent et capable de se déplacer entre différents compartiments environnementaux. Il présente également une grande affinité pour la matière organique, ce qui lui confère une persistance élevée et une capacité de transport sur de longues distances. Depuis plusieurs décennies, ses contaminants s'infiltrant dans les sols, polluant les eaux de surface et les nappes phréatiques.

Le lindane représente un danger pour de nombreux écosystèmes en raison de sa capacité à s'accumuler dans la chaîne alimentaire, affectant ainsi les micro-organismes, les invertébrés, les poissons, les oiseaux, les mammifères, et, en dernier lieu, la santé humaine. De plus, la structure des communautés microbiennes réagit spécifiquement à la pollution par les pesticides. Des études récentes ont montré que la diversité, la richesse et la composition microbiennes varient en fonction des concentrations de lindane ( **Vega et al., 2016; Sun et al., 2019**).



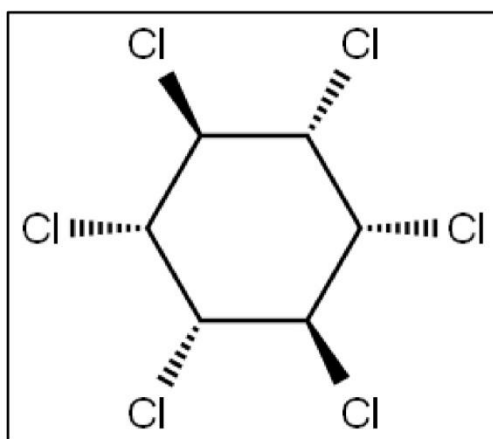
**Figure 10:** Migration and transformation of lindane in soil (**Zhang *et al.*, 2020**)

### III.3.1. Définition du lindane

Le lindane ( $\gamma$ -hexachlorocyclohexane) est un pesticide organochloré largement utilisé en agriculture depuis sept décennies. Les résidus croissants de lindane dans les sols et les eaux sont toxiques pour l'homme et les autres organismes (**Dominguez *et al.*, 2018**). Les demi-vies du lindane dans le sol et l'eau sont respectivement de 708 et 2 292 jours. Le lindane est classé comme substance cancérigène et perturbateur endocrinien, avec des effets mutagènes, génotoxiques et tératogènes (**Zhang *et al.*, 2020**). En raison de ses risques pour la santé et de sa forte toxicité pour l'environnement et l'homme, son utilisation a été interdite dans la plupart des pays en développement. Cependant, des facteurs économiques, tels que son faible coût, favorisent la poursuite de sa production et de son utilisation dans les champs agricoles pour la lutte antiparasitaire (figure 11)(**Jaiswal *et al.*, 2022**).



**Figure 11:** Pesticide du Lindane.



**Figure 12 :**Structure de lindane

### III.3.2.Toxicocinétique du lindane

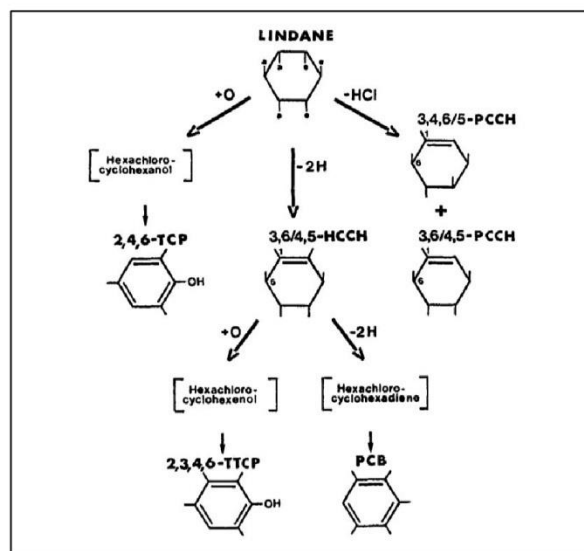
Chez les animaux, le lindane est métabolisé en chlorophénols (trichlorophénol, tétrachlorophénol et pentachlorophénol), excrétés soit sous forme libre soit conjuguée à l'acide sulfurique ou glucuronique. Chadwick et al. (1975) ont montré que le lindane est d'abord transformé en hexachlorocyclohexane, puis en tétrachlorophénols et trichlorophénols.

Le lindane s'accumule principalement dans le tissu adipeux. Des expériences menées chez des rats (800 mg/kg pendant 20 mois) ont révélé que la graisse constituait le principal réservoir, tandis que les concentrations dans les autres tissus étaient inférieures d'au moins 80 %. L'élimination des tissus s'effectuait dans les trois semaines suivant l'arrêt de l'exposition. Chez l'homme, les concentrations variaient entre 0,02–1,43 ppm dans le tissu adipeux et 0,0031–0,0042 ppm dans le sang (National Research Council, 1982).

Ces composés se caractérisent par une résistance à la dégradation et une forte persistance dans l'organisme (**Ji et al., 2016**). Le foie est l'organe le plus sensible, réagissant à l'intoxication par une hypertrophie, une stéatose et une nécrose, localisées surtout dans la région périportale. Cependant, les mécanismes moléculaires de la toxicité et de la cancérogénicité du lindane restent mal élucidés (**Zucchini-Pascal et al., 2009**).

Les études ont montré que les microsomes hépatiques humains métabolisent le lindane via trois voies principales : déshydrogénation, déshydrochloration et hydroxylation. La déshydrogénation est la voie prédominante, menant à la formation du 3,6/4,5-HCCH et de métabolites tels que 2,3,4,6-TTCP et PCB. La présence de 3,6/4,5-HCCH dans l'urine de patients traités confirme ce métabolisme in vivo. La déshydrochloration joue également un

rôle important, avec des différences notables entre préparations humaines et celles de rats Wistar (figure13)(Fitzloff *et al.*, 1982).



**Figure 13:** Conversion aérobie du lindane par les microsomes hépatiques humains. Structures des métabolites et leur mode de formation (Fitzloff *et al.*, 1982).

### III.3.3. Toxicodynamie du lindane

#### III.3.3.1 .Effet du lindane sur le système nerveux

La neurotoxicité constitue l'effet indésirable principal du lindane, les premiers cas de toxicité et de mortalité humaine ayant été rapportés dès 1953. Cela s'explique par sa nature lipophile, qui lui permet de s'accumuler dans la substance blanche riche en lipides du cerveau. Une expérience réalisée sur des cobayes traités par application topique de 1 % de lindane a montré que ses concentrations cérébrales étaient dix fois supérieures à celles observées dans le sang (Nolan *et al.*, 2012).

Selon Hall (1999), l'intoxication par les hydrocarbures chlorés, en particulier le lindane, entraîne des effets neurotoxiques marqués par plusieurs mécanismes physiopathologiques. Le lindane agit comme un antagoniste non compétitif des récepteurs GABA(A) et GABA(C) au niveau du site de la picrotoxine, ce qui inhibe l'ouverture des canaux chlorure et empêche l'hyperpolarisation neuronale, provoquant ainsi une hyperexcitabilité du système nerveux central et l'apparition de convulsions. De plus, le lindane se distribue préférentiellement dans la substance blanche et les structures myélinisées du cerveau, avec des concentrations élevées observées dans le thalamus, le mésencéphale et la région ponto-bulbaire. Il perturbe

également l'homéostasie intracellulaire du calcium en induisant sa libération à partir de réservoirs sensibles à la dantrolène, en particulier dans le cervelet, ce qui contribue à renforcer sa neurotoxicité.

Des études ont montré que le lindane modifie le métabolisme cérébral du glucose en augmentant l'absorption du 2-14C-désoxyglucose dans les structures sous-corticales liées au système limbique, ce qui pourrait expliquer les troubles du comportement, de l'humeur et de la cognition observés lors d'expositions chroniques. Par ailleurs, des altérations de la neurotransmission dopaminergique ont été rapportées, suggérant une association possible avec des symptômes parkinsoniens après une exposition répétée .

Sur le plan thérapeutique, l'utilisation de la phénytoïne (Dilantin) est contre-indiquée, car elle aggrave l'hyperexcitabilité neuronale induite par le lindane. À l'inverse, les benzodiazépines, comme le diazépam, se révèlent efficaces pour limiter les lésions neurologiques et améliorer le pronostic en cas d'intoxication aiguë .

Enfin, au niveau systémique, l'exposition chronique au lindane modifie la sécrétion de mélatonine en augmentant l'activité nocturne de la N-acétyltransférase, et réduit les concentrations centrales de sérotonine et de son métabolite principal (5-HIAA). Ces perturbations pourraient expliquer l'insomnie, l'anxiété et la dépression observées chez les sujets exposés. De plus, des troubles digestifs chroniques ont été décrits, notamment une diminution de l'activité des disaccharidases intestinales, en particulier la sucrase, pouvant entraîner une diarrhée persistante (**Hall, 1999**).

#### **III.3.3.2.Effets du lindane sur les fonctions hépatiques**

Le lindane est modérément hépatotoxique. Il perturbe la voie autophagique et inhibe l'apoptose spontanée, entraînant une nécrose des hépatocytes de rat en culture primaire. Le stress oxydatif provoqué par l'intoxication au lindane produit des acellules, ce qui entraîne un risque accru de lésions tissulaires morphologiques. Des études expérimentales chez le rat ont montré que le lindane sensibilise le foie aux effets néfastes de la surcharge en fer, augmentant encore l'état de stress oxydatif des tissus, ce qui peut contribuer à l'altération de l'activité respiratoire des cellules de Kupffer et au développement d'une réponse inflammatoireq1la. De plus, les OCP pourraient augmenter la sécrétion hépatique de cholestérol dans la bile, ce qui favorise la lithiase biliaire ainsi que la lipogenèse. Des niveaux élevés de bilirubine, de gamma-glutamyl transférase (GGT), de transaminase glutamique-oxalacétique (GOT) et de

transaminase glutanique-pyruvique (GPT) ont été observés dans une population brésilienne fortement exposée aux pesticides organochlorés (**Freire et al., 2015; Armesano et al., 2023**).

### **III.3.3.3. Lindane et reproduction**

#### **III.3.3.3.1. Effets toxiques sur le système reproducteur masculin**

Le lindane est toxique pour le système reproducteur mâle, le testicule étant particulièrement sensible à cette substance, avec des concentrations similaires à celles retrouvées dans le cerveau. Chez le rat, l'administration de 6 mg/kg/jour pendant 5 jours entraîne une diminution de la spermatogenèse, tandis qu'une injection directe dans le testicule provoque un arrêt complet de ce processus. On observe également une réduction du poids des testicules et des glandes annexes, ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères, des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig, ce qui conduit à une baisse de la production des hormones stéroïdes et de la mobilité des spermatozoïdes (**Pagès et al., 2002**).

Des expériences in vitro ont montré que le lindane n'imit pas l'action des œstrogènes ou des androgènes (**Soto et al., 1995**), mais qu'il inhibe la formation de la DHT et sa liaison à son récepteur de manière non compétitive (**Pagès et al., 2002**).

Au niveau cellulaire, le lindane est un composé hautement lipophile qui cible les membranes neuronales et musculaires, et inhibe le courant chlorure médié par le GABA. Il augmente également l'activité des Ca/K-ATPases et perturbe la signalisation calcique : une exposition à 40 µM induit une dépolarisation de la membrane des spermatozoïdes et une augmentation du calcium intracellulaire (**Silvestroni et al., 1997**), tandis qu'à 125 µM, il affecte les cellules musculaires lisses périvitubulaires, entraînant une altération de la différenciation des cellules de Sertoli et, par conséquent, de la spermatogenèse (**Pagès et al., 2002**).

#### **III.3.3.3.2. Effets toxiques du lindane sur le système reproducteur femelle**

Il a été démontré que le lindane provoque des troubles de la reproduction chez la femme comme chez l'animal. Des niveaux élevés d'isomères de l'HCH ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) ont été associés à une augmentation des cas de fausses couches spontanées, d'accouchements prématurés, de retards de croissance intra-utérins et de naissances d'enfants de faible poids. Le  $\beta$ -HCH a également été corrélé à l'endométriose. Dans les régions de culture du coton (sud du Kazakhstan), une accumulation accrue de pesticides dans le sang a été reliée à un retard du

développement physique et sexuel, à une puberté tardive, ainsi qu'à une diminution des hormones gonadotropes, de l'estradiol et de l'IGF1.

Au niveau expérimental, le lindane altère les taux de gestation et les concentrations de LH et d'estradiol chez la brebis, tandis qu'il entraîne l'absence de sites d'implantation, la résorption fœtale et la mortalité embryonnaire chez la souris. Il agit comme perturbateur endocrinien en modifiant le rapport œstrogène/progestérone, ce qui conduit à des anomalies de la maturation sexuelle et du développement ovarien.

Les études *in vitro* montrent que le lindane réduit la viabilité et la prolifération des cellules germinales, induit l'apoptose (activation de la caspase-3 et inhibition de la phosphorylation de l'AKT), et perturbe la division cellulaire ainsi que le développement embryonnaire ultérieur. Il inhibe également la formation des jonctions communicantes (Gap junctions) en ciblant spécifiquement la connexine 43 (Cx43) dans les cellules de la granulosa (Zhurabekova *et al.*, 2018).

#### III.3.3.4. Communications intercellulaires

Les cellules communiquent entre elles via des jonctions gap (JGIC), composées de protéines appelées connexines, qui permettent l'échange d'ions et de petites molécules et assurent la coordination des activités cellulaires. Le lindane (10  $\mu$ M) inhibe ces jonctions dans les cellules utérines de rat en activant PKC, sans augmenter le calcium intracellulaire.

Le lindane active également PKC dans le cerveau et le foie du rat et génère un stress oxydatif par production de radicaux libres. Ce déséquilibre affecte les enzymes antioxydantes telles que SOD, CAT, GGT, GST, GR, affaiblissant ainsi la défense cellulaire contre l'oxydation.

La peroxydation lipidique constitue un des principaux mécanismes de toxicité des pesticides, entraînant une perturbation des fonctions des globules rouges et des lymphocytes et altérant la réponse immunitaire. Chez l'homme, le lindane augmente l'activité de CAT, GGT, GST et GR tout en diminuant le niveau de GSH dans le sang.

Chez la truite arc-en-ciel, de faibles doses de lindane (2,5–10  $\mu$ M) augmentent le niveau d'AMPc dans les leucocytes, tandis que des doses plus élevées (50–100  $\mu$ M) modifient les niveaux de [Ca]<sup>2+</sup> (Duchiron *et al.*, 2002 ; Sauviat *et al.*, 2002).

Le lindane inhibe également la contraction des cellules utérines chez le rat, tandis que des antioxydants tels que  $\alpha$ -tocophérol, diphényl-1,4-phénylènediamine, SOD préviennent la peroxydation lipidique induite, confirmant le rôle du stress oxydatif.



De plus, des concentrations non cytotoxiques de lindane (8–64  $\mu\text{M}$ ) inhibent le couplage cellulaire dans l’oviducte des bovins de manière dose-dépendante, probablement via une augmentation de  $[\text{Ca}]_i$  ou d’AMPc. Le lindane stimule également la libération d’acide arachidonique (AA), contribuant à l’inhibition des JGIC (Severs *et al.*, 2001 ; Sauviat *et al.*, 2002).

#### III.3.3.5.Toxicité cardiaque du lindane

Les études cliniques sur les effets du lindane sur le système cardiovasculaire sont limitées en raison de la gravité des troubles neurologiques qu’il provoque, lesquels n’affectent pas directement l’espérance de vie . Cependant, certaines études indiquent que le lindane entraîne une dilatation du myocarde et des anomalies à l’électrocardiogramme (ECG) chez les personnes exposées, notamment des troubles du rythme sinusal et des modifications de l’onde T (négative ou biphasique), similaires aux effets de l’hyperkaliémie. Des cas rares de coagulation intravasculaire disséminée ont également été rapportés.

Les études animales ont montré que les lapins traités avec de l’hexachlorocyclohexane (2,5 mg/kg) deux fois par semaine pendant 12 mois présentaient une hypertension associée à une myocardite et une augmentation des intervalles PR, QT et RR à l’ECG, tandis que les rats traités au lindane (3 mg/kg) pendant 6 semaines montraient une diminution de l’intervalle R-R et de l’amplitude de l’onde P, avec une augmentation des amplitudes des ondes R et T . Ces effets sont liés à des altérations de l’homéostasie calcique cellulaire, comprenant une augmentation de l’afflux de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les oreillettes et les muscles papillaires, une élévation des concentrations plasmatiques de  $\text{Ca}^{2+}$ , et une diminution de l’activité de la  $\text{Ca}^{2+}$ - et  $\text{K}^{+}$ -ATPase myocardique (Sauviat *et Pages*, 2002).

#### III.4.Contaminant majeur du fromage issu des additifs alimentaires

Les additifs alimentaires sont utilisés pour améliorer la qualité des aliments et prolonger leur durée de conservation, notamment les conservateurs qui limitent les altérations microbiennes, l’oxydation et l’activité enzymatique (Xiao *et al.*, 2023).

Le fromage, en tant qu’aliment riche en nutriments, est particulièrement périssable, ce qui justifie l’ajout de conservateurs afin d’assurer sa stabilité nutritionnelle et microbiologique (Nájera *et al.*, 2021; Abd El Mgeed, 2025 ).

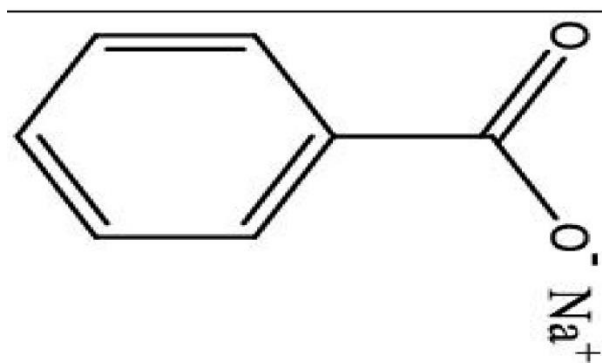
Parmi les substances autorisées dans la fabrication du fromage figurent les sorbates, les sulfites, les benzoates, les propionates, le BHT et le BHA, conformément à la réglementation européenne. Toutefois, leur mauvaise utilisation ou une consommation excessive peut

entraîner des effets indésirables tels que l'asthme, l'urticaire, l'acidose métabolique et les convulsions, alors que la toxicité des sorbates demeure relativement faible (**Ali et al., 2022**).

Malgré les évaluations préalables et les limites fixées par les autorités, plusieurs études soulignent encore des risques sanitaires liés à ces substances, en raison de la variabilité individuelle de tolérance et de l'imprévisibilité de leur accumulation et métabolisme dans l'organisme (**Xiao et al., 2023**).

#### III.4.1. Définition benzoate de sodium

Le benzoate de sodium (SB) est un conservateur alimentaire bien connu aux propriétés bactériostatiques et fongistatiques, largement utilisé dans diverses préparations alimentaires à travers le monde. Il est utilisé dans divers produits alimentaires. Le comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires recommande des niveaux d'apport journalier acceptables de SB de 5 mg/kg de poids corporel. Cependant, une enquête récente suggère qu'il est utilisé à des niveaux très élevés (2119 mg/kg) dans les aliments exposant la population à des risques pour la santé. La consommation de SB au-delà de ses niveaux de DJA peut avoir des conséquences toxiques dans la population exposée (figure14)(**Yadav et al., 2016**).



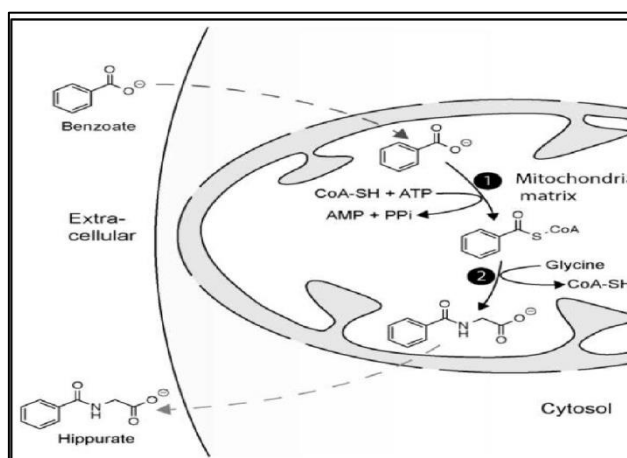
**Figure 14:** EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources (**ANS,2016**)

#### III.4.2. Toxicocinétique du benzoate de sodium

Lors de la consommation, le benzoate de sodium (un métabolite de l'alcool benzylique) est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, puis conjugué à la glycine pour former du pyruvate dans le foie. Ce processus se déroule en deux étapes dans les mitochondries. Lorsque le conservateur pénètre dans la cellule, il est converti en benzoyl-CoA par l'acide dépendant de l'adénosine triphosphate (ATP), réaction 1. La CoA est ensuite convertie en pyruvate, réaction 2, par la glycine N-acyltransferase. Dans les mitochondries, le SB

provoque la consommation d'ATP, de glycine et de coenzyme A. L'ingestion de ce conservateur entraîne une augmentation des taux sériques de benzoate et de pyruvate. L'acide hippurique résultant est rapidement excrété dans l'urine dans les 6 premières heures, et la dose restante est complètement éliminée dans les 2 à 3 jours (Akintonwa *et al.*, 2007 ; Linke *et al.*, 2018 ). D'autres recherches ont rapporté que les benzoates alimentaires sont combinés à la glycine pour former des hippurates dans le foie et les reins grâce à une réaction en deux étapes qui se produit dans la matrice mitochondriale, l'ingestion de ce conservateur entraînant une augmentation des taux sériques de benzoates et d'hippurates. Le métabolisme du benzoate dans les mitochondries entraîne la consommation d'ATP et de glycine, ainsi que la séquestration temporaire de la coenzyme A (COA). Par conséquent, ce composé peut avoir des effets métaboliques importants, comme le démontrent les premières études qui ont montré une diminution de la glycine sérique avec une dose orale élevée de benzoate de sodium (Figure 15)(Lennerz *et al.*, 2015).

Le benzoate de sodium peut être transformé par décarboxylation en benzène toxique, notamment en association avec l'acide ascorbique, et devient alors un composé hautement toxique, mutagène, tératogène et cancérigène. De plus, des recherches indiquent que le benzoate de sodium induit un stress oxydatif et affecte négativement le système immunitaire, le foie, les reins, la fertilité, la neurotransmission et les fonctions cognitives (Zouaoui *et al.*, 2024).



**Figure 15:** Métabolisme du benzoate de sodium dans les mitochondries (Lennerz *et al.*, 2015)

D'autre part, le compagnon microbien humain connu sous le nom de microbiome humain réside dans et sur le corps humain et joue un rôle crucial dans de nombreux processus

physiologiques qui permettent cumulativement à l'hôte de maintenir des fonctions physiologiques saines. Même une perturbation de l'équilibre microbien, due à des changements génétiques ou héréditaires, entraîne divers troubles physiologiques et métaboliques (Yadav *et al.*, 2018; Ma *et al.*, 2019).

### **III.4.3. Toxicodynamie du benzoate de sodium**

#### **III.4.3.1. Effet des benzoates sur les fonctions hépatiques et rénales**

Les études indiquent que le benzoate de sodium exerce des effets néfastes sur les fonctions hépatique et rénale chez les animaux. Des altérations biochimiques et histopathologiques dépendantes de la dose ont été observées. Des doses variantes entre 30 et 700 mg/kg de poids corporel ont entraîné une élévation des enzymes hépatiques telles que l'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT) et la phosphatase alcaline, ainsi qu'une diminution de l'albumine et des protéines totales. Le accompagnée d'une réduction des défenses antioxydantes. Des modifications histologiques ont été observées dans le foie et les reins, incluant la nécrose et l'atrophie des glomérules et des tubules rénaux, ainsi qu'une augmentation du poids absolu de ces organes. Certaines études ont montré que les reins étaient plus affectés que le foie. Ces résultats confirment les effets toxiques du benzoate de sodium sur le foie et les reins, en particulier lors d'une exposition chronique ou à fortes doses (Walczak-Nowicka *et Herbert.*, 2022).

Benzoate de sodium a également provoqué une augmentation de l'urée et de la créatinine,

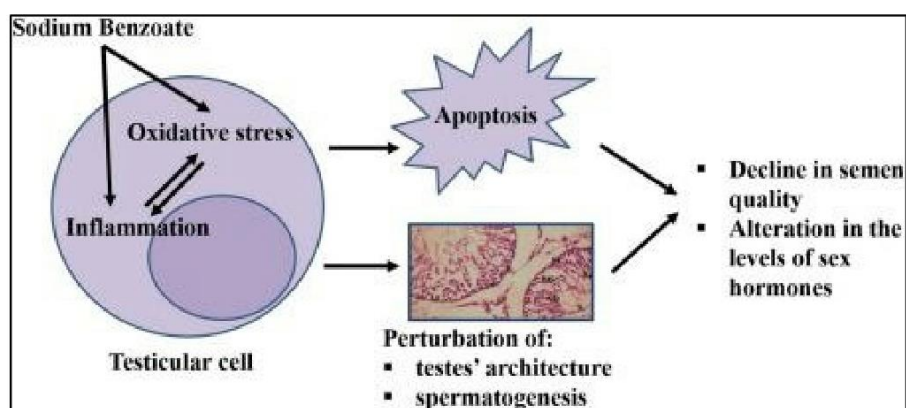
#### **III.4.3.2. Benzoate de sodium et stress oxydatif**

Le stress oxydatif se caractérise par une disparité entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les niveaux d'antioxydants ou de capteurs de radicaux libres. Une production excessive d'ERO active des facteurs de transcription comme NF-KB et des gènes pro-inflammatoires, entraînant l'induction de CAM, MCP-1, TNF- $\alpha$ , interleukine-1 et TGF-B. L'hypothèse des radicaux libres du vieillissement affirme que l'accumulation d'ERO entraîne une diminution du fonctionnement cellulaire, conduisant à la mort cellulaire. Les maladies neurodégénératives, le cancer et les maladies cardiovasculaires présentent tous des niveaux élevés de stress oxydatif. Il a été rapporté que le SB augmente le stress oxydatif dans les globules rouges (GR) et nuit au système immunitaire, au foie, aux reins et à la fertilité (Hejazi *et al.*, 2024).

#### III.4.3.3. Effet du benzoate de sodium sur la fonction des cellules reproductrices mâles

Les recherches récentes indiquent que la santé reproductive masculine a considérablement décliné au cours des dernières années, et environ 50 % des cas d'infertilité conjugale sont attribués aux hommes. La fertilité masculine est influencée par de multiples facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que par les additifs alimentaires et les conservateurs. Des études ont montré que le benzoate de sodium (SB) exerce des effets négatifs sur les testicules en provoquant des altérations de la structure des tubes séminifères et du processus de spermatogenèse, en plus de réduire les niveaux de testostérone, de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et des hormones thyroïdiennes, ce qui reflète un déséquilibre hormonal essentiel à la fertilité (Khoshnoud *et al.*, 2018).

D'autres résultats ont montré que le SB inhibe l'activation neuronale nécessaire à la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, entravant ainsi la spermatogenèse et la stéroïdogénèse dans les testicules. Dans une étude menée par El-Shennawy *et al.* (2020), il a été observé qu'une dose faible de 1 mg/kg de poids corporel par jour, administrée pendant 90 jours, entraînait des altérations significatives des paramètres spermatiques, des niveaux d'hormones sexuelles plasmatiques et de l'architecture testiculaire. Ces effets ont été associés à des lésions mitochondriales, une réponse inflammatoire et un stress oxydatif dans les testicules, conduisant finalement à l'apoptose et à des dommages cellulaires. Sur cette base, la dose sans effet nocif observé (NOAEL) du SB a été déterminée comme étant inférieure à 1 mg/kg de poids corporel par jour (figure16)(Khoshnoud *et al.*, 2018 ;El-Shennawy *et al.*, 2020 ).



**Figure 16:** Effet du benzoate de sodium sur la fonction des cellules reproductrices mâles (Shennawy *et al.*, 2020)

#### **III.4.3.4. Effet du benzoate de sodium sur les marqueurs cardiaques et le profil lipidique**

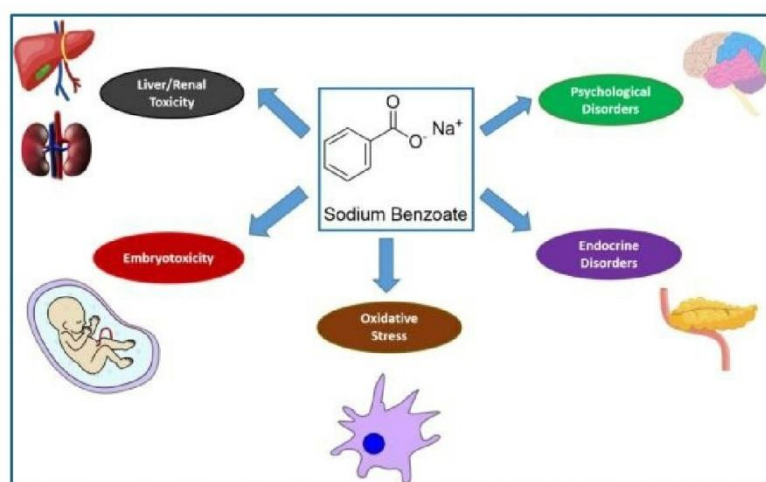
Selon Zulfiqar et al. (2018), l'administration de benzoate de sodium chez les rats a entraîné une élévation significative des biomarqueurs cardiaques. Cette augmentation est attribuée à l'effet toxique du composé sur les cellules cardiaques, se traduisant par une diminution de l'expression des protéines protectrices telles que Nrf2 et HO-1, ainsi qu'une augmentation de l'activité des sous-unités de la NADPH oxydase (NOX2 et NOX4) et de Keap-1. Ces perturbations ont déjà été signalées chez des animaux exposés au benzoate de sodium.

Les résultats ont également montré une diminution marquée du profil lipidique, comprenant le cholestérol, les triglycérides, le LDL et le HDL. Cette réduction est associée à des lésions hépatiques ayant conduit à une altération des fonctions du foie et à une baisse de la capacité de biosynthèse, entraînant une hypolipidémie.

Par ailleurs, une élévation notable des niveaux de malondialdéhyde (MDA), produit de la peroxydation lipidique et biomarqueur du stress oxydatif, a été observée. Cette hausse est probablement due à l'action des espèces réactives de l'oxygène sur les lipides membranaires, conduisant à l'accumulation de produits de peroxydation lipidique et à l'inhibition de l'activité des enzymes antioxydantes (Tawfek et al., 2015 ; Ghaffar et al., 2017).

#### **III.4.3.5. L'effet des benzoates sur les fœtus**

Dans l'étude de Chen et al. (2009), les effets tératogènes du SB ont été examinés chez le modèle animal du poisson zèbre (*Danio rerio*). L'exposition à des concentrations élevées de SB a induit des malformations morphologiques significatives chez les larves. Par ailleurs, une génotoxicité a été observée au niveau des tissus hépatiques tant chez les femelles gestantes que chez les fœtus. Ces derniers ont également présenté des altérations du développement oculaire, caractérisées par des déformations du cristallin, la présence de plis rétiniens, ainsi qu'un développement incomplet des couches rétiniennes, souvent associé à des hémorragies locales (figure17)(Hejazi et al., 2024).



**Figure 17:** Certains des effets indésirables les plus importants du benzoate de sodium (Hejazi *et al.*, 2024).

#### II.4.3.6. Effets du benzoate de sodium sur la mémoire et l'anxiété

Des études menées chez les rats ont montré que le benzoate de sodium induit une augmentation des comportements anxieux et dépressifs ainsi que des troubles de la motricité, probablement liés à une diminution des taux de glycine et à un déséquilibre du zinc. Une prise de poids, une augmentation de la consommation alimentaire et une baisse des performances mnésiques ont également été observées.

Sur le plan biochimique, l'exposition au benzoate a entraîné une élévation des marqueurs du stress oxydatif (MDA), une augmentation de l'activité des enzymes AChE et caspase-3, ainsi qu'une diminution de TNF- $\alpha$  et IL-10, traduisant une activation de la réponse inflammatoire et des effets pro-apoptotiques. L'effet était dose-dépendant sur l'activité de la SOD : augmentation à faibles et moyennes doses, diminution à forte dose.

Chez les larves de poisson zèbre, le benzoate de sodium a provoqué des anomalies du développement, notamment l'œdème du sac vitellin, l'œdème péricardique et la courbure de la queue, en plus d'un stress oxydatif accru et de comportements anxieux. Une mortalité a été constatée même à des concentrations inférieures à la limite acceptable. Enfin, une autre étude menée chez la souris a montré que l'exposition au benzoate pendant quatre semaines induit des troubles de la mémoire et de la coordination motrice, associés à une baisse du glutathion (GSH) et une élévation du MDA dans le cerveau (Walczak-Nowicka *et Herbet*, 2022).

---

---

## CONCLUSION GENERALE

---

---



## **Conclusion générale**

Les contaminants chimiques dans les aliments, en particulier dans les fromages, constituent un enjeu sanitaire majeur nécessitant une attention scientifique et réglementaire continue. Ce mémoire a abordé les différents types de contaminants chimiques, allant de ceux issus des emballages, aux pesticides, médicaments vétérinaires et additifs alimentaires, en mettant l'accent sur leur origine, leurs caractéristiques et leurs effets sur la santé humaine.

L'étude a montré que les procédés de fabrication du fromage, y compris le traitement thermique, la fermentation et le stockage, peuvent influencer directement la concentration de ces contaminants, nécessitant un contrôle rigoureux des matières premières et des méthodes de production pour garantir la sécurité du produit final. De plus, le mémoire a mis en évidence les effets toxiques potentiels de certains composés tels que les phtalates, les tétracyclines, le lindane et le benzoate de sodium sur divers organes, notamment le foie, les reins, le système reproducteur et le système nerveux.

Ce travail souligne que la surveillance des contaminants chimiques dans les aliments ne se limite pas à leur détection, mais inclut la compréhension de leur toxicocinétique et toxicodynamie afin d'évaluer précisément les risques sanitaires. Il met également en avant l'importance du respect des réglementations alimentaires strictes et de l'application de stratégies préventives pour réduire l'exposition des consommateurs à ces substances.

Enfin, cette étude contribue à sensibiliser à l'importance de la sécurité alimentaire et souligne la nécessité de recherches continues pour développer des méthodes de contrôle et de réduction des contaminants chimiques dans les produits laitiers, garantissant ainsi la protection de la santé publique et l'amélioration de la qualité des aliments.

---

## Références

---

## Références

- Abarnou, A., André, S., Dallet, M., & Bocquené, G. (2013).** La pollution chimique de l'environnement marin. Institut océanographique. Consulté sur [www.institut-ocean.org](http://www.institut-ocean.org)
- Abd El Mgeed, A. S. M. (2025).** Effect of potassium sorbate and lysozyme on *Bacillus cereus* growth in laboratory manufactured Domiati cheese. *New Valley Veterinary Journal*, 87-91
- Abou-Arab, A. A. K. (1999).** Effects of processing and storage of dairy products on lindane residues and metabolites. *Food Chemistry*, 64(4), 467-473.
- Agwuh, K. N., & MacGowan, A. (2006).** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclcyclines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(2), 256–265. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl224>
- Akashe, M. M., Pawade, U. V., & Nikam, A. V. (2018).** Classification of pesticides: A review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 9(4), 144. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.094131>
- Akbariani, M., Omid, M., Shahabi, Z., Haghi-Aminjan, H., & Shadboorestan, A. (2025).** The AhR pathway regulation in phthalates-induced cancer promotion, progression and metastasis: a scoping review. *Cancer Cell International*, 25(1), 27.
- Akintonwa, A., Awodele, O., Emeka, P. M., & Osajare, O. (2007).** The mutagenic potentials of potassium bromate and some commonly used food additives. *African Journal of Biotechnology*, 6(8).
- Alamri, M. S., Qasem, A. A. A., Mohamed, A. A., Hussain, S., Ibraheem, M. A., Shamlan, G., Alqah, H. A., & Qasha, A. S. (2021).** Food packaging's materials: A food safety perspective. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(7), 3903–3910. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.047>
- Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., & Wang, M.-Q. (2021).** Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. *Toxics*, 9(3), 42. <https://doi.org/10.3390/toxics9030042>
- Alenezi, M. S., Tartor, Y. H., El-Sherbini, M., Pet, E., Ahmadi, M., & Abdelkhalek, A. (2024).** Antibiotic residues in milk and milk-based products served in Kuwait hospitals: Multi-hazard risk assessment. *Antibiotics*, 13(11), 1073. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13111073>

- Ali, A. M. M., Sant'Ana, A. S., & Bavisetty, S. C. B. (2022).** Sustainable preservation of cheese: Advanced technologies, physicochemical properties and sensory attributes. *Trends in Food Science & Technology*, 129, 306-326.
- Allily, R., Mouminah, H. H., & Madkour, M. (2024).** Determination of phthalate esters contents in different types of cheese produced and consumed in Saudi Arabia. *The North African Journal of Food and Nutrition Research*, 8(17), 99-111.
- Alshhab, A., & Okour, N. (2023).** Chemical environmental pollutions: Causes and effects. *European Chemical Bulletin*, 12(1), 4904–4910. <https://doi.org/10.48047/ecb/2023.12.1.549>
- Amenyogbe, E., Huang, J. S., Chen, G., & Wang, Z. (2021).** An overview of the pesticides' impacts on fishes and humans. *International Journal of Aquatic Biology*, 9(1), 55-65. <https://doi.org/10.22034/ijab.v9i1.972>
- Anika, T. T., Al Noman, Z., Ferdous, M. R. A., Khan, S. H., Mukta, M. A., Islam, M. S., & Rafiq, K. (2019).** Time dependent screening of antibiotic residues in milk of antibiotics treated cows. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 6(4), 516.
- Aranda, C., Rodriguez, R., Fernández-Baldo, M. A., & Durán, P. (2025).** Mycotoxins in cheese: Assessing risks, fungal contaminants, and control strategies for food safety. *Foods*, 14(3), 351. <https://doi.org/10.3390/foods14030351>
- Aranda, C., Rodriguez, R., Fernández-Baldo, M. A., & Durán, P. (2025).** Mycotoxins in cheese: Assessing risks, fungal contaminants, and control strategies for food safety. *Foods*, 14(3), 351. <https://doi.org/10.3390/foods14030351>
- Arnesano, G., Merella, M., Meraglia, I., Messineo, A., & Pallocci, M. (2023).** Human effects of lindane in a one health perspective. A review. *Ann Environ Sci Toxicol*, 7(1), 066-071.
- Arrigo, F., Impellitteri, F., Piccione, G., & Faggio, C. (2023).** Phthalates and their effects on human health: Focus on erythrocytes and the reproductive system. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 270, 109645
- Ashraf, D., Morsi, R., Usman, M., & Meetani, M. A. (2024).** Recent advances in the chromatographic analysis of emerging pollutants in dairy milk: A review (2018–2023). *Molecules*, 29(6), 1296. <https://doi.org/10.3390/molecules29061296>
- Bacanli, M. G. (2024).** The two faces of antibiotics: An overview of the effects of antibiotic residues in foodstuffs. *Archives of Toxicology*, 98(6), 1717-1725.

- Bansal, O. P. (2022).** Health impacts of the carbamate and dithiocarbamate pesticides: A review. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 12(2), 366. <https://doi.org/10.29322/IJSRP.12.02.2022.p12250>
- Barukčić, I., Ščetar, M., Lisak Jakopović, K., Kurek, M., Božanić, R., & Galić, K. (2021).** Overview of packaging materials for dairy packaging. *Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition*, 16(3–4), 85–93.
- Baudry, J., Rebouillat, P., & Kesse-Guyot, E. (2021).** Produits d'origine végétale, pesticides et contaminants dans l'alimentation : quel rôle de l'agriculture biologique? [Plant-based products, pesticides and chemical contaminants: what role of organic agriculture?]. Équipe de Recherche en Épidémiologie Nutritionnelle (EREN) – Inserm U1153, Inrae U1125, Cnam, Université Sorbonne Paris Nord. Elsevier. <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>
- Brandi, J., Siragusa, G., Robotti, E., Marengo, E., & Cecconi, D. (2024).** Analysis of veterinary drugs and pesticides in food using liquid chromatography-mass spectrometry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 117888
- Bintsis, T. (2021).** Yeasts in different types of cheese. *AIMS Microbiology*, 7(4), 455. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2021027>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024).** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
- Briglia, M., Fazio, A., Faggio, C., Laufer, S., Alzoubi, K., & Lang, F. (2015).** Triggering of suicidal erythrocyte death by ruxolitinib. *Cellular physiology and biochemistry*, 37(2), 768-778
- Calahorrano-Moreno, M. B., Ordoñez-Bailon, J. J., Baquerizo-Crespo, R. J., Dueñas-Rivadeneira, A. A., Montenegro, M. C. B. S. M., & Rodríguez-Díaz, J. M. (2022).** Contaminants in the cow's milk we consume? Pasteurization and other technologies in the elimination of contaminants [version 1; peer review: 3 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research*, 11, 91. <https://doi.org/10.12688/f1000research.108779.1>
- Castle L, Gilbert J, Eklund T. (1990).** Migration of plasticizer from poly(vinyl chloride) milk tubing. *Food Addit Contam*;7(5):591-6. doi: 10.1080/02652039009373924
- Chang, W. H., Herianto, S., Lee, C. C., Hung, H., & Chen, H. L. (2021).** The effects of phthalate ester exposure on human health: A review. *Science of the total environment*, 786, 147371.

- Chen, Q., Huang, N. N., Huang, J. T., Chen, S., Fan, J., Li, C., & Xie, F. K. (2009).** Sodium benzoate exposure downregulates the expression of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter in dopaminergic neurons in developing zebrafish. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 86(2), 85-91
  
- Chopra, I., & Roberts, M. (2001).** Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232–260. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
  
- Choudhury, S., Medina-Lara, A., Smith, R., & Daniel, N. (2022).** Research on health impacts of chemical contaminants in food. *Bulletin of the World Health Organization*, 100(3), 180
  
- Cirillo T, Fasano E, Castaldi E, Montuori P, Amodio Cocchieri R. (2011).** Children's exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate and dibutylphthalate plasticizers from school meals. *J Agric Food Chem.* (19):10532-8. doi: 10.1021/jf2020446.
  
- Craig, J. M. (2021).** Additives in pet food: Are they safe? *Journal of Small Animal Practice*, 1–12.
  
- Dabour, N., Kheadr, E., Benhamou, N., Fliss, I., & LaPointe, G. (2006).** Improvement of texture and structure of reduced-fat Cheddar cheese by exopolysaccharide-producing lactococci. *Journal of Dairy Science*, 89(1), 95–110. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72073-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72073-2)
  
- Dalamaga, M., Kounatidis, D., Tsilingiris, D., Vallianou, N. G., Karampela, I., Psallida, S., & Papavassiliou, A. G. (2024).** The role of endocrine disruptors bisphenols and phthalates in obesity: Current evidence, perspectives and controversies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 675. <https://doi.org/10.3390/ijms25010675>
  
- D'amico, D. J. (2014).** Microbiological quality and safety issues in cheesemaking. *Microbiology Spectrum*, 2(1), CM-0011-2012. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.CM-0011-2012>
  
- de Faria, L. V., Lisboa, T. P., da Silva Campos, N., Figueira Alves, G., Costa Matos, M. A., Matos, R. C., & Abarza Munoz, R. A. (2021).** Electrochemical methods for the determination of antibiotic residues in milk: A critical review. *Analytica Chimica Acta*, 1173, Article 338569. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338569>
  
- Di Ciccio, P., Rubiola, S., Grassi, M. A., Civera, T., Abbate, F., & Chiesa, F. (2020).** Fate of *Listeria monocytogenes* in the presence of resident cheese microbiota on common packaging materials. *Frontiers in Microbiology*, 11, 830. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00830>
  
- **Dmitrievich, Z. N. (2018).** Curd cheese, method and cheesemaker for its production [Brevet].

- Dominguez, C. M., Oturan, N., Romero, A., Santos, A., & Oturan, M. A. (2018).** Removal of lindane wastes by advanced electrochemical oxidation. *Chemosphere*, 202, 400-409.
- Dračková, M., Navrátilová, P., Hadra, L., Vorlová, L., & Hudcová, L. (2009).** Determination residues of penicillin G and cloxacillin in raw cow milk using fourier transform near infrared spectroscopy. *Acta Veterinaria Brno*, 78(4), 685-690.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources (ANS). (2016).** Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. *EFSA Journal*, 14(3), 4433.
- El-Shennawy, L., Kamel, M. A. E. N., Khalaf, A. H. Y., & Yousef, M. I. (2020).** Dose-dependent reproductive toxicity of sodium benzoate in male rats: Inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Reproductive Toxicology*, 98, 92-98.
- Elsherif, H. M., Elkhoudary, M. M., Abdel Salam, R. A., Hadad, G. M., & El-Gindy, A. (2023).** A review of food additives from definition and types to the method of analysis. *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 7(1), 49–64.
- Falih, M. A., Altemimi, A. B., Alkaisy, Q. H., Awlqadr, F. H., Abedelmaksoud, T. G., Amjadi, S., & Hesarinejad, M. A. (2024).** Enhancing safety and quality in the global cheese industry: A review of innovative preservation techniques. *Heliyon*, 10, e40459. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40459>
- Fankhauser-Noti, A., & Grob, K. (2006).** Migration of plasticizers from PVC gaskets of lids for glass jars into oily foods: Amount of gasket material in food contact, proportion of plasticizer migrating into food and compliance testing by simulation. *Trends in Food Science & Technology*, 17(3), 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.10.013>
- Faried, A. M., Aly, W. A., Ali, A. I., & Abdel-Hafeez, O. A. (2024).** A study on oxytetracycline residue in milk and Kareish cheese with regard to the antimicrobial activity of some essential oils. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 70(183), 37–53. Assiut University.
- Fierens, T., Van Holderbeke, M., Willems, H., De Henauw, S., & Sioen, I. (2013).** Transfer of eight phthalates through the milk chain—A case study. *Environment International*, 51, 1-7.
- Fitzloff, J. F., Portig, J., & Stein, K. (1982).** Lindane metabolism by human and rat liver microsomes. *Xenobiotica*, 12(3), 197-202.
- Fisson, C. (2023).** La contamination chimique des sédiments de l'estuaire de la Seine : État des lieux et enjeux de gestion. GIP Seine-Aval, Rouen.

- **Fox, P. F., Lucey, J. A., & Cogan, T. M. (1990).** Glycolysis and related reactions during cheese manufacture and ripening. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 29(4), 237–253. <https://doi.org/10.1080/10408399009527526>
- **Franchino, C., Vita, V., Iammarino, M., & De Pace, R. (2024).** Monitoring of animal feed contamination by mycotoxins: Results of five years of official control by an accredited Italian laboratory. *Microorganisms*, 12(1), 173
- **Frederiksen, H., Skakkebaek, N. E., & Andersson, A. M. (2007).** Metabolism of phthalates in humans. *Molecular nutrition & food research*, 51(7), 899-911.
- **Freire, C., Koifman, R. J., & Koifman, S. (2015).** Hematological and hepatic alterations in Brazilian population heavily exposed to organochlorine pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78(8), 534-548.
- **Friedman, D. (2021).** Effects of chemical pollution. *Journal of Science and Geosciences*, 9(2), 3. Prime Scholars Library. <https://primescholarslibrary.org/>
- **Fuchs, G., Boll, M., & Heider, J. (2011).** Microbial degradation of aromatic compounds—from one strategy to four. *Nature Reviews Microbiology*, 9(11), 803-816.
- **Garcia, S. N., Osburn, B. I., & Cullor, J. S. (2019).** A one health perspective on dairy production and dairy food safety. *One Health*, 7, 100086. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2019.100086>
- **Garud, A., Pawar, S., Patil, M. S., Kale, S. R., & Patil, S. (2024).** A scientific review of pesticides: Classification, toxicity, health effects, sustainability, and environmental impact. *Cureus*, 16(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.67945>
- **Ghaffar, A., Hussain, R., Abbas, G., Ali, M. H., Saleem, M., Khan, T., ... & Ahmad, H. (2017).** Cumulative Effects of Sodium Arsenate and Diammonium Phosphate on Growth Performance, Hemato-Biochemistry and Protoplasm in Commercial Layer. *Pakistan veterinary journal*, 37(3).
- **Giraldo Gómez, J. (2020).** Transfer of antibiotics from goat's milk to cheese and whey (Doctoral dissertation, Universitat Politècnica de València).
- **Glenn, C., & Feldman, S. R. (2011).** Tetracycline-induced hepatotoxicity. *Dermatology Online Journal*, 17.(12)
- **Gören, A. C., Bilsel, G., Şimşek, A., Bilsel, M., Akçadağ, F., Topal, K., & Özgen, H. (2015).** HPLC and LC–MS/MS methods for determination of sodium benzoate and potassium sorbate in food and beverages: Performances of local accredited laboratories via proficiency



tests in Turkey. Food Chemistry, 175, 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.11.094>

•**Gutiérrez-García, A. K., Flores-Kelly, J. M., Ortiz-Rodríguez, T., Kalixto-Sánchez, M. A., & De León-Rodríguez, A. (2019).** Phthalates affect the in vitro expansion of human hematopoietic stem cell. Cytotechnology, 71, 553-561.

•**Hall, R. C., & Hall, R. C. (1999).** Long-term psychological and neurological complications of lindane poisoning. Psychosomatics, 40, 513-517.

•**Hasan, N. E., & Ismail, A. A. (2007).** MONITORING OF SOME PESTICIDE RESIDUES IN THE KAREISH CHEESE SAMPLES COLLECTED FROM KAFR EL-SHEIKH GOVERNORATE, EGYPT. Journal of Plant Protection and Pathology, 32(11), 9535-9541.

•**Hejazi, L., Mahboubi-Rabbani, M., Mahdavi, V., Alemi, M., Khanniri, E., & Bayanati, M. (2024).** A critical review on sodium benzoate from health effects to analytical methods. Results in Chemistry, 101798.

• **Heitmann, K., & Reichel, M. (2001).** Cheese with characteristics of different natural cheeses [Brevet].

•**Iizuka, T., Yin, P., Zuberi, A., Kujawa, S., Coon, J. S., Björvang, R. D., ... & Bulun, S. E. (2022).** Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate promotes uterine leiomyoma cell survival through tryptophan-kynurenine-AHR pathway activation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 119(47), e2208886119.

•**ilvestroni L., Rossi F., Magnanti M. & Lubrano C, San- tiemma V. & Palleschi S. (1999).** A novel aspeel of lindane testi- cular toxicity: in vitro effects of peritubular myoid cells. Reprod. Toxicol, , 13, 431-441.

•**Ivanova, S., Miteva, D., Odzhakova, T., Solak, A., & Kostadinova, E. (2024).** Effect of the addition of aromatic plants on the quality of brined cow's milk cheese. AgroLife Scientific Journal, 13(2), 107–123. <https://doi.org/10.17930/AGL2024210>

•**Jafarzadeh, S., Salehabadi, A., Mohammadi Nafchi, A., & Jafari, S. M. (2021).** Cheese packaging by edible coatings and biodegradable nanocomposites: Improvement in shelf life, physicochemical and sensory properties. Trends in Food Science & Technology, 116(2), 218–232. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.07.021>

- Jaiswal, S., Singh, D. K., & Shukla, P. (2022). Lindane bioremediation by *Paenibacillus dendritiformis* SJPS-4 , its metaboic pathway analysis and functional gene annotation . *Environmental Technology & Innovation*, 27, 102433.
- Jia, Q., Liao, G. Q., Chen, L., Qian, Y. Z., Yan, X., & Qiu, J. (2024). Pesticide residues in animal derived food: Current state and perspectives. *Food Chemistry*, 438, 137974
- Jaroszewski, J., Mamun, N., & Czaja, K. (2023). Bidirectional interaction between tetracyclines and gut microbiome. *Antibiotics*, 12(9), 1438.
- Ji, G., Xu, C., Sun, H., Liu, Q., Hu, H., Gu, A., & Jiang, Z. Y. (2016). Organochloride pesticides induced hepatic ABCG5/G8 expression and lipogenesis in Chinese patients with gallstone disease. *Oncotarget*, 7(23), 33689.
- Kumar, V., Kumar, R., Singh, J., & Kumar, P. (Eds.). (2019). Contaminants in agriculture and environment: Health risks and remediation (Vol. 1). AGRO ENVIRON MEDIA.
- Khalifa, H. O., Shikoray, L., Mohamed, M. Y. I., Habib, I., & Matsumoto, T. (2024). Veterinary Drug Residues in the Food Chain as an Emerging Public Health Threat: Sources, Analytical Methods, Health Impacts, and Preventive Measures. *Foods*, 13(11), 1629
- Khoshnoud, M. J., Siavashpour, A., Bakhshizadeh, M., & Rashedinia, M. (2018). Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32(2), e22022.
- Kim, H. G., Lim, Y. S., Hwang, S., Kim, H. Y., Moon, Y., Song, Y. J., ... & Yoon, S. (2022). Di-(2-ethylhexyl) phthalate triggers proliferation, Migration, Stemness, and epithelial–mesenchymal transition in human endometrial and endometriotic epithelial cells via the transforming growth Factor- $\beta$ /Smad signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3938.
- Kim, S. H., & Park, M. J. (2014). Phthalate exposure and childhood obesity. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 19(2), 69.
- KORKMAZ, S. D., Küplülü, Ö. Z. L. E. M., ARAL, G. İ., & ŞEKER, M. E. (2023). Migration Of Phthalates From Plastic Packages Into Dairy Products. Volume: 29 Issue: 5 (September-October), 445.
- Krivohlavek, A., Palac Bešlić, I., Jurak, G., Gavran, M., Mandić Andačić, I., Ivešić, M., Šikić, S., Vitale, K., Štefančić, M., Žuntar, I., et al. (2024). Heavy metals and pesticide

residues in small farm cheese production in Croatia—Challenge between quality and quantity. *Sustainability*, 16(4), 1356. <https://doi.org/10.3390/su16041356>

•**Kukhtyn, M. D., Arutiunian, D., Pokotylo, O., Kravcheniuk, K., Salata, V. Z., Horiuk, Y., Karpyk, H., & Dalievska, D. (2024).** Microbiological characteristics of hard cheese with flax seeds. National Technical University; Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies.

•**Kumar Malesu, V. (2025).** Cheese and milk in Italy show alarming levels of microplastic contamination. News-Medical. Retrieved August 23, 2025, from <https://www.news-medical.net/news/20250713/Cheese-and-milk-in-Italy-show-alarming-levels-of-microplastic-contamination.aspx>

•**Ladino-Orjuela, G., Gomes, E., da Silva, R., Salt, C., & Parsons, J. R. (2016).** Metabolic pathways for degradation of aromatic hydrocarbons by bacteria. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* Volume 237, 105-121.

•**Lebelo, K., Malebo, N., Mochane, M. J., & Masinde, M. (2021).** Chemical contamination pathways and the food safety implications along the various stages of food production: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 5795. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115795>

•**Lebelo, K., Malebo, N., Mochane, M. J., & Masinde, M. (2023).** Chemical contamination pathways and the food safety implications along the various stages of food production: A review. *Food Control*, 150, 110040. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.110040>

•**Lee, J. D., Lee, J., Vang, J., & Pan, X. (2024).** Sodium benzoate induces fat accumulation and reduces lifespan via the SKN-1/Nrf2 signaling pathway: Evidence from the *Caenorhabditis elegans* model. *Nutrients*, 16(21), 3753. <https://doi.org/10.3390/nu16213753>

•**Lennerz, B. S., Vafai, S. B., Delaney, N. F., Clish, C. B., Deik, A. A., Pierce, K. A., ... & Mootha, V. K. (2015).** Effects of sodium benzoate, a widely used food preservative, on glucose homeostasis and metabolic profiles in humans. *Molecular genetics and metabolism*, 114(1), 73-79. serum glycine with a high oral dose of sodium benzoate

•**Linke, B. G., Casagrande, T. A., & Cardoso, L. A. (2018).** Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*, 17(10), 306-310.

•**Lima, R. C., de Carvalho, A. P. A., Vieira, C. P., Moreira, R. V., & Conte-Junior, C. A. (2021).** Green and healthier alternatives to chemical additives as cheese preservative: Natural

antimicrobials in active nanopackaging/coatings. *Polymers*, 13(16), 2675. <https://doi.org/10.3390/polym13162675>

- Li, M., Gehring, R., Tell, L., Baynes, R., Huang, Q., & Riviere, J. E. (2014).** Interspecies mixed-effect pharmacokinetic modeling of penicillin G in cattle and swine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(8), 4495-4503.
  
- Liotta, L., Litrenta, F., Lo Turco, V., Potortì, A. G., Lopreiato, V., Nava, V., ... & Di Bella, G. (2022).** Evaluation of chemical contaminants in conventional and unconventional ragusana provola cheese. *Foods*, 11(23), 3817.
  
- Ilić, M., Žerađanin, A., Došen, O., Milić, J., Avdalović, J., Dević, G., & Šolević-Knudsen, T. (2025).** Ability of bacteria isolated from oil-contaminated soil to utilize lindane under aerobic and anaerobic conditions. [Conference presentation], University of Belgrade, Institute of Chemistry, Technology and Metallurgy – National Institute of the Republic of Serbia, Belgrade.
  
- Lobel, L., & Goff, P. (2012).** *Cheese For Dummies*. Mississauga, ON : John Wiley & Sons Canada, Ltd.
  
- Lotfy, M. F., Aita, O. A., Hassan, E. A., & Elsayeda, A. A. (2023).** Microbiological and chemical quality assessment of soft white cheese produced by large Egyptian dairy plants. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66(2), 449–457. <http://ejchem.journals.ekb.eg/>
  
- Li, W., Chen, J., Bie, Q., Chen, X., Huang, Y., Zhang, K., & Qian, S. (2024).** Exploring organophosphate ester contamination and distribution in food: A meta-analysis. *Food Chemistry*, 456, 140035.
  
- Mariana, M., & Cairrao, E. (2023).** The relationship between phthalates and diabetes: A review. *Metabolites*, 13(6), 746.
  
- Marsh, K., & Bugusu, B. (2007).** Food packaging—Roles, materials, and environmental issues. *Journal of Food Science*, 72(3), R39–R55. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00301.x>
  
- Mesfin, Y. M., Mitiku, B. A., & Admasu, H. T. (2024).** Veterinary drug residues in food products of animal origin and their public health consequences: A review. *Veterinary Medicine and Science*, 10(e70049). <https://doi.org/10.1002/vms3.70049>
  
- Michalova, E., & Schlegelova, J. (2004).** Tetracyclines in veterinary medicine and bacterial resistance to them. *Veterinární medicína*, 49(3), 79-100.

- Mikula, P., Svobodová, Z., & Smutná, M. (2005).** Phthalates: toxicology and food safety-a review. *Czech journal of food sciences*, 23(6), 217.
- Miller, C. S., & McGarity, G. J. (2009).** Tetracycline-induced renal failure after dental treatment. *The Journal of the American Dental Association*, 140(1), 56-60.
- Morshdy, A. E. M. A., Hafez, A. E. S., Fouda, O. O., & Darwish, W. S. (2024).** Food additives from classification to their use in the food industry: A review. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 14(3), 542–546.
- Muncke, J. (2021).** Tackling the toxics in plastics packaging. *PLoS Biology*, 19(3), e3000961. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000961>
- Muter, M. S. (2020).** Chemical pollution: Introduction (Lectures 9–10). [Unpublished lecture notes].
- Nájera, A. I., Nieto, S., Barron, L. J. R., & Albisu, M. (2021).** A review of the preservation of hard and semi-hard cheeses: Quality and safety. *International journal of environmental research and public health*, 18(18), 9789.
- Nakitanda, A. O., Odsbu, I., Cesta, C. E., Pazzagli, L., & Pasternak, B. (2024).** First trimester tetracycline exposure and risk of major congenital malformations. *JAMA Network Open*, 7(11), e2445055-e2445055.
- National Research Council. (1982).** An assessment of the health risks of seven pesticides used for termite control.
- Nayak, P., & Solanki, H. (2021).** Pesticides and Indian agriculture: A review. *International Journal of Research - GRANTHAALAYAH*, 9(5), 250–263. <https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v9.i5.2021.3930>
- Nelson, M. L., & Levy, S. B. (2011).** The history of the tetracyclines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1241(1), 17–32. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x>
- Nolan, K., Kamrath, J., & Levitt, J. (2012).** Lindane toxicity: a comprehensive review of the medical literature. *Pediatricdermatology*, 29(2), 141-146.
- Onyeaka, H., Ghosh, S., Obileke, K., Miri, T., Odeyemi, O. A., Nwaiwu, O., & Tamasiga, P. (2024)** Preventing chemical contaminants in food: Challenges and prospects for safe and sustainable food production. *Food Control*, 155, 11004

- Pagès, N., Sauviat, MP, Bouvet, S., & Goudey-Perrière, F. (2002).** Lindane toxicity on reproduction. *Journal of the Society of Biology* , 196 (4), 325-338 .
  
- Pandey, R. M., & Upadhyay, S. K. (2012).** Food Additive. In Y. El-Samragy (Ed.), *Food Additive* . InTech. <https://www.intechopen.com/books/food-additive/food-additive>
  
- Parmar, J. K., Chaubey, K. K., Gupta, V., & Bharath, M. N. (2021).** Assessment of various veterinary drug residues in animal originated food products. *Veterinary World*, 14(6), 1650–1664. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1650-1664>
  
- Poisson, E., Fisson, C., Amiard-Triquet, C., Burgeot, T., Couteau, J., Dur, G., Durand, F., Forget-Leray, J., Letendre, J., Souissi, S., & Xuereb, B. (2011).** Effets de la contamination chimique : des organismes en danger ?
  
- Popović-Vranješ, A., Paskas, S., Jevtic, M., Kasalica, A., Belić, B., & Popović, M. (2018).** Nutritional and energetic value of hard cheese. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 34(2), 217–227. National Library of Serbia.
  
- Quintanilla, P., Beltrán, M. C., Peris, B., Rodríguez, M., & Molina, M. P. (2018).** Antibiotic residues in milk and cheeses after the off-label use of macrolides in dairy goats. *Small Ruminant Research*, 167, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2018.08.008>
  
- Raffa, C. M., & Chiampo, F. (2021).** Bioremediation of agricultural soils polluted with pesticides: A review. *Bioengineering*, 8(7), 92. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8070092>
  
- Rather, I. A., Koh, W. Y., Paek, W. K., & Lim, J. (2017).** The sources of chemical contaminants in food and their health implications. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 830. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00830>
  
- Rana, M. S., Lee, S. Y., Kang, H. J., & Hur, S. J. (2019).** Reducing veterinary drug residues in animal products: A review. *Food Science of Animal Resources*, 39(5), 687–703. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2019.e65>
  
- Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., Srivastav, A. L., & Kaushal, J. (2020).** An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>
  
- Rather, I. A., Koh, W. Y., Paek, W. K., & Lim, J. (2017).** The sources of chemical - contaminants in food and their health implications. *Frontiers in pharmacology*, 8, 830
  
- Ritota, M., & Manzi, P. (2020).** Natural preservatives from plants in cheese making. *Animals*, 10(4), 749. <https://doi.org/10.3390/ani10040749>

- Rogez, J.-B. (2023).** Les pesticides en agriculture : comprendre les enjeux. Fondation FARM. <https://www.fondation-farm.org>
- Rodríguez Bernaldo de Quirós, A., Lestido Cardama, A., Sendón, R., & García Ibarra, V. (2019).** Food contamination by packaging: Migration of chemicals from food contact materials. Walter de Gruyter GmbH.
- Saeed, H., Padmesh, S., Singh, A., Nandy, A., Singh, S. P., & Deshwal, R. K. (2024).** Impact of veterinary pharmaceuticals on environment and their mitigation through microbial bioremediation. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1396116
- **Sánchez, A. R., Rogers, R. S. 3rd, & Sheridan, P. J. (2004).** Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *International Journal of Dermatology*, 43(10), 709–715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x>
- Santamarina-García, G., Amores, G., Gandarias, N., Hernández, I., & Virto, M. (2024).** Cross-sectional, commercial testing, and chromatographic study of the occurrence of antibiotic residues throughout an artisanal raw milk cheese production chain. *Food Chemistry*, 442, 138445.
- Saraswat, R., & Saraswat, D. (2019).** Adverse effects of chemicals used in food packaging materials on human health. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)*, 6(6), 511. Retrieved from [www.jetir.org](http://www.jetir.org)
- Sauviat, MP, & Pages, N. (2002).** Cardiotoxicity of lindane, a  $\gamma$ -isomer of hexachlorocyclohexane. *Journal of the Biological Society*, 196 (4), 339-348 .
- Savoca, D., Barreca, S., Lo Coco, R., Punginelli, D., Orecchio, S., & Maccotta, A. (2023).** Environmental aspect concerning phthalates contamination: analytical approaches and assessment of biomonitoring in the aquatic environment. *Environments*, 10(6), 99
- Schopf, M. F., Pierezan, M. D., Rocha, R., Pimentel, T. C., Esmerino, E. A., Marsico, E. T., Lindner, J. D. D., da Cruz, A. G., & Verruck, S. (2022).** Pesticide residues in milk and dairy products: An overview of processing degradation and trends in mitigating approaches. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(33), 12610–12624. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2103642>
- **Shirinkin, A. I., Krjuchkova, I. B., Poroshkina, A. N., Zakharova, O. M., & Ivanova, T. V. (2016).** Curd and method for production thereof, curd cheese and preparation method thereof [Patent].
- Shutter, M. C., & Akhondi, H. (2023).** Tetracycline. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/>



- Sicińska, P., Kik, K., & Bukowska, B. (2020).** Human erythrocytes exposed to phthalates and their metabolites alter antioxidant enzyme activity and hemoglobin oxidation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4480.
  
- Silva, F. R. N., Pereira, A. D., Baptista, D. P., Pereira, M. U., Spisso, B. F., Gigante, M. L., Braga, P. A. C., Reyes, F. G. R., & Ariseto-Bragotto, A. P. (2020).** Monensin residues in the production of Minas Frescal cheese: Stability, effects on fermentation, fate and physicochemical characteristics of the cheese. *Food Research International*, 137, 109440. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109440>
  
- Singh, L. K., Pandey, R., Siddiqi, N. J., & Sharma, B. (2025).** Molecular mechanisms of phthalate-induced hepatic injury and amelioration by plant-based principles. *Toxics*, 13(1), 32.
  
- Soni, S., Anvil, J. W., Kurian, C., Chakraborty, P., & Paari, K. A. (2024).** Food additives and contaminants in infant foods: A critical review of their health risk, trends and recent developments. *Food Production, Processing and Nutrition*, 6(63). <https://doi.org/10.1186/s43014-024-00238-4>
  
- Soto A.M., Sonnenschein C., Chung K.L., Fernandez M.F., Olea N. & Serrano F.O. (1995).** The E-screen assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspective.*, 103, suppl. 7. 113-122
  
- Sun, G., Du, Y., Yin, J., Jiang, Y., Zhang, D., Jiang, B., ... & Hu, J. (2019).** Response of microbial communities to different organochlorine pesticides (OCPs) contamination levels in contaminated soils. *Chemosphere*, 215, 461-469.
  
- Suvarna, V., Nair, A., Mallya, R., Khan, T., & Omri, A. (2022).** Antimicrobial nanomaterials for food packaging. *Antibiotics*, 11(6), 729. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060729>
  
- Tawfek, N., Amin, H., Abdalla, A., & Fargali, S. (2015).** Adverse effects of some food additives in adult male albino rats. *Current Science International*, 4(4), 525-537.
  
- T Kadim, I. (2016).** Chemical Contaminates of Meat and Meat Products which Threaten Human Health
  
- Tsai, C. F., Hsieh, T. H., Lee, J. N., Hsu, C. Y., Wang, Y. C., Lai, F. J., ... & Kuo, P. L. (2014).** Benzyl butyl phthalate induces migration, invasion, and angiogenesis of Huh7 hepatocellular carcinoma cells through nongenomic AhR/G-protein signaling. *BMC cancer*, 14, 1-13.



- Tudi, M., Li, H., Li, H., Wang, L., Lyu, J., Yang, L., Tong, S., Yu, Q. J., Ruan, H. D., Atabila, A., & et al. (2022). Exposure routes and health risks associated with pesticide application. *Toxics*, 10(6), 335. <https://doi.org/10.3390/toxics10060335>
  
- Ukwo, S. P., Udo, I. I., & Ndaeyo, N. (2022). Food Additives: Overview of Related Safety Concerns. *Food Science and Nutrition Research*, 5(1), 1–10.
  
- Vega, M., Romano, D., & Uotila, E. (2016). Lindane (persistent organic pollutant) in the EU.
  
- Verdier, E. (2019). Contaminants dans les aliments: Panorama des modes de contamination et des risques. Point pour la pratique du diététicien nutritionniste. Elsevier. Retrieved from <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>
  
- Vigneron, J., & De Martrin, P. (2004). Curd based on fermented vegetable milk and process for the preparation of the curd [Patent].  
Valencia, G. A. (Ed.). (2022, December). Natural Additives in Foods. In Chapter in Book (DOI: 10.1007/978-3-031-17346-2\_4).
  
- Vyletělová-Klimešová, M., Hanuš, O., Horáček, J., Vorlová, L., Němečková, I., Nejeschlebová, L., & Kopecký, J. (2014). Characteristic and quality and food safety of regional cheese produced from mixed milk. *Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis*, 62(5), 1171–1182.
  
- Walczak-Nowicka, L. J., & Herbet, M. (2022). Sodium benzoate—Harmfulness and potential use in therapies for disorders related to the nervous system: A review. *Nutrients*, 14(7), 1497.
  
- Wandeka, C. M., Kiggundu, N., & Mutumba, R. (2022). Plastic packaging: A study on plastic imports in Uganda. *International Journal of Scientific Advances*, 3(1), Jan–Feb. <https://doi.org/10.51542/ijscia.v3i1.2>
  
- Wang, J., Euring, M., Ostendorf, K., & Zhang, K. (2021). Biobased materials for food packaging. *Journal of Bioresources and Bioproducts*, 6(4), 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.jobab.2021.11.004>
  
- Wang, Y., & Qian, H. (2021). Phthalates and their impacts on human health. In *Healthcare* (Vol. 9, No. 5, p. 603). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
  
- Wang, Y. X., Zhou, B., Chen, Y. J., Liu, C., Huang, L. L., Liao, J. Q., ... & Pan, A. (2018). Thyroid function, phthalate exposure and semen quality: Exploring associations and mediation effects in reproductive-aged men. *Environment international*, 116, 278-285.

- Warner, A. J., Hathaway-Schrader, J. D., Lubker, R., Davies, C., & Novince, C. M. (2022). Tetracyclines and bone: Unclear actions with potentially lasting effects. *Bone*, 159, 116377.
- Wohner, B., Schwarzingner, N., Gürlich, U., Heinrich, V., & Tacker, M. (2019). Technical emptiability of dairy product packaging and its environmental implications in Austria. *PeerJ*, 7, e7578. <https://doi.org/10.7717/peerj.7578>
- World Health Organization (WHO), & Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2011). Safety evaluation of certain food additives (WHO Food Additives Series, No. 63; FAO JECFA Monographs 8). Geneva: World Health Organization; Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- World Health Organization. (1990). Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Thirty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (WHO Technical Report Series, No. 799). World Health Organization.
- Wu, L., Zhang, C., Long, Y., Chen, Q., Zhang, W., & Liu, G. (2021). Food additives: From functions to analytical methods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1929823>
- Wu, W., Zhou, F., Wang, Y., Ning, Y., Yang, J. Y., & Zhou, Y. K. (2017). Exposure to phthalates in children aged 5–7 years: Associations with thyroid function and insulin-like growth factors. *Science of the total environment*, 579, 950-956
- Wu, Y.-M., Hu, C.-Y., Wang, L., Cheng, J., Wang, Z.-W., & Zhu, Y. (2010). Migration of contaminants from packaging materials into dairy products. *SciRes*. ISBN: 978-1-935068-36-5.
- Xiao, N., Ruan, S., Mo, Q., Zhao, M., & Feng, F. (2023). The Effect of Sodium Benzoate on Host Health: Insight into Physiological Indexes and Gut Microbiota. *Foods*, 12(22), 4081.
- Xiao, N., Ruan, S., Mo, Q., Zhao, M., Liu, T., & Feng, F. (2024). Effects of potassium sorbate on systemic inflammation and gut microbiota in normal mice: A comparison of continuous intake and washout period. *Food and Chemical Toxicology*, 184, 114443.
- Xia, Y., Lan, Y., Xu, Y., Liu, F., Chen, X., Luo, J., Xu, H., & Liu, Y. (2025). Effects of microplastics and tetracycline induced intestinal damage, intestinal microbiota dysbiosis, and antibiotic resistome: Metagenomic analysis in young mice. *Environment International*, 199, 109512. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.109512>
- Xu, R., Kiarie, E. G., Yiannikouris, A., Sun, L., & Karrow, N. A. (2022). Nutritional impact of mycotoxins in food animal production and strategies for mitigation. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 13(1), 69

- Yadav, A., Kumar, A., Das, M., & Tripathi, A. (2016).** Sodium benzoate, a food preservative, affects the functional and activation status of splenocytes at non cytotoxic dose. *Food and Chemical Toxicology*, 88, 40-47.
- Yadav, M., Lomash, A., Kapoor, S., Pandey, R., & Chauhan, N. S. (2021).** Mapping of the benzoate metabolism by human gut microbiome indicates food-derived metagenome evolution. *Scientific reports*, 11(1), 5561.
- Yee, J.-J., Brandsma, R. L., Bell, L. I., Malone, M., & Milani, F. (2005).** Curds for processed and imitation cheese, cheese products produced therefrom, novel intermediate products and methods of making same [Brevet].
- Zahir, A., Ge, Z., & Khan, I. A. (2025).** Public health risks associated with food process contaminants – A review. *Journal of Food Protection*, 88(2), 100426. <https://doi.org/10.1016/j.jfp.2024.100426>
- Zaidi, S. (2022).** Application of nanotechnology in different aspects of the food industry. *Discover Food*, 2, Article 13. <https://doi.org/10.1007/s44187-022-00013-9>
- Ziarno, M., & Lenart, A. (2016).** Traditional Polish curd cheeses. In A. W. Johnson (Ed.), *Fermented Foods of Eastern Europe: A Cultural and Nutritional Perspective* (pp. 3–12). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7671-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7671-0_1)
- Zhang, F., Zhen, H., Cheng, H., Hu, F., Jia, Y., Huang, B., & Jiang, M. (2022).** Di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure induces liver injury by promoting ferroptosis via downregulation of GPX4 in pregnant mice. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 1014243.
- Zhang, W., Lin, Z., Pang, S., Bhatt, P., & Chen, S. (2020).** Insights into the biodegradation of lindane (γ-hexachlorocyclohexane) using a microbial system. *Frontiers in Microbiology*, 11, 522.
- Zhou, W., Li, M., & Achal, V. (2024).** A comprehensive review on environmental and human health impacts of chemical pesticide usage. *Environmental and Climate Technologies*, 100410. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2024.100410>
- Zhurabekova, G., Balmagambetova, A., Bianchi, S., Belli, M., Bekmukhambetov, Y., & Macchiarelli, G. (2018).** THE TOXICITY OF LINDANE IN THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: A REVIEW ON THE ARAL SEA. *Euromediterranean Biomedical Journal*, 13.
- Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ. (2014).**Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect.*;122(3):235-41. doi: 10.1289/ehp.1306681.
- Zucchini-Pascal, N., de Sousa, G., & Rahmani, R. (2009).** Lindane and cell death: at the crossroads between apoptosis, necrosis and autophagy. *Toxicology*, 256(1-2), 32-41.

•**Zulfiqar, A., Riaz, H., Muhammad, R., Tariq, I., Sabir, S. M., Ali, S. W., ... & Muhammad, N. (2018).** Toxicological evaluation of sodium benzoate on hematological and serological parameters of wistar rats. *International journal of agriculture and biology*, 20(11), 2417-2422.

---

## **ANNEXE**

---

**Tableau 01 : Additifs colorants à éviter(Pandey et Upadhyay ,2012)**

| Couleur                                                           | Statut mondial                                                                                                                        | Présence                                                                          | Effets négatifs possibles                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Érythrosine<br>(Erythrosine )<br>FD&C Rouge n°3                   | Interdit dans les cosmétiques et les médicaments externes, mais autorisé dans les aliments et les médicaments ingérés aux États-Unis. | Cocktails de fruits, salades en conserve, confiseries, produits laitiers, snacks. | Cancer                                                                                                                              |
| Tartrazine<br>(Tartrazine) (E102 )<br>FD&C Jaune n°5              | Interdite en Norvège et en Autriche.                                                                                                  | Glace, boissons gazeuses, bâtonnets de poisson.                                   | Hyperactivité, asthme, éruptions cutanées, migraines.                                                                               |
| Jaune de quinoléine<br>(Quinoline Yellow )<br>(E104 )             | Interdite en Australie, Japon, Norvège et États-Unis. Limité à des niveaux X maximums au Royaume-Uni.                                 | Boissons gazeuses, glaces, bonbons, cosmétiques, médicaments.                     | Asthme, éruptions cutanées, hyperactivité. Suspecté cancérigène (vessie et foie) et altération de la reproduction chez les animaux. |
| Jaune (Suns et Yellow orangé )<br>(E110 ) Jaune FCF /Jaune orangé | Interdite en Norvège, Suède et Finlande. Limité à des niveaux X maximums au Royaume-Uni.                                              | Confiseries, snacks, glaces, yaourts, boissons                                    | Allergies, asthme, dommages à l'ADN, augmentation des tumeurs chez les animaux, retard de croissance et perte de poids sévère.      |
| Carmosine<br>(Carmoisine )<br>(E122)                              | Interdit au Canada, Japon, Norvège, Autriche, Suède et États-Unis. Limité à des niveaux X maximums au Royaume-Uni.                    | Yaourts, confiseries.                                                             | Dommages à l'ADN et tumeurs chez les animaux.                                                                                       |

Tableau 01: (Suite)

| Couleur                                         | Statut mondial                                                                                                             | Présence                                                                         | Effets négatifs possibles                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rougeallura (Allura Red) (E129) FD&C Rouge n°40 | Interdit au Danemark, Belgique, France, Allemagne, Suisse, Suède, Autriche et Norvège.                                     | Boissons gazeuses, chewing-gum, snacks, sauces, conserves, soupes, vins, cidres. | Peut aggraver ou déclencher l'asthme, la rhinite (rhume des foies) ou l'urticaire.                                                                      |
| Ponceau 4R (E124) (Cochinéo synthétique)        | Interdit aux États-Unis, Canada, Norvège, Suède et Japon. Limité à des niveaux maximaux au Royaume-Uni.                    | Boissons gazeuses, glaces, confiseries, desserts.                                | Dommages à l'ADN et tumeurs chez les animaux, réactions allergiques possibles chez les asthmatiques.                                                    |
| Amarante (Amaranth) (E123)                      | Interdit aux États-Unis.                                                                                                   | Boissons alcoolisées, œufs de poisson.                                           | Peut aggraver ou déclencher l'asthme, les allergies ou l'urticaire.                                                                                     |
| Indigo carmin (Indigo Carmine) (E132)           | Interdit aux États-Unis, Japon, Australie et Norvège. Limité à des niveaux maximaux au Royaume-Uni.                        | Glaces, confiseries, produits de boulangerie, biscuits.                          | Nausées, vomissements, éruptions cutanées, tumeurs cérébrales, dommages à l'ADN et tumeurs chez les animaux.                                            |
| Bleu brillant (Brilliant Blue) (E133)           | Interdit en Autriche, Belgique, France, Norvège, Suède, Suisse et Allemagne. Limité à des niveaux maximaux au Royaume-Uni. | Produits laitiers, confiseries, boissons                                         | Hyperactivité, éruptions cutanées. Classé comme cancérigène humain par l'EPA américaine. Provoque des dommages à l'ADN et des tumeurs chez les animaux. |