

Toxicologie alimentaire

Dr. EL HACHEMI SASSI

Notions de toxicologie

1. Historiques

La toxicologie provient du terme grec «toxikon» qui signifie «arc». Certains croient que le nom provient de «taxus», l'arbre qui servait à la fois à la confection des flèches et dont on extrayait des baies toxiques. L'utilisation de flèches empoisonnées représente probablement une des premières applications intentionnelle d'une substance toxique. Bien que les effets de certains poisons aient été connus par des Grecs et des Romains et que leur emploi à des fins criminelles. Pline l'ancien (23-79 AC) est celui qui avait décrit la première utilisation du masque protecteur devant la bouche. Gallien (IIème siècle) fait aussi référence aux risques associés à divers professions. Paracelse (1493-1541), parlait de l'atteinte pulmonaire et décrivait aussi l'empoisonnement au mercure dans les activités minières. On doit la première description des risques associés à différentes professions. Bernardino Ramazini (1633-1714) dans son livre (maladies des travailleurs) et qui est considéré par la suite comme le fondateur de la médecine du travail. L'étude scientifique des substances toxiques ne débuta cependant XXIème siècle. En 1814, Orfila publia le premier traité des poisons. Mais, ce n'est qu'au cours de ces dernières décennies, grâce aux développements de la biochimie et de la physiologie que la toxicologie est vraiment fondée. Paracelse (1493-1541) le père de la toxicologie était le premier représentant de la pensée scientifique. Il développa le paradigme valable en allopathie: « seule la dose fait le poison »

2. Définitions

2.1. Toxicologie

C'est ensemble des connaissances concernant les poisons, leurs effets sur l'organisme, les moyens de les déceler et les procédés thérapeutiques destinés à les combattre.

2.2. Toxicologie alimentaire

La toxicologie alimentaire ou science des poisons est l'étude des toxiques ou xénobiotiques et, plus précisément, l'identification et l'évaluation quantitative des conséquences néfastes pour la santé de l'Homme liées à l'exposition à des agents physiques, chimiques ou de toute autre nature. Cela revient à étudier les relations entre les agents pathogènes tels que les virus, les bactéries et les champignons, les parasites, les pesticides, les substances chimiques néfastes, etc. ingérés, inhalés ou absorbés à travers la peau et les effets physiologiques chez l'Homme. Cette action nocive se manifeste par des troubles d'une ou plusieurs fonctions vitales pouvant conduire à la destruction de celle-ci, voir la mort de l'individu.

2.3. Poison

Toute substance qui est susceptible, après introduction dans l'organisme et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, de perturber certaines fonctions vitales, de léser gravement des structures organiques ou d'entraîner la mort.

2.4. Toxique

Produit d'origine animale végétale ou minérale qui provoque l'intoxication, la destruction d'un organisme vivant.

2.5. Xénobiotique

Toute substance étrangère au consommateur qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Ce sont par exemple des polluants, des contaminants et des résidus de produits agrochimiques et vétérinaires.

2.6. Empoisonnement

Troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

2.7. Toxicité

Caractère relatif au toxique, c'est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur un organisme c'est-à-dire un dysfonctionnement à l'échelle moléculaire, cellulaire et organique. C'est la capacité de provoquer des lésions. La toxicité d'un composé chimique étranger à l'organisme (xénobiotique) est une caractéristique biologique qui dépend de la structure atomique ou moléculaire du composé, et donc de son interaction avec la matière vivante. Cette toxicité dépend aussi de la dose de xénobiotique nécessaire pour produire un effet.

2.8. Danger

Soit un agent biologique, chimique ou physique présent dans un aliment, soit l'état de cet aliment qui peut avoir un effet adverse pour la santé. C'est la capacité intrinsèque d'un xénobiotique à causer des effets néfastes pour la santé. C'est le dommage potentiel associé à une substance spécifique dans des conditions d'exposition potentielle.

2.9. Risque

Est la probabilité pour qu'un effet indésirable (dommage) sur la santé survienne à la suite de l'absorption d'une denrée alimentaire présentant un danger.

3. Modes de pénétration des substances toxiques

3.1. Voie digestive (pour toute substance ingérée)

Les toxiques peuvent être ingérés à la suite d'une ingestion accidentelle, de l'absorption de nourriture ou de boissons contaminées, ou par ingestion de particules éliminées par le tractus respiratoire. Ces substances peuvent être d'emblée toxiques ou le devenir en fonction de la quantité qui aura pu pénétrer dans l'organisme. C'est la voie la plus fréquente empruntée par les toxiques. Elle permet leur résorption et parfois contribue à leur biotransformation.

3.1.1. Principaux lieux de résorption

- La bouche

Elle permet la résorption de cyanures, de la nicotine au niveau des muqueuses.

- L'estomac

Il est perméable aux molécules liposolubles, chez les ruminants, la résorption des composés gazeux (NH₃) qui se forme dans le rumen, est intense et rapide.

- L'intestin

C'est le lieu préférentiel de résorption, particulièrement au niveau du duodénum, et chez le cheval au niveau du gros intestin.

3.1.2. Facteurs influençant l'absorption digestive

- les propriétés physico-chimiques des toxiques.
- la quantité de nourriture présente dans le tractus gastro-intestinal (effet de dilution).
- le temps de rétention dans chaque partie du tractus gastro-intestinal (de quelques minutes au niveau buccal à une heure dans l'estomac et plusieurs heures au niveau intestinal).
- l'action de la microflore du tractus gastro-intestinal (environ 1,5 kg), quelque 60 espèces de bactéries différentes pouvant intervenir dans la biotransformation des toxiques.

- L'état nutritif : un régime déficient en calcium, augmente l'absorption intestinale du plomb.

3.2. Voie respiratoire

Les poumons sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air, les alvéoles et le sang, ils sont le siège de la respiration qui permet l'absorption et l'élimination des gaz.

Cette voie permet la résorption :

- Soit de toxiques gazeux ou volatils tels HCN, CO, CO₂
- Soit de toxiques présents dans l'air à l'état d'aérosols ou de fins brouillards, tels les pesticides organophosphorés (c'est une modalité d'utilisation fréquente). Dès que la taille des particules augmente (diamètre supérieur à 10 μ) le produit atteint plus difficilement les alvéoles pulmonaires et sa résorption diminue.

La toxicité propre de la molécule résorbée est parfois accrue par l'apparition de spasmes réflexes ou d'œdème pulmonaire ou laryngé. L'inhalation répétée de silice ou d'amiante fait apparaître des lésions de fibrose broncho-pulmonaire et même des tumeurs des séreuses (mésothéliome).

a) Gaz et vapeurs. La solubilité dans le sang détermine en grande partie la quantité absorbée des gaz et des vapeurs. On peut également citer le débit sanguin aux poumons et la ventilation pulmonaire.

Les **substances très hydrosolubles** (p.ex., acétone, SO₂) se dissolvent dans le liquide qui recouvre les parois de l'arbre trachéo-bronchique et peuvent être absorbées avant d'atteindre la région alvéolaire soit, par diffusion passive ou à travers les pores de la membrane cellulaire.

Les **substances très liposolubles** (p.ex., plusieurs solvants organiques) traversent au niveau alvéolaire et se dissolvent dans le sang plus ou moins facilement (en fonction du coefficient de partage sang:air):

- i) Substances à forts coefficients de partage sang:air. (p.ex., styrène, xylène)
- ii) Substances à faibles coefficients de partage sang:air. (p.ex., méthylchloroforme, cyclohexane)

L'intensité de l'absorption est influencée principalement par

- la ventilation pulmonaire pour ce qui est des substances très solubles
- la perfusion sanguine aux poumons pour ce qui est des substances peu solubles.

b) Aérosols (particules liquides et solides) La déposition des particules solides (p.ex., poussières, fibres, microorganismes) ou liquides (p.ex., acides, huiles) dans les différentes régions anatomiques du système respiratoire dépend principalement des facteurs suivants:

- i) diamètre et formes des particules
- ii) vitesse de l'air
- iii) anatomie de l'arbre respiratoire
- iv) paramètres respiratoires
- v) caractère hydrosoluble
- vi) La dimension des particules en suspension détermine le degré de pénétration ou de déposition dans les voies respiratoires

3.2.1. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs

- La concentration du toxique
- La durée d'exposition
- Sa solubilité dans l'eau et les tissus
- Le débit sanguin

3.2.2. Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières, fumée, pollen, spores)

- Les caractéristiques physiques (diamètre forme)
- Anatomie de l'arbre respiratoire

3.3. Voie cutanée (substances capables de traverser la peau)

La peau est une barrière imperméable qui couvre toute la surface du corps et qui le protège, mais celle-ci peut être traversée par plusieurs toxiques à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs.

1) **Épiderme:** élément composé de plusieurs couches de cellules. Les couches externes composées de cellules mortes (10 µm) forment le "*stratum corneum*" riche en kératine et qui constitue une barrière au passage des substances. Certaines substances peuvent quand même traverser l'épiderme par diffusion passive.

2) **Derme:** recouvert par l'épiderme, le derme est constitué de tissus conjonctifs et de tissus adipeux. On y retrouve également deux protéines, le collagène et l'élastine, qui confèrent à la peau sa résistance et son élasticité. On y retrouve également des capillaires, des glandes (sébacées, sudoripares) des terminaisons nerveuses et des follicules pileux. Le derme est beaucoup

plus vascularisé, ce qui facilite la diffusion d'une substance vers la circulation sanguine. En général les substances liposolubles sont bien absorbées par la peau (p.ex., solvants organiques, certains colorants, insecticides organophosphorés

3.3.1. Facteurs influençant l'absorption cutanée

- Facteurs physico chimiques (pureté, grosseur, solubilité de la molécule absorbée)
- Facteurs individuels : Le degré d'hydratation de la peau, Le pH de la peau, La densité des glandes sébacées, L'intégrité surtout, de la couche superficielle de l'épiderme (stratum cornéum). Certaines substances traversent la peau même saine.
- Il est essentiel de prendre en considération les différences de perméabilité interspèces : si les épidermes des animaux sont tous imperméables à l'eau, leur perméabilité aux substances lipophiles est variable selon les <espèces.
- Facteurs anatomiques (endroit du corps mis en contact avec le toxique).

4. Facteurs influençant l'effet toxique

4.1. La toxicité

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité, certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, par exemple le sel de table, tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités, notamment les dioxines. On peut en partie expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances. Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme.

De plus, les caractéristiques physico-chimiques, par exemple la grosseur des poussières, la volatilité et la solubilité dans l'eau, interviennent également dans la réponse toxique. Ainsi, la connaissance des caractéristiques physico-chimiques des toxiques proprement dits se révèle importante pour en évaluer la toxicité.

4.2. L'individu

La grande variabilité qui existe entre individus fait qu'ils soient affectés différemment (relation dose réponse).

Deux principales catégories de facteurs contribuent à expliquer la nature et l'intensité des effets toxiques :

Facteurs génétiques : Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.

Facteurs physiopathologiques :

- L'âge : La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les animaux jeunes et âgés.
- Le sexe : Il existe des différences entre les mâles et les femelles, notamment en ce qui concerne le métabolisme des toxiques.
- L'état nutritionnel : La toxicité peut être influencée par la masse de tissus adipeux, la déshydratation.
- L'état de santé : Les animaux en bonne santé sont plus résistants, car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus facilement que ceux qui souffrent de maladies hépatiques ou rénales.
- La gestation : Il se produit des modifications de l'activité métabolique des toxiques au cours de la gestation.

4.3. L'environnement

Certains facteurs environnementaux, c'est-à-dire les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique.

4.4. Les interactions toxicologiques

L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs produits peut entraîner des conséquences imprévues qui peuvent différer de la somme des réponses causées par chacun des composants du mélange.

Il existe différents termes pour décrire les interactions toxicologiques : addition, synergie, potentialisation ou antagonisme.

5. Différentes phases d'action d'une substance toxique (cheminement d'un toxique dans l'organisme)

La connaissance de la métabolisation d'un toxique par l'organisme est une étape incontournable qui permet d'aborder l'évaluation des risques pour la santé des

personnes exposées. Comprendre la toxicologie, c'est notamment comprendre la notion de flux d'entrée et de flux de sortie d'un toxique dans l'organisme

Après sa pénétration dans l'organisme, toute substance toxique se distribue dans différents compartiments de l'organisme. Elle subit de nombreuses transformations métaboliques qui ont lieu surtout au niveau du foie mais aussi au niveau d'autres organes (rein, intestin, peau...) pour aboutir à des dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés. La substance chimique ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles. Elle peut parfois être éliminée sous forme inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré.

Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques illustrés sur la figure 01.

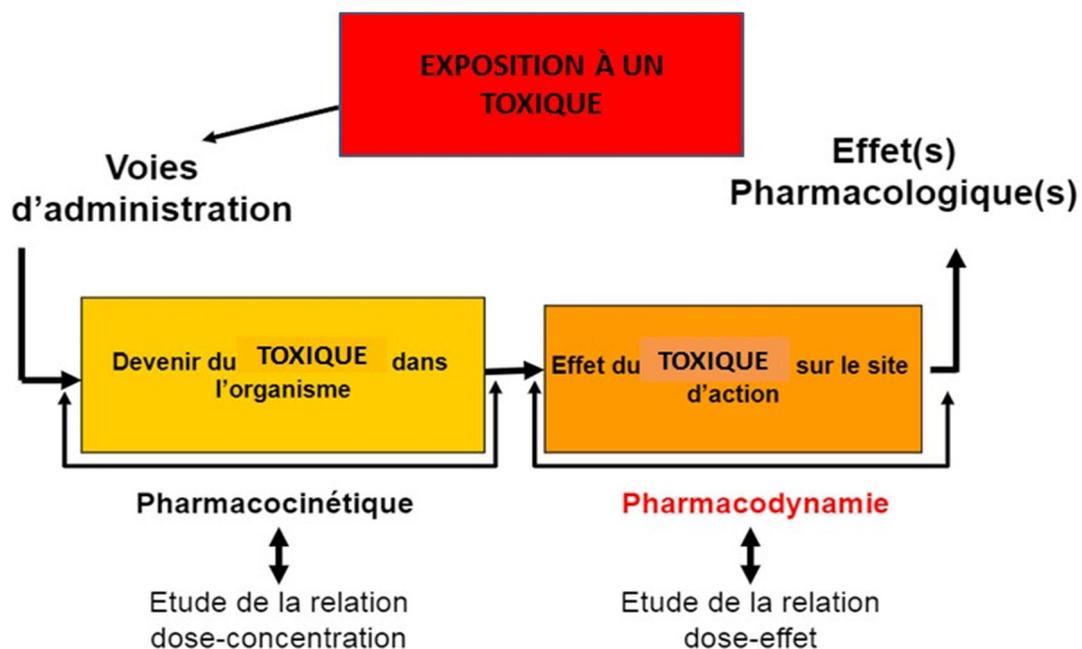


Figure 01 : Exposition à un toxique

5.1. Phases toxicodynamiques

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

Lors du contact avec toute substance étrangère, l'organisme met en jeu plusieurs mécanismes de défense pour la neutraliser l'éliminer :

- En interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation).
- En modifiant la réceptivité des molécules aux substances étrangères lors des affections acquises.
- Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action, peut aussi modifier la réponse toxique.
- La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive

5.2. Phases toxicocinétiques

Les paramètres qui définissent la cinétique de la substance, de son absorption jusqu'à son éventuelle élimination, sont des éléments déterminants de l'apparition d'une toxicité.

La toxicocinétique est l'étude du cheminement de la substance mise en contact avec l'organisme, à partir du point d'entrée (absorption) jusqu'au site où se produiront les effets toxiques, elle correspond à une suite plus ou moins complexe de phénomènes biophysiques et physiologiques : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination représentés sur la figure 2.



Figure 2 : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme

Les processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion impliquent que les substances traversent des membranes biologiques. Or, il existe plusieurs facteurs qui sont susceptibles d'influencer le passage des substances à travers les membranes biologiques

5.2.1. Le passage transmembranaire (mécanismes de transport transmembranaire)

a. Diffusion passive

Mécanisme emprunté par la plupart des xénobiotiques. Le passage se fait dans le sens du gradient de concentration (+ concentré vers le -concentré) qui existe de part et d'autre de la membrane.

Le taux de diffusion dépend du caractère liposoluble et hydrosoluble des substances.

Le pH du milieu de même que le pKa d'une substance déterminent l'importance de la forme non- ionisée de celle-ci.

L'IONISATION

Les substances chimiques en solution existent sous deux formes: ionisées, non-ionisées. Une substance ionisée ne traverse que très difficilement les membranes biologiques. Les proportions respectives des formes ionisées et non-ionisées dépendent du pKa de la substance et du pH du milieu dans laquelle elle se trouve.

b. Filtration.

Le transport des substances hydrosolubles et des petites molécules chargées se fait via des pores ou des canaux aqueux situés dans la membrane cellulaire et est limité aux substances hydrophiles et de faible masse moléculaire. Le taux de filtration est déterminé par le gradient de pression osmotique ou hydrostatique. L'eau de même que des substances très solubles (p. ex., sels, urée, mannitol) dans l'eau traversent les membranes par filtration "passive".

c. Diffusion facilitée.

Tout comme dans la diffusion simple, le transfert se fait dans le sens du gradient de concentration. Cependant, ici la vitesse du transfert est supérieure, i.e., non-proportionnelle au gradient de concentration. Cela est dû à la présence de transporteurs qui facilite le transfert (p. ex., glucose). C'est un processus substrat- spécifique, saturable (cinétique d'ordre 0) mais ne qui nécessite pas un apport d'énergie.

d. Transport actif.

Ce processus permet un transfert contre un gradient de concentration souvent impliqué dans les phénomènes d'excrétion et qui nécessite un apport d'énergie. Processus rapide,

très efficace, substrat spécifique et saturable.

e. Pinocytose / phagocytose.

Ce mécanisme implique en l'invagination de la membrane autour, par exemple, d'une gouttelette ou d'une particule pour former une vacuole qui sera transférée de l'autre côté de la membrane. Plusieurs cellules du système de défense de l'organisme utilisent ce mécanisme pour éliminer des toxines ou des substances

5.2.2. L'Absorption

C'est le processus de pénétration du toxique dans l'organisme, il s'agit d'une étape importante car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, il ne peut causer d'action systémique.

Signification toxicologique de la voie d'entrée

Règle générale, les xénobiotiques exercent leur effets toxiques une fois à l'intérieur de l'organisme. La voie d'entrée représente un facteur déterminant l'intensité et la durée des effets toxiques résultant de l'exposition aux xénobiotiques.

En effet, la voie d'entrée affecte, par exemple, la vitesse à laquelle une substance atteint la circulation systémique (absorption vs élimination), l'importance de la fraction **biodisponible**, de même que les proportions des formes nocive et inactive.

5.2.3. Distribution

La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus grâce au sang, En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres.

Trois éléments revêtent une importance capitale dans la distribution intracellulaire des toxiques: l'eau, les lipides et les protéines, et en particulier leur teneur dans les cellules des divers tissus et organes.

Les toxiques hydrophiles sont distribués plus rapidement dans les fluides et les cellules riches en eau, alors que la distribution des toxiques lipophiles est plus rapide vers les cellules à contenu lipidique élevé (tissus gras).

L'organisme possède des barrières empêchant la pénétration de certains groupes de toxiques, surtout hydrophiles, dans des organes et des tissus :

- la barrière hémato-encéphalique (barrière cérébro-spinale), qui restreint la pénétration de molécules de poids moléculaire élevé et celle de toxiques hydrophiles dans le cerveau et le système nerveux central, cette barrière est constituée d'une couche de cellules endothéliales étroitement soudées que les toxiques lipophiles sont les seuls à pouvoir traverser.
- la barrière placentaire, qui a un effet comparable sur la pénétration des toxiques du sang maternel vers le fœtus.
- la barrière histo-hématologique dans les parois des capillaires, perméable aux molécules de petite taille et de taille intermédiaire ainsi qu'à certaines grosses molécules et aux ions.

PRINCIPAUX DÉTERMINANTS DE LA DISTRIBUTION DES XÉNOBIOTIQUES

- a. Perfusion sanguine des organes:* Certains organes sont très vascularisés (cerveau, reins) alors que d'autres le sont beaucoup moins (graisses, peau). Cependant, une masse totale importante peut avoir une influence plus grande que la perfusion de ces compartiments notamment pour les substances très liposolubles (compartiment adipeux).
- b. Affinité des substances pour les tissus:* les caractéristiques physico-chimiques des substances et la composition chimique tissulaire déterminent cette affinité que l'on décrit souvent par un coefficient de partage tissu/sang.

5.2.4. Biotransformation (Métabolisme)

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer. L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites.

Les toxiques sont transformés par des réactions métaboliques en composés plus polaires, plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminables et moins toxiques (détoxification) mais certains métabolites intermédiaires peuvent être plus toxiques.

C'est le cas par exemple de l'Oxydation de méthanol en acide formique qui est toxique pour le nerf optique et de l'éthylène glycol en acide oxalique qui provoque des lésions rénales.

Les réactions de biotransformation se traduisent par des modifications, via l'action d'enzymes, de la structure chimique d'un xénobiotique. Ces réactions de biotransformation augmentent en général le caractère polaire des xénobiotiques, ce qui les rend plus solubles dans l'eau et donc plus facilement «excrétables» dans

l'urine.

IMPLICATIONS AU PLAN BIOLOGIQUE

Au cours de l'évolution, les organismes vivants se sont dotés de mécanismes visant à favoriser l'élimination des substances étrangères, ce qui constituait en quelque sorte un système de protection. La biotransformation constitue l'un de ces mécanismes.

Conséquences des réactions de biotransformation:

- 1) Les xénobiotiques deviennent plus hydrosolubles ce qui favorise leur excrétion rénale.
- 2) Les xénobiotiques perdent leur activité (pharmacologique, toxique), les métabolites étant généralement moins actifs. Cependant, il existe de nombreux exemples démontrant que des substances deviennent toxiques ou plus toxiques (p.ex. hexane  2,5-hexanedione) après biotransformation.

L'organe le plus impliqué dans les réactions de biotransformation est le foie. D'autres tissus ou organes possèdent également cette capacité: peau, poumon, flore microbienne, placenta... Il existe 2 principaux types de réactions de biotransformation: les réactions de phase I et de phase II.

Les réactions de phase I:

Elles consistent en des modifications de la structure d'une molécule par introduction ou le *démasquage* de groupements polaires.

Trois types de réactions chimiques permettent ce résultat:

Oxydation, réduction, hydrolyse.

LE PHÉNOMÈNE D'INDUCTION ENZYMATIQUE

De nombreux substrats sont capables de causer une augmentation de la quantité de certains enzymes ou de l'activité de certains d'entre eux (p.ex., cytochrome P450). Ce phénomène qui en est un d'adaptation, en quelque sorte, peut se traduire par une accélération de l'élimination par biotransformation de l'inducteur lui-même ou de toute autre substance métabolisée par ce même enzyme. Conséquences cliniques?

Une foule de xénobiotiques ont la capacité d'induire certaines formes de cytochromes P- 450; parmi eux, nous retrouvons :

- des contaminants de l'environnement: dioxines, DDT, HAP, BPC, hydrocarbures halogénés
- la fumée de cigarette (effet dose-dépendant)
- l'éthanol (alcool) qui peut induire son propre métabolisme → tolérance. Quand l'alcool est présent dans le sang, il inhibe la biotransformation d'une foule de produits. À l'inverse, l'ingestion chronique peut accélérer la biotransformation de ces mêmes produits (chez le sujet sobre);
- Diète: contenu de la diète en protéines
- Médicaments (interactions médicamenteuses): p.ex., phénylbutazone, phénytoïne.

Les réactions de phase II

Ces réactions impliquent souvent, mais pas nécessairement, un produit de phase I. Le produit final est généralement inactif et très polaire ce qui favorise encore plus son élimination par passage dans l'urine ou dans la bile (processus de détoxication). Les principales enzymes impliquées dans les réactions de phase II sont: la glucuronyl transférase, la glutathion-S-transférase, la sulfotransférase, l'époxyde hydrolase et l'acétyltransférase.

Ces enzymes catalysent des réactions qui conduisent en une conjugaison du produit initial avec une molécule endogène (acide glucuronique, glutathion, sulfate, acétyl Co-A) pour former un complexe (conjugué) qui est généralement excrété dans l'urine ou dans la bile

5.2.5. Excrétion

Les xénobiotiques inchangés ou biotransformés (métabolites) sont éliminés principalement dans l'urine par les reins, mais également dans la bile. Les substances volatiles (p.ex., solvants organiques) peuvent être excrétées inchangées dans l'air exhalé.

D'autres tissus, organes ou liquides biologiques peuvent aussi être impliqués dans l'excrétion de certaines substances: lait maternel, salive, cheveux, placenta.

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme par différentes voies :

La voie rénale

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

La voie gastro-intestinale

Elle permet l'élimination des molécules non résorbées dans le tube digestif ainsi que celles qui sont excrétées par la salive (alcaloïdes, amphétamines, mercure), le suc gastrique (nicotine) et la bile (l'excrétion biliaire).

Certains xénobiotiques (molécules organiques, métaux) sont éliminés dans l'intestin. En général, le passage des substances du foie vers l'intestin exige une étape de biotransformation de la substance-mère en un métabolite polaire et de haut poids moléculaire. La bile constitue un véhicule important impliqué dans l'excrétion des produits de conjugaison provenant des réactions de phase II. Le transfert des substances du sang vers la bile est un processus actif impliquant trois systèmes de transport, selon que les substances sont des acides ou des bases faibles, ou polaires (non-dissociées).

Ces systèmes de transport peuvent être inhibés par certaines substances (inhibition compétitive), ou encore saturés.

Une fois dans l'intestin, les substances excrétées dans la bile peuvent être:

- ✓ excrétées sous forme inchangée dans les fèces,
- ✓ réabsorbées sous forme inchangée,

biotransformées par des enzymes pour être ensuite (dans certains cas) réabsorbées dans la circulation sanguine.

La voie pulmonaire

Elle permet l'élimination des toxiques gazeux ou volatils tels les hydrocarbures volatils (halogène ou nom), les cyanures, les oxydes du carbone.

Bien que moins importante par rapport aux processus d'excrétion rénale et biliaire, l'excrétion par les poumons peut s'avérer importante notamment pour les gaz et composés volatils. L'élimination se fait généralement par diffusion et est conditionnée dans une large mesure par le coefficient de partition **sang: air**. Les substances peu solubles dans le sang sont excrétées rapidement pendant que celles qui se dissolvent facilement sont excrétées plus lentement et dans une moindre proportion.

La description du devenir des xénobiotiques est facilitée par le recours à des représentations simplifiées du corps humain sous forme de compartiments lesquels correspondent à divers tissus, organes ou liquides biologiques.

Voie mammaire

Elle permet l'élimination de substances liposolubles, tels que les insecticides organophosphorés et les carbamates, les pyréthrénoïdes, ou les métaux lourds.

Manifestation et évaluation de la toxicité

1. Différents types de la toxicité

La toxicité d'une substance est sa capacité à produire des effets nocifs à un organisme vivant selon la dose, la fréquence et la durée d'exposition, temps d'apparition des signes cliniques.

On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité :

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

Tableau 1 : Les différentes formes de toxicité

Forme	Fréquence	Durée
Aiguë	Unique	< 24 Heures
Subaiguë	Répétée	1 ≤ Mois
Subchronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

1.1. Toxicité aiguë

C'est une exposition de courte durée et d'absorption rapide du toxique par voie cutanée, pulmonaire ou buccale d'une dose unique ou multiples ne dépassant pas 24 heures en général les manifestations d'intoxications se développent rapidement, la mort ou la guérison surviennent sans retard.

L'évaluation de toxicité aiguë d'une substance peut être réalisée par plusieurs types d'études :

- Études expérimentales in vivo, qui utilisent des animaux
- Études in vitro, effectuées sur des cultures cellulaires ou tissulaires
- Études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus
- Études théoriques par modélisation (ex : structure/activité).

1.2. Toxicité subaiguë

Elle correspond à l'administration répétée d'un produit, sur une période n'excédant pas

3 mois.

Elle permet d'identifier l'organe ou le système sur lequel le toxique agit préférentiellement.

1.3. Toxicité chronique

Une longue période de temps à des faibles concentrations d'un produit chimique, Les effets sont en fonction de la dose totale absorbée, ce qui permet de fixer des doses seuils (ou valeurs limites d'exposition).

2. Evaluation de la toxicité

Elle représente la manifestation la plus spectaculaire de la nocivité d'un poison. Ce fait, conduit à considérer comme vénéneuse toute substance qui tue violemment, se traduit par la mort rapide de l'individu ou des populations contaminées.

2.1. Détermination de la dose minimale mortelle (DMM)

C'est la dose minimale de substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente, la mort est appréciée par arrêt cardiaque.

Cette dose permet à l'expérimentateur de choisir les doses à utiliser pour la DL50

.

2.2. Détermination de la dose létale 50(DL50) ou de la concentration létale 50(CL50)

La dose létale 50 ou DL50est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance.

Cet indicateur mesure la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises.

Elle s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme de poids de l'animal.

3. Description des manifestations selon différents types d'effets toxiques

3.1. L'irritation et la corrosion

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits.

Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés :

- la peau (le contact avec des produits tels que les décapants à peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation) ;
- les yeux (le contact avec une eau savonneuse peut causer une conjonctivite) ;
- les voies respiratoires (l'inhalation de gaz tels que l'ammoniac ou le chlore peut causer de la bronchoconstriction, un œdème pulmonaire et de la difficulté à respirer) ; et

- les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

La corrosion consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus par suite du contact avec un produit. On qualifie de corrosifs les produits qui peuvent causer la destruction des tissus vivants et de matériaux tels que les métaux et le bois.

- Le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose.
- Le contact de l'acide chlorhydrique avec les yeux peut causer une brûlure qui se manifeste par un larmoiement, une conjonctivite et une possibilité de lésions permanentes de la cornée.

3.2. La cancérogénicité (effet cancérogène)

Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elles-mêmes. Ce sont les cellules cancéreuses.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut survenir à n'importe quel moment de la vie de la cellule. Cette transformation peut être la conséquence d'une agression par un cancérogène. Généralement, une telle transformation suppose une cascade d'événements biologiques dont l'ensemble du processus peut s'échelonner sur une longue période au cours de la vie d'une personne. Chaque type de cancer est différent et la progression d'un même cancer est différente d'une personne à l'autre.

Plusieurs causes sont reliées au cancer : l'alimentation, le tabac, l'exposition prolongée au soleil, certains virus et certains produits chimiques. Parmi ces derniers, mentionnons : le benzène (cancer du sang), le chlorure de vinyle (cancer du foie) et la bêta-naphtylamine (cancer de la vessie).

3.3. La mutagénicité (effet mutagène)

Une mutation est un changement qui se produit dans le matériel génétique de la cellule, c'est-à-dire l'ADN (acide désoxyribonucléique). L'ADN se trouve à l'intérieur du noyau de la cellule et constitue le support matériel de l'hérédité. Son rôle est essentiel pour la transmission de l'information génétique d'une cellule à la génération suivante. Les conséquences des modifications dépendront du type de cellules modifiées.

Un agent mutagène est celui qui va induire une mutation. Si la mutation se produit dans une cellule somatique, il pourra en résulter la mort de la cellule, un cancer ou d'autres effets néfastes.

Si la mutation se produit dans une cellule germinale, elle pourra avoir des conséquences sur la descendance.

Toutefois, si une cellule est transformée par un mutagène, il n'en résultera pas nécessairement une conséquence néfaste, car tous les mutagènes ne causent pas nécessairement d'effet biologique décelable. De plus, l'organisme peut réparer une partie plus ou moins importante des altérations.

3.4. L'allergie (la sensibilisation)

L'allergie est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques, physiques ou biologiques généralement inoffensifs pour la plupart des gens.

La réaction allergique survient lorsque le système immunitaire de l'individu reconnaît par méprise une substance comme étrangère, appelée alors allergène.

L'organisme la reconnaît et fabrique des substances pour la neutraliser et l'éliminer, ce sont des anticorps.

Le système de défense peut toutefois se dérégler et en venir à fabriquer des anticorps contre des substances inoffensives.

Pour qu'il y ait allergie, il faut :

- un contact entre l'allergène et l'organisme ; et
- une faculté particulière à se sensibiliser, qui peut être héréditaire ou qui peut se développer par suite de l'action de nombreux facteurs.

Le contact de la substance avec l'organisme déclenche un mécanisme qu'on appelle **sensibilisation**. Le terme **sensibilisant** qualifie les agents susceptibles de causer une telle réaction.

L'exposition qui provoque la sensibilisation ne correspond pas nécessairement à la première exposition, car un individu peut être exposé pendant une longue période à un allergène avant que la sensibilisation ne se manifeste. On ne naît pas allergique. On le devient par un contact prolongé ou répété avec une substance.

3.5. Les effets sur la reproduction et le développement

La toxicologie de la reproduction s'intéresse aux troubles de la reproduction, aux effets non héréditaires sur l'embryon et le fœtus, ainsi qu'à ceux pouvant affecter l'enfant de la naissance à la puberté. La gamme des effets observés peut être sommairement regroupée comme suit :

- les effets sur la fertilité ;
- les effets sur le développement (prénatal et post-natal) ; et
- les effets durant la lactation

La toxicité sur le développement peut apparaître à la suite d'une exposition, avant, pendant ou après la conception et peut prendre diverses formes. Les malformations congénitales représentent les effets qui sont les plus publicisés et qui apparaissent comme étant les plus dramatiques, et souvent les plus visibles.

4. Description des manifestations par systèmes biologiques et organes cibles

4.1. L'hépatotoxicité

C'est une atteinte du foie. Le foie est un organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. Il participe à la digestion, à l'emmagasinage des aliments ainsi qu'à la détoxification, en aidant l'organisme à se débarrasser de ses poisons, et à l'élimination. Il a un rôle important dans la transformation des substances circulant dans le sang, dont les substances toxiques qui y sont véhiculées et qui dans plusieurs cas peuvent y être neutralisées. C'est une cible pour de nombreux toxiques à cause de son important débit sanguin et de sa situation par rapport à la circulation sanguine (ex. : le tétrachlorure de carbone, le diméthylformamide, l'ingestion chronique abusive d'alcool éthylique).

4.2. La néphrotoxicité

C'est un effet toxique sur le système nerveux. Le système nerveux est un ensemble de cellules spécialisées ou non dont l'unité fondamentale est le neurone. Les neurones assurent le transfert de l'information (influx nerveux) d'une partie du corps à une autre afin d'assurer le fonctionnement interne de l'organisme et ses relations avec le milieu extérieur.

4.3. La dermatotoxicité

On regroupe sous ce terme l'ensemble des effets toxiques des substances sur la peau (dermatose, sensibilisation cutanée). On utilise généralement l'expression dermatoses professionnelles pour les affections de la peau (dermatoses) pour lesquelles un lien a été établi entre la cause et le milieu de travail. Ce sont:

- les dermatoses qui proviennent exclusivement du milieu de travail, à l'occasion d'un contact cutané avec des produits, irritants et corrosifs, ou qui sont consécutives à une intoxication systémique, comme dans le cas de la chloracnée causée par des dioxines (que l'on trouve comme contaminant dans certains produits à base de biphényles polychlorés ou BPC) ; et
- les dermatoses aggravées par le milieu de travail, comme celles qui peuvent être aggravées par un travail en milieu humide.

4.4. La toxicité de l'appareil respiratoire

Les toxiques présents dans l'air inspiré sont absorbés dans l'organisme par les voies respiratoires pour ensuite se distribuer dans d'autres tissus et y exercer un effet systémique (dépression du système nerveux central causée, par exemple, par l'inhalation de fortes doses de toluène ou d'essence).

Outre les effets de certains gaz et de certaines vapeurs, signalons également la pneumoconiose, maladie pulmonaire causée par l'inhalation prolongée de poussières, la silicose, causée par l'inhalation de silice cristalline (maladie qui apparaît généralement après plus de 20 ans d'exposition), l'emphysème et le cancer du poumon, causés par la fumée de

cigarette, et l'asthme, induit par des spores de moisissures (ex. : aspergillus) ainsi que par certains enzymes contenus dans des détergents (ex. : les subtilisines).

4.5. La toxicité cardiovasculaire

Ce sont les effets sur le cœur et les vaisseaux sanguins. L'exposition aiguë à des doses élevées de certains fréons, comme le fréon 113, peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, tels qu'un ralentissement des battements du cœur (bradycardie).