
Toxicologie

1. La toxicologie

C'est une science multidisciplinaire qui s'occupe des poisons ou toxiques, de leur origine, de leurs propriétés, de leurs mécanismes d'action, de leur recherche et des moyens de lutter contre leurs actions nocives.

2. Poison ou toxique

On appelle poison ou toxique toute substance qui, après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit, soit à une dose relativement élevée en une ou plusieurs prises rapprochées, soit par petites doses longtemps répétées, provoque, dans l'immédiat ou après une phase de latence plus ou moins longue, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme, pouvant aller jusqu'à leur suppression complète et entraîner la mort. Ces toxiques sont très divers qui peuvent être des produits ménagers, des gaz polluant l'air, des déchets polluant l'eau de consommation, des champignons, des végétaux, des médicaments...

3. Xenobiotique

1. C'est une substance étrangère à l'organisme ou une substance exogène. En général, les xénobiotiques sont produits par synthèse. Ils sont susceptibles d'exercer des effets délétères (nocifs) sur les organismes vivants et leur environnement.

4. Domaines d'étude de la toxicologie**a. Toxicologie professionnelle**

Il s'agit de l'exposition quotidienne des travailleurs à des xénobiotiques qui peut entraîner des effets néfastes sur leur santé. Les maladies professionnelles reconnues et indemnisables sont inscrites à des tableaux (par exemple, l'amiante provoque des cancers de la plèvre et le plomb le saturnisme).

Les maladies professionnelles sont surtout industrielles ou agricoles.

b. Toxicologie alimentaire

Elle concerne trois domaines : L'étude des végétaux ou animaux toxiques par eux-mêmes et qu'on pourrait penser comestibles (ex : le Fugu, les champignons, les baies)L'étude des aliments contaminés par des toxiques (ex : par contamination chimique liée à l'emballage qui ne présenterait pas l'innocuité)L'évaluation des risques encourus par les consommateurs d'aliments auxquels on a volontairement ajouté des additifs et qui peuvent être consommés pendant toute la durée de la vie. Les additifs doivent être inscrits sur une liste dite positive et ils doivent être mentionnés sur l'emballage

c. Toxicologie médicamenteuse

Si le médicament est destiné à traiter une maladie, il peut aussi provoquer des effets secondaires plus ou moins graves ou des pathologies dites iatrogènes. Il peut aussi être utilisé pour des tentatives de suicide ou entraîner des attitudes néfastes comme la toxicomanie (pharmacomanie dans ce cas).

Au niveau de la conception du médicament, la toxicité du principe actif est étudiée et fait partie du dossier d'AMM dans lequel on évalue le rapport bénéfices/risques sur plusieurs espèces animales dont l'Homme.

d. Toxicologie environnementale

Les polluants atmosphériques (gaz, vapeurs, poussières) peuvent être émis à l'occasion des diverses activités humaines (chauffage domestique, industrie et agriculture, centrales électriques, procédés industriels, transports).

Les principaux polluants atmosphériques sont le monoxyde de carbone, les hydrocarbures imbrûlés, le plomb. Les nappes phréatiques et eaux de boisson peuvent être contaminées par les nitrates et les pesticides.

e. Toxicologie clinique

Elle recherche les éléments permettant le diagnostic et le traitement des intoxications. Les xénobiotiques en cause sont très fréquemment des médicaments mais aussi des produits domestiques, des produits phytosanitaires, des produits industriels, des plantes toxiques et des venins d'animaux.

f. Toxicologie réglementaire

Elle a pour but de définir, de mettre en œuvre, d'expertiser, d'harmoniser dans un cadre international les différences d'études toxicologiques nécessaires pour évaluer le risque toxique des produits mis à la disposition de l'Homme afin de répondre le mieux possible à une exigence de sécurité.

C'est ainsi que les médicaments ne pourront être commercialisés qu'après avoir obtenu une AMM dont l'une des conditions sera une évaluation toxicologique rigoureuse.

5. Dose et modulation des effets toxiques

5.1. La dose maximum : Elle est déterminée lors d'essais thérapeutiques : c'est la dose au-delà de laquelle les effets secondaires apparaissent et donc la dose à laquelle il y a danger d'intoxication.

5.2. La dose usuelle : La dose usuelle correspond à la quantité de médicament à administrer pour obtenir l'effet thérapeutique.

5.3. La marge thérapeutique : La marge thérapeutique se définit comme étant la différence entre la dose minimum produisant un effet thérapeutique et la dose à laquelle apparaissent les effets secondaires dans une population traitée.

5.2. Les facteurs de modulation de la toxicité

5.2.1. Les facteurs dépendant du patient

- **L'âge** : Deux périodes de la vie sont marquées par une plus grande sensibilité aux effets toxiques : la petite enfance et la vieillesse.

Chez l'enfant : le nouveau-né, le médicament est moins éliminé ce qui augmente sa toxicité.

Chez le sujet âgé : on constate une diminution du débit cardiaque, mais aussi une diminution de la fonction hépatique et, enfin, une diminution de la fonction rénale.

-Le sexe : la femme est plus sensible aux médicaments que l'homme, d'une part à cause des variations hormonales au cours du cycle et de la vie, et d'autre part le rapport masse grasse/masse maigre est plus élevé que chez l'homme.

- L'état physiologique : la grossesse : cette période correspond à une sensibilité particulière aux médicaments surtout pour le fœtus car de nombreux médicaments traversent la barrière fœto-placentaire.

L'allaitement Certains xénobiotiques peuvent passer dans le lait maternel, c'est pourquoi on veillera à faire attention aux médicaments ingérés et à leur posologie.

-Les facteurs génétiques : Il faut savoir que différentes populations présentent des déficits enzymatiques, ce qui favorise les intoxications.

- L'état pathologique : la connaissance, lors du traitement d'une maladie, de l'existence préalable d'une autre maladie doit conduire à renforcer la vigilance.

Par exemple, une insuffisance rénale ou hépatique va augmenter la toxicité du médicament, ou encore, une lésion de la peau va augmenter la pénétration du topique et donc de ses effets toxiques.

5.2.2. Les facteurs liés au xénobiotique

5.2.2.1. Propriétés physico-chimiques du médicament

La liposolubilité peut être un facteur favorisant l'absorption. **Ex** : les patchs nicotiniques nécessitent que le patient stoppe définitivement le tabac sinon il y aura un surdosage.

5.2.3. Facteurs liés à la voie d'administration

L'action d'un médicament est plus ou moins rapide selon la voie d'administration. On classe les voies par ordre de risque potentiel décroissant : IV > pulmonaire > SC > IM > ID > rectale > orale > cutanée.

5.2.4. Facteurs liés à l'environnement

5.2.4.1. Les aliments : les aliments **inducteurs enzymatiques**. Ils augmentent l'élimination du xénobiotique : si le métabolite est toxique, l'inducteur enzymatique augmente sa toxicité (alcool, brocolis, choux de Bruxelles, viande grillée) Les aliments **inhibiteurs enzymatiques**. Ils diminuent l'élimination du xénobiotique : il y a donc augmentation du risque de toxicité du xénobiotique (pamplemousse, fruits tropicaux)

5.2.4.2. Le tabac : le tabac est un inducteur enzymatique : il augmente donc la toxicité du métabolite toxique d'un xénobiotique.

5.2.4.3. Le soleil : Le soleil exerce une phototoxicité avec certains médicaments (antibiotiques).

6. Les effets toxiques

6.1. Notions de toxicité directe et indirecte

6.1.1. Toxicité directe : la toxicité directe est due à la molécule du xénobiotique lui-même.

6.1.2. Toxicité indirecte : la toxicité indirecte peut être due à deux facteurs : Soit à un des métabolites qui est toxique, Soit à l'ingestion d'un aliment ou d'une substance contaminée par un toxique.

6.2. Toxicité aiguë et notion de dl50

6.2.1. Toxicité aiguë

Elle résulte de l'absorption d'une dose relativement élevée d'un xénobiotique en une seule fois ou en plusieurs fois très rapprochées (moins de 24h).

6.2.2. La dose létale dl50

La dose létale DL50 est l'expression numérique, sur le plan expérimental, de la toxicité aiguë. Elle se définit comme étant la dose d'une substance entraînant la mort de 50% d'animaux d'expérience.

6.3. Toxicité à moyen et long terme

6.3.1. Toxicité à moyen terme ou toxicité subaiguë : elle résulte de l'absorption répétée d'un xénobiotique, pendant un temps limité au maximum à 90 jours, chez l'animal, à des doses relativement élevées mais insuffisantes pour entraîner des effets toxiques lors des administrations uniques.

6.3.2. Toxicité à long terme ou toxicité chronique : elle résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long, de faibles doses de toxique. En toxicologie expérimentale, les études de toxicité à long terme sont faites sur des durées supérieures à 90 jours et sont dites chroniques.

6.4. Toxicité génétique

6.4.1. Mutagenèse : la mutation correspond à la modification soudaine et transmissible, spontanée ou provoquée, du génotype. Un agent mutagène est un agent physique (radiation) ou chimique (certains médicaments) capable de provoquer une mutation.

6.4.2. Cancérogénèse : la stabilité de la division cellulaire peut être perturbée par la cancérogénèse qui est un processus pathologique caractérisé par l'apparition de cellules différentes des cellules normales de l'organisme, qui sont donc des cellules malignes caractérisées par deux propriétés : Elles se divisent de façon anarchique et ne répondent plus aux signaux de régulation.

6.4.3. Tératogénèse : Il s'agit de l'apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes. Ces malformations peuvent être externes (bec de lièvre) ou internes (malformation cardiaque), viables ou non viables.

Toxicocinétique

C'est le métabolisme qui détermine le devenir d'une substance dans l'organisme, parce qu'il est le résultat des processus d'absorption, de distribution et d'élimination (biotransformation et excrétion) qui gouvernent son cheminement dans les divers compartiments du corps humain. Par conséquent, le métabolisme joue un rôle clé dans la détermination de la concentration et de la toxicité des espèces toxiques aux endroits cibles.

La toxicocinétique peut être définie comme l'étude des mouvements dynamiques des toxiques durant leur passage dans le corps humain. En d'autres mots, la toxicocinétique renseigne sur la façon avec laquelle l'organisme agit sur une substance par l'intermédiaire des processus d'absorption, de distribution, de Métabolisme (biotransformation) et d'excrétion.

Passage transmembranaire :

Ces processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion impliquent le passage de substances à travers des membranes biologiques. Ce passage fait appel à divers mécanismes. La diffusion passive est le mécanisme par lequel les molécules lipophiles et neutres (non chargées) traversent la membrane cellulaire. Le transfert se fait en fonction du gradient de concentration.

La diffusion facilitée ressemble à la diffusion passive à l'exception qu'elle implique la participation de transporteurs de nature protéique incrustés dans la membrane cellulaire et qui font en sorte que le taux de transfert est plus rapide que dans la diffusion simple.

La filtration est le mécanisme utilisé par des molécules petites, hydrosolubles et chargées électriquement (ionisées). Le transfert se fait à travers des pores ou des canaux aqueux situés dans la membrane cellulaire.

Le transport actif est un mécanisme requérant la participation de transporteurs spécialisés (protéines) et une dépense d'énergie ; il permet un transfert contre un gradient de concentration.

L'endocytose (phagocytose pour les solides, pinocytose pour les liquides) est une forme spécialisée de transport limitée aux grosses molécules ou particules insolubles.

1. Absorption

La plupart des toxiques exercent leur toxicité après avoir pénétré l'organisme. L'absorption est le processus par lequel les toxiques atteignent la circulation sanguine après avoir traversé des membranes

ou barrières biologiques. Les principales voies de pénétration des toxiques présents dans l'environnement sont le poumon, la peau et le tractus gastro-intestinal.

a) **Poumon** : L'appareil respiratoire est la porte d'entrée privilégiée des toxiques qui existent sous forme de gaz, de vapeurs ou de fines particules solides ou liquides.

b) **Peau** : La peau est une barrière efficace, relativement imperméable aux contaminants de l'environnement.

c) **Tractus gastro-intestinal** : Le système digestif est une porte d'entrée importante pour certains toxiques. Deux caractéristiques anatomiques contribuent à favoriser le passage à ce niveau : une surface de contact très grande (»200 fois la surface corporelle) et la minceur de la muqueuse.

L'absorption peut se faire tout le long du tractus (estomac ® intestin), principalement par diffusion passive, et dépend surtout du degré d'ionisation des molécules, lequel est fonction du pKa des substances et du pH du contenu des différentes régions. Les molécules non ionisées (neutres) ayant un caractère acide faible sont absorbées dans l'estomac (pH : 1-3) alors que les bases faibles sont plutôt absorbées par le petit intestin (pH : 5-8). Certains toxiques font appel à des mécanismes spécialisés pour traverser la muqueuse gastro-intestinale : transport actif (plomb, manganèse), pinocytose (colorants, endotoxines bactériennes). Après avoir traversé la muqueuse gastro-intestinale, les toxiques passent par le foie avant d'atteindre la grande circulation sanguine. Ce passage peut donner lieu à un phénomène appelé effet de premier passage hépatique au cours duquel une fraction plus ou moins grande du toxiques est biotransformée en un métabolite (métabolisée).

c) **Distribution**

Une fois absorbés, les toxiques sont, par l'entremise de la circulation sanguine, distribués dans les divers tissus et organes, où ils exercent leur toxicité, sont stockés ou sont éliminés. Les albumines, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains contaminants, bien que ce phénomène soit davantage connu pour les médicaments.

d) **Biotransformation (métabolisme)**

Au cours de l'évolution, les organismes vivants ont perfectionné des outils visant à favoriser l'élimination des toxiques, ce qui constitue, en quelque sorte, un moyen de défense contre l'action néfaste de certains d'entre eux. La biotransformation désigne l'ensemble des réactions qui résultent en des modifications, par l'intermédiaire d'enzymes, de la structure chimique d'un toxique. Deux classes de réactions enzymatiques peuvent intervenir pour transformer un produit en un métabolite (produit de biotransformation) : les réactions de phase I (oxydation, réduction et hydrolyse) et les réactions de

phase II (glucuroconjugaison (glucuronyltransférase), la sulfoconjugaison (sulfotransférase), la conjugaison avec le glutathion (glutathion transférase), la conjugaison avec des acides aminés (acyltransférase), l'acétylation (N-acétyltransférase) et la méthylation (N ou O-méthyltransférase).

E) Excrétion

Le processus d'excrétion conduit à une élimination définitive d'une substance hors de l'organisme. Les substances mères et leurs métabolites sont alors principalement éliminées par le rein dans l'urine, par la bile (fèces), par les poumons dans l'air exhalé, par le lait, la salive et parfois même les phanères (cheveux, ongles).

