

## Notions de toxicité

### 1- Définitions

#### 1-1 Toxicologie

C'est la discipline qui s'occupe des toxiques, de leurs propriétés, de leur devenir dans l'organisme, de leur mode d'action, de leur recherche dans différents milieux et des moyens (préventifs et curatifs) permettant de combattre leur nocivité.

#### 1-2 Toxique

Un toxique ou poison, est une substance capable de perturber le fonctionnement normal d'un organisme vivant. Il peut être de source naturelle (ex. : poussières, pollen) ou artificielle (ex. : uréeformaldéhyde), ou de nature chimique (ex. : acétone) ou biologique (ex. : aflatoxines, anthrax).

#### 1-3 Toxicité

Englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

### 2- Mode d'exposition et de pénétration des toxiques dans l'organisme

Il existe une multitude de composés nocifs dans l'air, les sols, les eaux et les aliments. L'homme peut être intoxiqué involontairement comme il peut l'être délibérément (usage de pesticides et d'additifs alimentaires...). Le contact avec ces substances toxiques peut se faire de diverses façon : par les aliments, par l'air inhalé, par contact avec une autre personne .....

L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste. Dans ce cas, le produit peut agir au point de contact (effet local) ou pénétrer dans l'organisme (effet systémique).

Certains produits agissent pendant leur contact avec la surface exposée, soit la peau ou les yeux, par exemple les acides qui causent des brûlures chimiques graves. D'autres doivent pénétrer dans l'organisme pour provoquer des effets nuisibles.

Les modes de pénétration des toxines dans l'organisme sont les voies respiratoires (inhalation), les voies cutanées (absorption par la peau ou les muqueuses) et les voies digestives (ingestion).

## 2-1 La voie respiratoire

Est la principale voie d'absorption des toxiques qu'il s'agisse de particules solides ou liquides (aérosols et bio-aérosols, poussières), de gaz et de vapeurs en suspension dans l'air puisqu'ils seront inhalés en même temps que l'air ambiant qui les contient. Si dans les conditions de repos, un être humain ventile 4-6 litres d'air par minute, un travailleur en plein effort physique peut ventiler plus de 20 litres par minute. Dans ces conditions, les quantités de poussières ou de particules, de gaz ou de vapeurs toxiques inhalées peuvent être considérables. Classiquement, on distingue trois niveaux pour les voies respiratoires : la région extra thoracique (cavités nasales, pharynx et larynx), la région thoracique (trachée, bronches et bronchioles) et la région alvéolaire (bronchioles terminales, sacs alvéolaires et alvéoles). Les plus grosses particules sont majoritairement arrêtées dans les voies respiratoires supérieures. Les particules moyennes sont arrêtées au niveau des bronches et des bronchioles initiales. Les grosses particules et les moyennes sont évacuées par les mucosités et les mouvements ciliaires des muqueuses respiratoires. Seules les particules très fines, les gaz et les vapeurs pénètrent jusqu'aux alvéoles où elles seront au contact directement avec les capillaires sanguins ou les vaisseaux lymphatiques qui les irriguent abondamment.

## 2-2 Peau (voie cutanée)

La peau est une barrière efficace, relativement imperméable aux contaminants de l'environnement. Elle est formée de deux éléments principaux : l'épiderme et le derme. Le premier comprend plusieurs couches de cellules dont une couche externe, formée de cellules mortes kératinisées, et la couche cornée ou *stratum corneum* (10 µm) dont l'épaisseur varie considérablement d'une région anatomique à l'autre. Certaines substances peuvent traverser l'épiderme par diffusion passive. Le derme, plus facilement franchissable, est formé principalement de tissu conjonctif et de tissu adipeux ; il renferme des capillaires, des terminaisons nerveuses, des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux. Les contaminants liposolubles (insecticides organophosphorés, solvants) traversent bien la peau. Le passage est facilité par la vasodilatation cutanée, le degré d'hydratation de la peau, la présence de lésions mécaniques ou l'irritation de l'épiderme.

## 2-3 Voie digestive

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 et 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). Cependant, le petit intestin, en raison de sa très grande surface, est une région dans laquelle l'absorption d'acides faibles est parfois importante. 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).

### **3- Les diverses manifestations de la toxicité**

#### **3-1 Toxicité aigüe**

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

#### **3- 2 Toxicité à moyen terme ou toxicité subaigüe**

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. Les études de toxicités subaiguës servent en particulier à mettre en évidence les organes cibles.

#### **3-3 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.

Les effets toxiques observés lors des intoxications à moyen ou à long terme peuvent être la conséquence de deux sortes de phénomène :

- La cumulation des doses : à chaque nouvelle prise, la quantité de toxique éliminée est inférieure à la quantité absorbée, donc la concentration du toxique dans l'organisme augmente progressivement jusqu'à atteindre une concentration susceptible d'engendrer des effets toxiques.

- La sommation des effets : les effets de chaque dose isolée s'ajoutent sans aucune perte et pendant toute la vie (substances cancérogènes ou radiations ionisantes).

#### 4- La toxicocinétique et toxicodynamie

- La **toxicodynamie** s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.
- La **toxicocinétique** s'intéresse à l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique. Cette influence découle des processus (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination) qui gouvernent le cheminement du toxique dans l'organisme.

#### 5- Passage transmembranaire

Les 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 :

**5-1 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, c'est-à-dire du milieu le plus concentré vers le moins concentré et n'implique pas de dépense d'énergie. Les principaux facteurs pouvant influencer la diffusion passive des molécules sont :

- 1) leur caractère liposoluble,
- 2) leur degré d'ionisation et
- 3) leur taille moléculaire.

**5-2 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. Vu le nombre limité de transporteurs, ce mécanisme est sujet à saturation et au phénomène de compétition entre les substances.

**5-3 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 ; il est sous l'influence du gradient de pression osmotique et hydrostatique.

**5-4 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. Il est donc saturable et assujetti au phénomène de compétition.

**5-5 L'endocytose** (phagocytose pour les solides, pinocytose pour les liquides) est une forme Spécialisée de transport limité aux grosses molécules ou particules insolubles. Ce mécanisme implique un processus d'invagination de la membrane cellulaire et la formation de vésicules. Plusieurs cellules participant aux défenses de l'organisme (macrophages, leucocytes) l'utilisent.

## **6- Étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme**

### **6-1 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.

### **6-2 Le transport et la distribution (ou la répartition)**

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.

Deux facteurs ont un impact important sur la distribution des toxiques dans l'organisme: la perfusion sanguine des organes et l'affinité des toxiques pour les tissus et les protéines Plasmatiques.

Certains tissus sont très vascularisés (cerveau, viscères) alors que d'autres le sont beaucoup moins (peau, os). Une perfusion sanguine importante favorise l'arrivée rapide des toxiques.

L'affinité des toxiques pour un tissu est influencée principalement par leurs Caractéristiques physico-chimiques et la composition des tissus de l'organisme. Le transfert du sang vers les tissus dépend de l'efficacité des membranes biologiques à agir comme barrière.

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. La liaison aux protéines plasmatiques, bien que réversible, limite la distribution des substances en dehors du compartiment vasculaire vers d'autres tissus.

Certains tissus agissent comme un réservoir de stockage d'où les substances peuvent cependant être libérées pour éventuellement exercer leur toxicité. Ainsi, les graisses accumulent les substances liposolubles comme les pesticides organochlorés (DDT), les biphenyles polychlorés (BPC), les dioxines, une foule de solvants organiques (toluène,

benzène, styrène) et des anesthésiques volatils (halothane). Les os emmagasinent le plomb, le fluor (fluorose osseuse), le strontium (cancers osseux). Certaines protéines présentes dans le foie et le rein appelées *métallothionéines* possèdent une affinité particulière pour fixer certains métaux comme le cadmium et le zinc et constituent en quelque sorte une protection, bien que limitée, contre les effets toxiques de ces métaux.

### 6-3 Biotransformation (métabolisme)

La biotransformation désigne l'ensemble des réactions qui résultent en des modifications, par l'intermédiaire d'enzymes, de la structure chimique d'un toxique. Ces réactions ont pour effet de rendre les toxiques, qui sont plutôt liposolubles au départ, plus polaires (ionisables), les rendant plus solubles dans l'eau et ainsi plus facilement excrétables dans l'urine.

Le foie est le principal organe impliqué dans la biotransformation des toxiques, bien que la peau, le rein, la « muqueuse intestinale et le poumon, pour ne nommer que ceux-là, puissent également biotransformer (métaboliser) certaines substances. En règle générale, les réactions de biotransformation ont pour effet de diminuer, voire d'annuler complètement, la toxicité d'un toxique (détoxication). Cependant, il existe de plus en plus d'exemples montrant que la biotransformation rend, au contraire, certaines substances plus toxiques ou leur confère, dans certains cas, une toxicité nouvelle comparativement à celle qui est associée à la substance mère (bioactivation).

### 6-4 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, gastro-intestinale (les selles),, par les poumons dans l'air exhalé, cutanée (la sueur) par le lait, la salive et parfois même les phanères (cheveux, ongles).

Les mécanismes de transfert trans-membranaires impliqués dans l'excrétion des toxiques et de leurs métabolites:diffusion passive, filtration et transport actif.

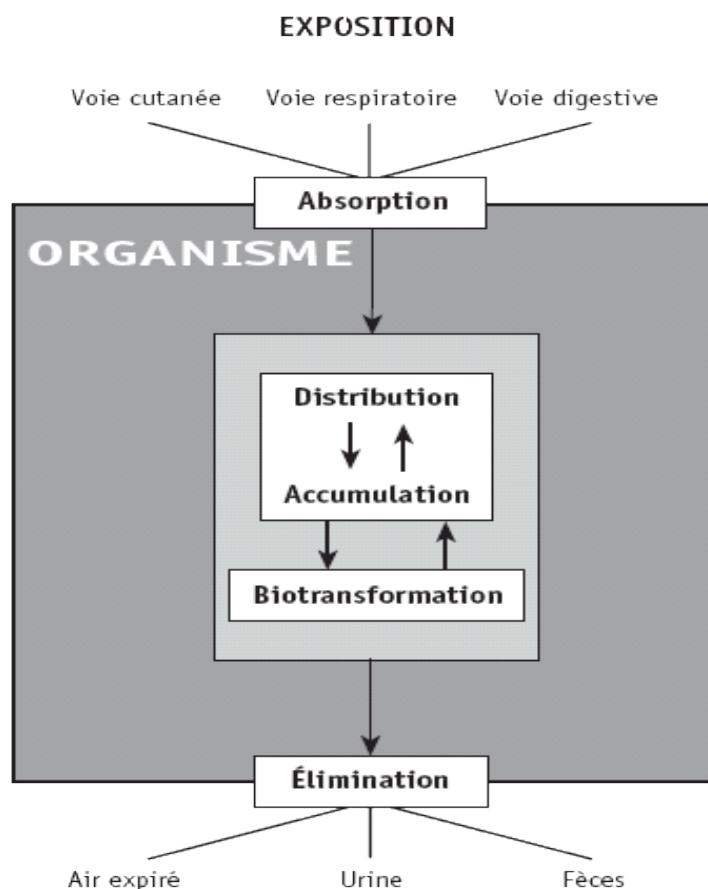
La voie urinaire est la plus importante des voies d'excrétion. Deux processus contribuent à la formation de l'urine et à l'excrétion urinaire des substances :

la filtration glomérulaire et les mouvements tubulaires (réabsorption et sécrétion). Par ailleurs, certains toxiques sont éliminés de façon importante dans les fèces. C'est notamment le cas pour une substance qui est peu ou pas absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal ou pour une substance qui se retrouve dans l'intestin, après avoir été excrétée dans un premier temps dans la bile sous forme d'un conjugué de l'acide glucuronique ou du glutathion.

L'expression «cycle entéro-hépatique» désigne le phénomène par lequel un toxiques, déjà conjugué, est hydrolysé dans l'intestin puis réabsorbé dans la circulation hépato-portale pour finalement effectuer un nouveau passage au foie et éventuellement dans la grande circulation. Les substances volatiles dont la concentration sanguine est en équilibre avec les concentrations tissulaires peuvent être excrétées dans l'air exhalé par les poumons. On exploite parfois cette voie d'excrétion pour évaluer l'exposition de travailleurs à certains solvants (styrène, toluène) ou pour estimer le taux d'alcoolémie chez les individus ayant consommé de l'alcool.

Finalement, le lait maternel peut contenir des quantités appréciables de produits liposolubles (DDT, mercure méthylé) en raison de son contenu élevé en lipides. D'autres toxiques comme le plomb sont excrétés dans le lait, en empruntant le système de transport du calcium.

Certains métaux, comme le mercure, se déposent dans les cheveux dont la croissance est d'environ 1 cm par mois. À partir de sections de cheveux, il est possible de mesurer l'exposition à ce métal en fonction du temps. Il est également possible d'estimer l'exposition au plomb par la mesure de sa concentration dans la salive.



**Étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme**