

II .1 .3. Toxicité

La **toxicité** est la mesure de la capacité d'une substance (ex.: produit chimique, molécule organique...) à provoquer des effets néfastes et mauvais pour la santé ou la survie chez toute forme de vie (animale telles qu'un être humain, végétale, fongique, bactérienne), qu'il s'agisse de la vitalité de l'entité ou d'une de ses parties (ex. : foie, rein, poumon, cœur, etc. chez l'animal).

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.
- La dose de xénobiotique nécessaire pour produire un effet.

Un **poison**, ou **toxique**, est une substance capable de perturber le fonctionnement normal d'un organisme vivant.

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

PHYSIOL., PHARMACOL.: Produit qui provoque un empoisonnement, une intoxication.

Il peut être de source naturelle (ex. : poussières, pollen), artificielle (ex. : le polyéthylène (plastique), de nature chimique (ex. : acétone) ou biologique (ex. : aflatoxines)

Un **effet toxique** est conséquence de l'absorption d'une substance toxique pour l'organisme.

- **Classification des effets toxiques :**

Les effets toxiques sont classés généralement en effets locaux, effets systémiques et effets spécifiques.

1. Les effets **locaux** peuvent être irritants (inflammation locale réversible), corrosifs (destruction plus ou moins importante des tissus au contact du toxique) ou sensibilisants (allergies et réactions immunitaires immédiates ou différées, anaphylaxie).

2. Les effets **systémiques** désignent les effets généraux dans l'organisme en totalité ou sur des organes cibles (foie, reins, système nerveux, système digestif, os, système sanguin, etc.)

3. Les effets **spécifiques** sont ceux que l'on regroupe sous le vocable CMR : cancérogène, mutagène, reprotoxique.

La **dose toxique** désigne la quantité déterminée d'une substance qui peut, dans des conditions particulières, produire des **dommages** à un organisme vivant particulier. La dose est souvent exprimée en tant que quantité (mg/kg de poids corporel) de xénobiotique ayant pénétré l'organisme. Il s'agit de la dose qui peut entraîner l'apparition de signes de toxicité chez l'adulte sain.

Elle peut être exprimée de différentes manières:

- Dose d'exposition, Exp. concentration dans l'air d'un polluant inhalé durant une certaine période.
- Dose retenue ou absorbée qui est la quantité présente dans l'organisme à un moment donné pendant ou après une exposition.
- Dose tissulaire est la quantité de substance dans un tissu spécifique.
- Dose cible est la quantité de substance (généralement un métabolite) liée à la molécule critique. La dose cible est la quantité de produit chimique (en mg) fixée par mg de macromolécule spécifique dans un tissu.

- **Manifestation de la toxicité**

Les êtres vivants peuvent présenter des troubles physiologiques variés selon les quantités absorbées et la durée de l'exposition pour une même substance. On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité : la toxicité aiguë, la toxicité subaiguë et la toxicité à long terme ou chronique.

A. La toxicité aiguë:

La toxicité aiguë est définie comme celle qui provoque la mort ou de graves troubles physiologiques après un court délai suivant l'absorption par voie tégumentaire, respiratoire ou trophique – en une seule exposition ou à plusieurs reprises – d'une dose importante d'une substance nocive. La nature et l'intensité de l'intoxication observée dépendra de la quantité de produit absorbé, de l'état antérieur du sujet et des soins effectués. L'évaluation de l'ampleur de la toxicité d'un produit se base sur des essais de toxicité aiguë.

- **Rôles des essais de toxicité aiguë** : les essais de toxicité aiguë permettent:

- d'établir une relation entre la dose administrée et l'intensité des effets défavorables observés;
- de calculer une dose ou une concentration létale 50 (DL 50 ou CL 50) qui est l'expression mathématique de la dose ou de la concentration de substance supposée provoquer la mort de 50% des animaux ;
- d'établir une comparaison entre la toxicité de la substance avec celle d'autres substances dont la toxicité est connue.

-d'établir une comparaison de la toxicité entre les différentes substances.

- **Que signifie la DL 50 ?**

La DL50 correspond à la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions d'expérimentation précises. On administre généralement le produit à des rats ou à des souris répartis en plusieurs groupes, et ce, à des doses croissantes suffisantes pour obtenir un pourcentage de mortalité s'échelonnant entre 0 % et 100 %. Lorsqu'il s'agit d'un toxique qui est inhalé, on parle de concentration létale 50 (CL50) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré qui cause la mort de 50% des animaux.

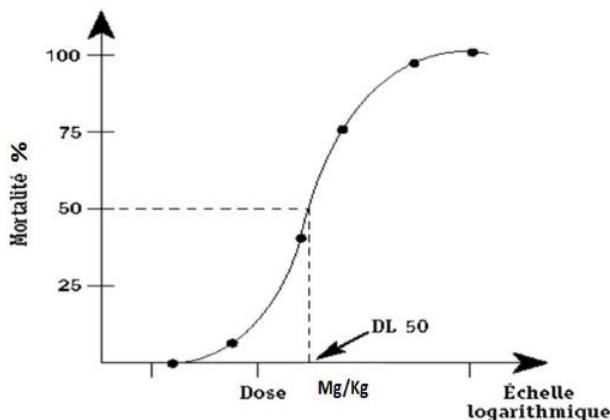


Figure : Détermination de la dose létale 50 (DL50)

- **Intérêts et limites de la DL50**

L'indice DL50 sert fréquemment pour exprimer la toxicité aiguë ainsi que pour classer et comparer les toxiques.

Tableau Classification des produits chimiques selon leurs toxicités.

Classes de toxicité : Échelle de Hodge et Sterner	
DL ₅₀ orale (rat)	Indice de toxicité
Jusqu'à 1 mg/kg	1 = extrêmement toxique
De 1 à 50 mg/kg	2 = hautement toxique
De 50 à 500 mg/kg	3 = modérément toxique
De 500 à 5 000 mg/kg	4 = légèrement toxique
De 5 000 à 15 000 mg/kg	5 = presque pas toxique
Plus de 15 000 mg/kg	6 = relativement inoffensif

La détermination de la DL50 permet aussi l'évaluation du danger en cas de surdosage. Elle permet aussi la programmation des études de toxicité subaiguë et chronique chez les animaux, et des essais thérapeutiques chez l'homme.

Elle a cependant une valeur très limitée, car elle ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions. Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le moment de la journée, etc

B. Toxicité chronique

La toxicité chronique est le résultat de l'exposition prolongée à plus ou moins faible dose à un xénobiotique toxique dont les effets néfastes ne se feront sentir que quelques mois à quelques années voire dizaines d'années plus tard. Les pathologies peuvent apparaître durant l'exposition ou bien après. Parmi les agents connus pour leur toxicité chronique le plomb, le mercure, les solvants chlorés.

- Les paramètres à mesurer sont (les seuils) :

- Dose sans effet observable (NOAEL: No Observable Adverse Effect Level) est l'acronyme qui désigne une unité de mesure utilisée en toxicologie et radiotoxicologie et plus particulièrement dans le domaine des faibles doses. Cette unité désigne la dose sans effet toxique observable, c'est-à-dire la dose la plus élevée d'une substance pour laquelle aucun effet toxique n'est observé.

En divisant la NOAEL par un facteur de sécurité qui tient compte de la variabilité interspécifique (généralement un facteur 10) et intraspécifique (généralement un facteur 10), on obtient :

- pour les substances autorisées (pesticides, additifs, alimentaires, médicaments), la **dose journalière admissible (DJA** ; admissible daily intake, ADI) qui indique la quantité de produit qu'un être humain peut ingérer quotidiennement pendant sa vie entière sans danger pour sa santé. Exprimée en mg/kg ou en µg/kg de poids corporel.
- pour les contaminants la **dose journalière tolérable (DJT** ; tolerable daily intake, TDI)

- Les effets à mesurer

Les effets à mesurés ou observés sont la survie, la taille, la croissance, le nombre de petits ou n'importe quel paramètre biochimique ou physiologique facilement quantifiable. Les observations se font sur des temps d'exposition plus au moins importants.

C. Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë enfin, correspond à un stade d'exposition intermédiaire de l'ordre de trois mois. A la différence de la toxicité aiguë elle permet d'identifier et donc de prévoir les organes cibles sur lesquels un produit exercera également une action en cas d'intoxication chronique.

Elle diffère de la toxicité aiguë par le fait qu'une proportion significative de la population voit la totalité peut survivre à l'intoxication, bien que tous les individus aient présenté des signes cliniques découlant de l'exposition au toxique.

Elle correspond pour une substance donnée à une contamination par des concentrations plus faibles que celles qui induisent une intoxication aiguë tout en étant suffisantes pour provoquer éventuellement la mort de certains des individus exposés.

- Les principales manifestations toxiques

1. **L'irritation** est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses due à des produits chimiques. Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés :

- a) La peau : le contact avec les décapants peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation
- b) 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).
- c) Les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

2. **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.

3. **La cancérogénicité** (effet cancérogène) : le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme.

4. **La mutagénicité** (effet mutagène). Une mutation est un changement qui se produit dans le matériel génétique de la cellule. 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.

• Illustration de la notion de toxicité : effets toxicologiques du 2,4D

Le 2,4-D ou 2,4-dichlorophenoxyacétique est un herbicide couramment utilisé dans le monde pour détruire les herbes à feuilles larges dans les cultures, les prairies, les céréales, mais également pour le désherbage des bords de route, parcs...etc.

La toxicité orale aiguë du 2,4-D chez le rat est modérée, avec une DL50 de 425 - 764 mg/kg. Des signes de toxicité incluant ataxie, réduction de l'activité, atonie musculaire et dyspnée ont été observés.

Les études de toxicité subchronique chez le rat (90 jours, voie orale), la souris (90 jours, voie orale) et le chien (90 jours et 1 an, voie orale), montrent que les organes cibles sont le rein et le foie, avec augmentation du poids des organes et modification des paramètres biochimiques des fonctions rénales et hépatiques. Par voie orale chez le rat, la dose sans effet est de 15 mg/kg/j.

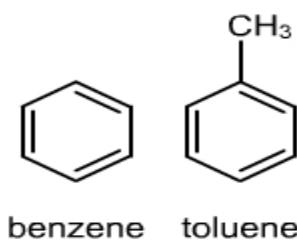
Les tests de toxicité chronique montrent que, chez les rats, les reins, la thyroïde, les testicules, les ovaires, l'utérus, les glandes surrénales, le thymus, la moelle osseuse, les poumons et les yeux subissent des changements pathologiques suite à une exposition au 2,4-D. Chez les chiens, les effets observés étaient une diminution du poids du cerveau, des lésions histopathologiques aux reins et au foie et une altération de certains paramètres chimiques cliniques. Les études long terme réalisées chez le rat et la souris par administration de 2,4-D dans la nourriture n'ont, toutefois, pas montré de potentiel cancérogène significatif.

- **Facteurs Influençant les effets toxiques :**

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.

I. Facteurs liés au toxique :

On peut en partie expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la **structure chimique** des substances (Benzène qui provoque le cancer du sang et le Toluène qui ne présent aucun cancérogénicité connue).



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.

II. Facteurs liés à l'individu :

La population humaine est un groupe hétérogène au sein duquel il existe une grande variabilité entre les individus. Ceux-ci peuvent être affectés différemment par une

même dose toxique, et une personne peut y réagir différemment selon le moment (relation dose-réponse).

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

II.1. Facteurs génétiques :

Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques (différences entre les espèces et les races).

II.2. Facteurs physiopathologiques :

- **L'âge**

La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les enfants et les personnes âgées.

- **Le sexe**

Il existe des différences entre les hommes et les femmes, 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, etc.

- **L'état de santé**

Les individus 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 grossesse**

Il se produit des modifications de l'activité métabolique des toxiques au cours de la grossesse.

III. Facteurs liés à l'environnement

Certains facteurs environnementaux, c'est-à-dire les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité.

La lumière et la température et l'altitude peuvent notamment modifier les effets d'un toxique. Mentionnons comme exemple la réaction photo-allergique au cours de laquelle la peau exposée à l'éthylène diamine peut devenir plus sensible à la lumière.

- **Interactions Toxicologiques :**

Nos connaissances sur l'interaction de tous ces facteurs et de nombreux autres aspects demeurent incomplètes. En effet, il est souvent difficile, sinon impossible,

d'évaluer la sensibilité d'un individu ou d'une population et de prédire quelle sera la réponse biologique d'un organisme à une exposition à un toxique.

En milieu de travail, l'exposition à des mélanges de produits chimiques est une réalité et figure parmi les problèmes les plus importants à prendre en considération. Les mélanges y sont souvent complexes et peuvent être constitués de composés similaires, de produits de transformation, de produits de réaction ou de résidus (déchets). 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. C'est ce que l'on appelle une **interaction toxicologique**. Les interactions toxicologiques peuvent être néfastes (augmentation de la toxicité d'un autre produit) mais aussi, dans certaines situations, avantageuses (réduction des effets toxiques d'un autre produit).

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

- **Addition** (additivité= synergie additive) : la réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.
- **Synergie** (Synergie renforçatrice) : la réponse est supérieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.
- **Potentialisation** : elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.
- **Antagonisme** : la réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

Tableau Interactions possibles entre certains produits chimiques

Interaction		Model	Effets
Additivité*	Addition	$1+2=3$	Aucune interaction
Supraadditivité	Synergie	$1+2=5$	Augmentation
	Potentialisation	$0+3=5$	
Infraadditivité	Antagonisme	$-2 + 3 = 1$	Diminution

*L'additivité est souvent prise en considération « par défaut » lorsqu'il n'existe pas d'information connue sur l'interaction.