



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF

Faculté des Sciences de la nature et de la vie

Département de Biotechnologie

## Polycopié du Cours: Toxicologie

Destiné aux étudiants L 3 Nutrition Alimentaire et Pathologique

Présenté par Dr. BOKHARI-TAIEB BRAHIMI Hassiba



ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017/2018

# SOMMAIRE

## La liste des figures

## La liste des tableaux

### CHAPITRE I : INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE

1.	Généralités.....	1
2.	Terminologie.....	2
3.	Domaines d'application de la toxicologie.....	2
4.	Origines d'intoxication.....	3
5.	Inventaire de quelques toxiques et les leurs sources.....	4
6.	Classification des toxines.....	5
	6.1 . Selon la nature chimique.....	5
	6.2 . Selon le mécanisme d'action toxique.....	5
	6.3 . En fonction de la nature du danger.....	6

### CHAPITRE II : PROCESSUS D'EXPOSITION

1.	Voies d'exposition.....	7
	1.1. La voie respiratoire (inhalation).....	7
	1.2.La voie cutanée (peau).....	8
	1.3.La voie orale (ingestion).....	8
	1.4.D'autres voies.....	8
2.	Cheminement d'un produit toxique dans l'organisme.....	9
	2.1.L'entrée (ou l'absorption).....	9
	2.2. La diffusion et la distribution (ou la répartition).....	9
	2.3.La biotransformation (ou le métabolisme).....	11
	2.4. L'excrétion (ou l'élimination).....	11
3.	Les aspects de la toxicologie.....	11
	3.1.Toxicologie expérimentale.....	11
	3.2.Toxicologie analytique.....	12

3.3. Toxicologie clinique.....	12
--------------------------------	----

### **CHAPITRE III : INTERACTIONS TOXICOLOGIQUES**

1. Effet toxique.....	13
2. Evolution d'un effet toxique.....	14
2.1. Notion d'exposition.....	14
2.2. L'atteinte toxique.....	15
2.3. La gravité de l'intoxication.....	16
2.4. Les effets fonctionnels et lésionnels.....	17
2.5. Les organes cibles.....	18
2.6. La réversibilité et l'irréversibilité.....	18
2.7. La spécificité de l'intoxication.....	20
3. Classification des effets toxiques.....	20
4. Les paramètres influençant l'effet toxique.....	20
4.1. La dose.....	20
4.2. La valeur seuil.....	21
4.3. La population d'individus.....	21
5. Les facteurs influençant les effets toxiques.....	22
5.1. La toxicité.....	22
5.2. L'individu.....	22
5.3. L'environnement.....	23
6. Différents types de toxicité.....	24
6.1. Selon la nature du produit toxique.....	24
6.2. Selon les effets toxiques.....	25
6.3. Toxicité chimique et métabolique.....	25
6.4. Toxicité génétique.....	26
7. Principaux types d'intoxication.....	26
7.1. Intoxication médicamenteuse.....	26
7.2. Toxico-infection.....	26
7.3. Intoxication par des polluants.....	27
7.4. Intoxication par des plantes toxiques.....	27

### **CHAPITRE IV : CIBLES TOXIQUES**

1.	Cibles toxicologiques.....	28
2.	Cibles fonctionnelles.....	28
3.	Cibles moléculaires.....	29
4.	Cibles multifonctionnelles.....	29

## **CHAPITRE V : RELATION QUANTITATIVES ET MODELISATION**

1.	Introduction.....	31
2.	Concept de risque.....	32
3.	Relation structure-activité.....	33
4.	Valeurs toxicologiques de références (VTR).....	33
5.	Théorie de létalité.....	34

## **CHAPITRE VI : MANIFESTATIONS TOXIQUES**

1.	Description des manifestations selon différents type d'effets toxiques...35	
1.1.	L'irritation et la corrosion.....	35
1.2.	La cancérogénicité (effet cancérogène).....	36
1.3.	La mutagénicité (effet mutagène).....	38
1.4.	L'allergie (la sensibilisation).....	39
1.5.	Les effets sur la reproduction et le développement.....	41
2.	Description des manifestations par systèmes biologiques et organes cibles.....	41
2.1.	L'hépatotoxicité.....	41
2.2.	La néphrotoxicité.....	42
2.3.	La neurotoxicité.....	42
2.4.	La dermatotoxicité.....	43
2.5.	La toxicité de l'appareil respiratoire.....	43
2.6.	La toxicité cardiovasculaire.....	44

## La liste des figures

**Figure 1** : Les différents éléments pouvant affecter l'organisme humain

**Figure 2** : Les sources et les voies d'exposition des toxiques ainsi que leur distribution chez l'être humain

**Figure 3** : Cheminement d'un produit dans l'organisme

**Figure 4** : De l'exposition à l'effet toxique

**Figure 5** : Évolution de la réponse de l'organisme à une agression toxique

**Figure 6** : La réversibilité et l'irréversibilité d'une atteinte résultant d'une intoxication

**Figure 7** : Relation entre la dose et l'effet

**Figure 8** : Relation entre la dose et la réponse

**Figure 9** : Les différents types d'études

**Figure 10** : Irritation et corrosion de la peau et des yeux

**Figure 11** : La cancérogénicité

**Figure 12** : L'effet mutagène

**Figure 13** : La sensibilisation

## La liste des tableaux

**Tableau 1** : Inventaire de quelques produits toxiques et leurs sources

**Tableau 2** : Effet toxique sur certains tissus et systèmes biologiques

**Tableau 3** : Gravité d'un effet toxique

**Tableau 4** : Interactions possibles entre certains produits chimiques

## CHAPITRE I : INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE

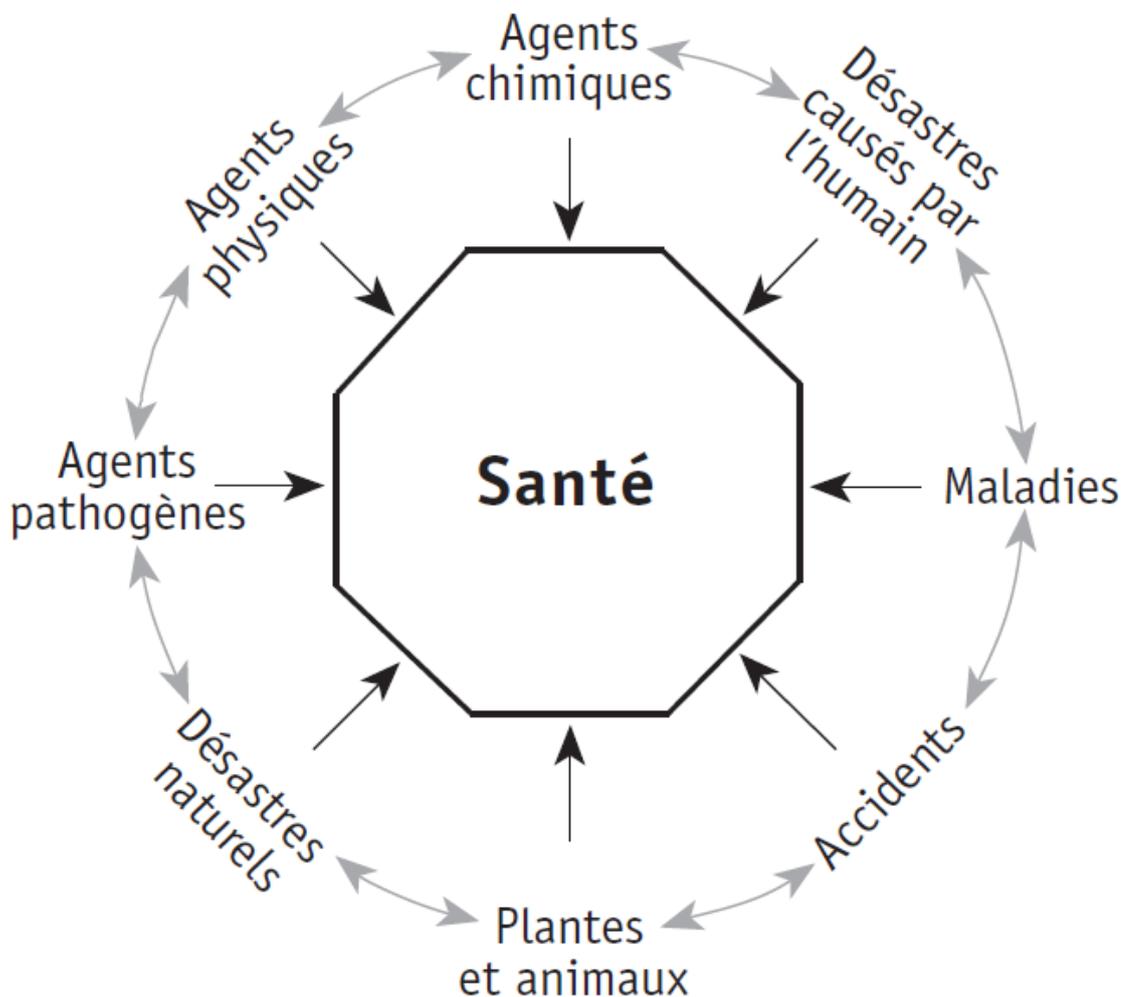
### 1. Généralités :

L'organisme humain est en relation avec son milieu par un ensemble d'échanges qui contribuent à maintenir un équilibre dynamique.

Par exemple, la respiration permet d'absorber l'oxygène de l'air et d'y rejeter du dioxyde de carbone.

Quoi que nous fassions, le milieu nous influence et nous l'influencions. Ce principe d'action-réaction signifie que toute action a des conséquences.

Le milieu ne constitue cependant pas un tout homogène, mais plutôt un ensemble composé de nombreux éléments, comprenant les produits chimiques qui peuvent affecter la santé des organismes vivants (figure 1).



## Figure 1 :Les différents éléments pouvant affecter l'organisme humain

### 2. Terminologie :

- **La toxicologie** provient du terme grec « toxicon » qui signifie « arc ». La toxicologie est la science qui traite des toxiques, de leur nature, de leurs propriétés physiques et chimiques, de leurs actions sur l'organisme, des méthodes pour les rechercher, les identifier et des moyens pour traiter leurs effets nocifs.
- **Poison** vient du mot latin **potio**= breuvage et est synonyme de toxique, provoque de façon passagère ou durable des troubles d'une ou de plusieurs fonctions, troubles pouvant aller jusqu' à l'annihilation complète et amener à la mort.
- Le terme **empoisonnement** désigne les troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).
- **Toxémie**, il s'applique aux troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang.
- **Toxicoses**, quand il s'agit de substances toxiques dues à des perturbations des métabolismes.
- **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.

### 3. Domaines d'application de la toxicologie :

- Toxicologie médico-légale (expertises judiciaires) ;
- Hygiène alimentaire (additifs, contaminants ...) ;
- Hygiène sociale : étude des toxicomanies et lutte contre la drogue ;

- Toxicologie professionnelle (industrie, agriculture ...) ;
- Ecotoxicologie : pollution de l'air, des eaux, et du sol et leurs répercussions
- sur l'homme et les équilibres biologiques.

#### ***4.Origines d'intoxication :***

- **Intoxication volontaire (suicide ou crime)** : médicaments, monoxyde de carbone « gaz d'échappement de voitures », pesticides produits domestiques, engrais, cyanure, etc. ;
- **Intoxication involontaire (accidentelle)** : la plupart des cas chez les enfants, mais aussi pour l'adulte par faute de confusion : médicaments, chopinons toxiques, produits domestiques, Hg, Pb et etc.

### 5. Inventaire de quelques toxiques et les leurs sources :

Voir tableau 1

**Tableau 1 : Inventaire de quelques produits toxiques et leurs sources**

ACTIVITÉS OU METIERS	PRODUITS TOXIQUES	
	CATEGORIÉS	INGRÉDIENTS
Agriculture	Fongicides	Chlorothalonil, captane
	Herbicides	Cyanasine, 2-4-D, dazomet, mécoprop, trifluratine
	Insecticides	Diazimon, malathion, puréthue, diméthoate
Fabrication de chaussures	Colles	Acétone, dichlorométhane, heptane, hexane, toluène, méthyléthylcétone
	Nettoyeurs	Acide acétique, solvant stoddard
Entretien et réparation des carrosseries automobiles	Mastic à carrosserie	Styrène
	Pigments	Oxyde de zinc, oxyde d'aluminium
	Plastifiants	Isocyanates
	Solvants	Méthyl isobutyl cétone, acétate d'éthyle, toluène
Entretien ménagers	Anti-odorants	Alcool éthylique, ortho-phénylphénol
	Décapants pour planchers	Hydroxyde de sodium, métasilicate de sodium, éther monométhylque de l'éthylène glycol
	Détergents liquides	Alcool isopropylique, alcool méthylque, hydroxyde d'ammonium
	Détergents solides	Hydroxyde de sodium, tripolyphosphate de sodium
	Lave-vitre	Alcool isopropylique
	Nettoyeurs dégraisseurs	Métasilicate de sodium, phosphatede sodium tribasique
Imprimerie	Solvants	Acétone, toluène, xylène
Fabrication et utilisation de peintures	Pigments	Chromate de plomb, jaune de zinc, noir de carbone
	Polymères, résine	Isocyanurate de triglycidyle (TGIC), polymère d'épichlorohydrine et de bisphénol A
	Solvants	Acétate d'éthyle, alcool butylique, solvant stoddard, toluène, xylène

Service des incendies	Matériaux de construction	Amiante, fibre de verre, laine de verre
	Produits de combustion	Dioxyde de carbone, monoxyde de carbone, oxyde d'azote
	Produits de décomposition	Acétaldéhyde, cyanure d'hydrogène, formaldéhyde, fumée
Soins de santé	Désinfectants	Formaldéhyde, glutaraldéhyde, chlorure de benzalkonium, peroxyde d'hydrogène
	Anesthésiques volatiles	Isoflurane, protoxyde d'azote
	Médicaments pour inhalothérapie	Dipropionate de béclométhazone, sulfate de salbutamol
Soudure	Fumés	Oxyde de fer, oxyde de zinc, oxyde de manganèse
	Gaz	Monoxyde de carbone, oxydes d'azote, ozone, phosgène, phosphine

## 6. Classification des toxines :

Parmi les nombreuses classifications proposées, les plus importantes sont celles qui se basent sur la nature chimique du produit, leur mécanisme d'action toxique ou leur usage ou enfin la nature du danger.

### 6.1. Selon la nature chimique :

- **Les toxiques gazeux** : Oxyde de carbone CO, ammoniac NH<sub>3</sub>, anhydride sulfureux...
- **Les toxiques minéraux** : Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium)...
- **Les toxiques organiques** : Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides...

### 6.2. Selon le mécanisme d'action toxique :

- **Toxiques caustiques** : Les acides et les bases concentrés, les phénols, les halogènes, certains sels de métaux lourds.

- **Toxiques thioloprives** : Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités.
- **Toxiques méthémoglobinisants**: (nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat).
- **Toxiques convulsivants** : C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.
- **Toxique anti-cholinestérasiques** : Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérasés et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel.
- **Toxiques provoquant des biosynthèses anormales** : Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A.
- **Autres manifestations toxiques** : Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales (pouvoir irritant, action allergisante, atteinte hépatique, rénale, sanguine, etc...) doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique pour les animaux

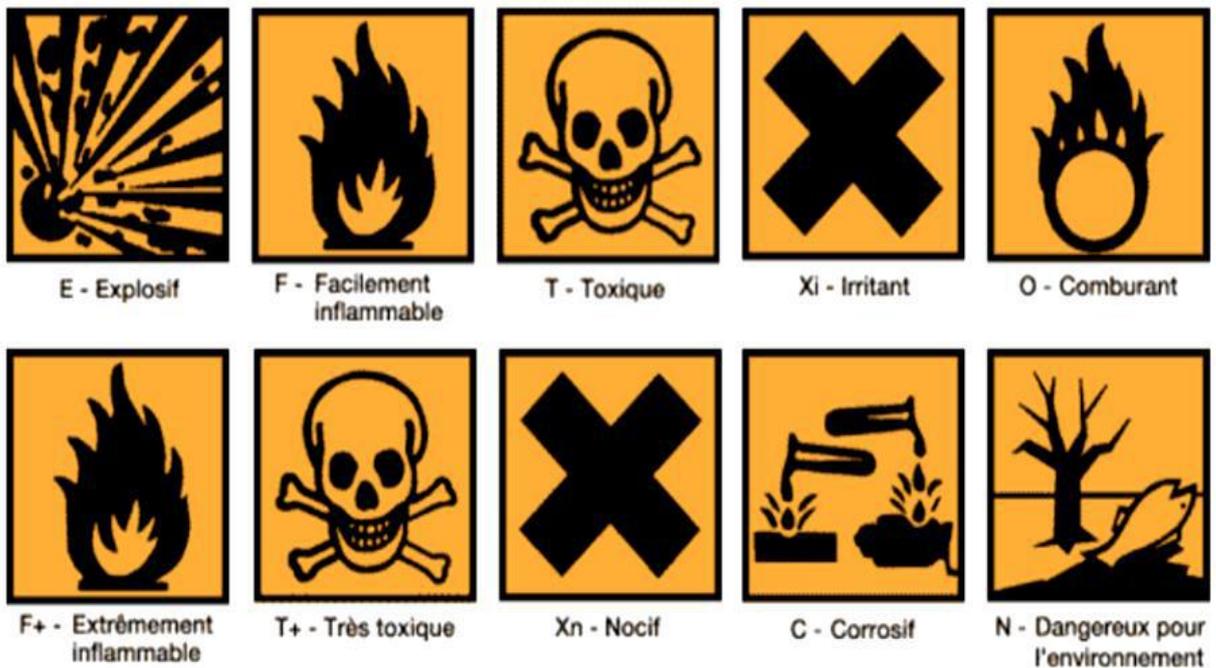
Les intoxications provoquées par les insecticides, les herbicides, les fongicides et les raticides (rodenticides).

### **6.3. En fonction de la nature du danger :**

En fonction de divers critères (propriétés physiques et chimiques, nature et intensité des effets toxiques, conditions d'exposition, ...), les substances et préparations dangereuses sont classées en **15 catégories de danger désignées par des abréviations** et des symboles (Pictogrammes).

- Explosif : E
- Comburant : O
- Extrêmement inflammable : F+
- Facilement inflammable : F
- Inflammable : R10
- Très toxique : T+
- Toxique ; T
- Nocif : Xn
- Corrosif : C

- Irritant : Xi
- Sensibilisant : R42 et/ou R43
- Cancérogène ; Carc
- Mutagène : Muta
- Toxique pour la reproduction : Repr
- Dangereux pour l'environnement : N et/ou R52, R53, R59



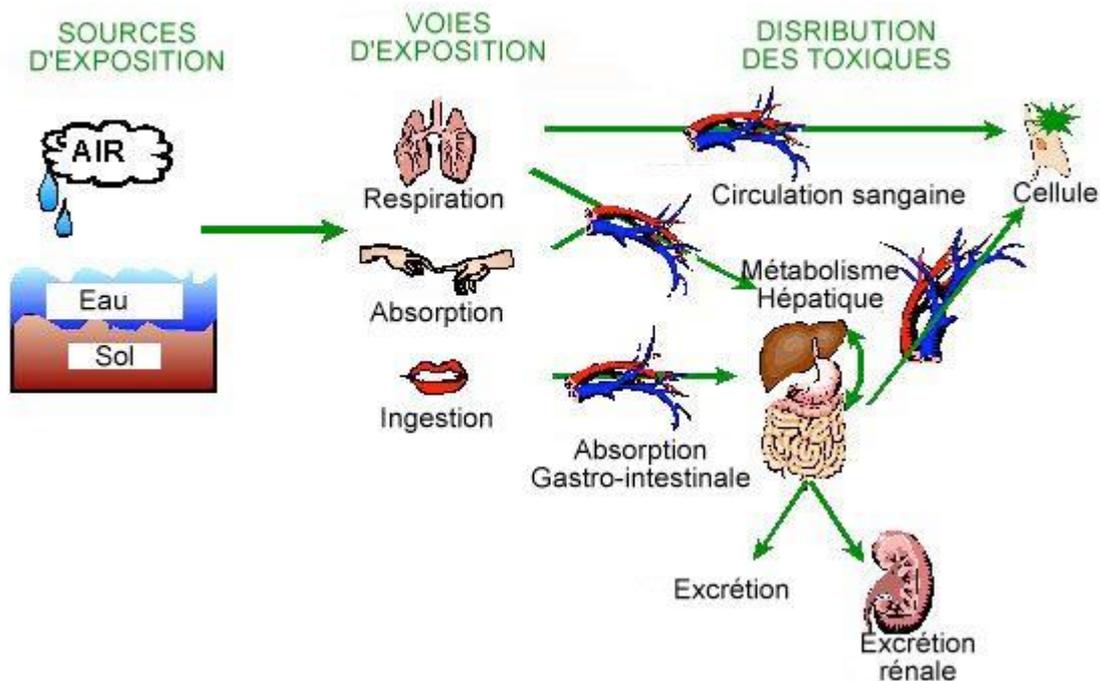
## CHAPITRE II : PROCESSUS D'EXPOSITION

### 1. Voies d'exposition :

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 principales façons de les absorber sont l'inhalation (voie respiratoire), l'absorption par la peau (voie cutanée) et l'ingestion (voie digestive) (figure 2). Un produit peut être absorbé par plusieurs voies.



**Figure 2 : Les sources et les voies d'exposition des toxiques ainsi que leur distribution chez l'être humain**

### **1.1. La voie respiratoire (inhalation) :**

Dans la majorité des milieux de travail, la voie respiratoire représente la principale voie d'entrée des contaminants. La forte possibilité que l'air ambiant soit contaminé par des vapeurs, des gaz, des fumées, des poussières, etc. explique cette situation. De nombreux facteurs sont à considérer dans l'absorption d'un produit par les poumons :

- Pour les gaz et les vapeurs, il s'agira de la concentration, de la durée d'exposition, de la solubilité dans l'eau et les tissus, de la réactivité et du débit sanguin,
- Pour les particules (ex. : poussières, fibres, fumées, brouillards, brume, pollen, spores), il s'agira des caractéristiques physiques (le diamètre, la forme, etc.) et de l'anatomie de l'arbre respiratoire.

### **1.2. La voie cutanée (peau) :**

La peau est une barrière imperméable qui recouvre toute la surface du corps et qui le protège. Cette enveloppe protectrice fait obstacle à la pénétration de nombreux contaminants. Toutefois, cette barrière n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base des poils et les pores.

L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant physico-chimiques (ex. : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex. : hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex. : endroit du corps mis en contact avec le toxique

### **1.3. La voie orale (ingestion) :**

En milieu de travail, l'ingestion n'est généralement pas considérée comme une voie d'exposition importante. Il ne faut cependant pas la négliger, car des méthodes de travail inadéquates peuvent conduire à une ingestion accidentelle. De plus, de mauvaises habitudes peuvent également être à l'origine d'une exposition par ingestion, notamment manger, boire ou fumer dans des lieux de travail contaminés.

### **1.4. D'autres voies :**

Il existe d'autres voies d'entrée, appelées parentérales, d'une importance généralement moindre et propres à certains milieux de travail, par exemple les injections accidentelles d'un médicament et les piqûres d'aiguilles en milieu hospitalier.

## **2. Cheminement d'un produit toxique dans l'organisme :**

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des effets bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques). Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le métabolisme.

La réponse de l'organisme à un toxique dépend, entre autres, de la quantité du produit présent dans un tissu ou un organe. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques.

Il existe quatre principales étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme (Figure 3).

### **2.1. L'entrée (ou l'absorption) :**

On appelle absorption le processus de **pénétration** d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car, tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique, c'est-à-dire à des endroits éloignés du point de contact initial. Divers facteurs peuvent influencer le processus d'absorption d'un produit : sa nature, sa solubilité, la perméabilité des tissus biologiques au point de contact, la durée et la fréquence de l'exposition, etc.

### **2.2. La diffusion et la distribution (ou la répartition) :**

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la **distribution**.

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.

La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose.

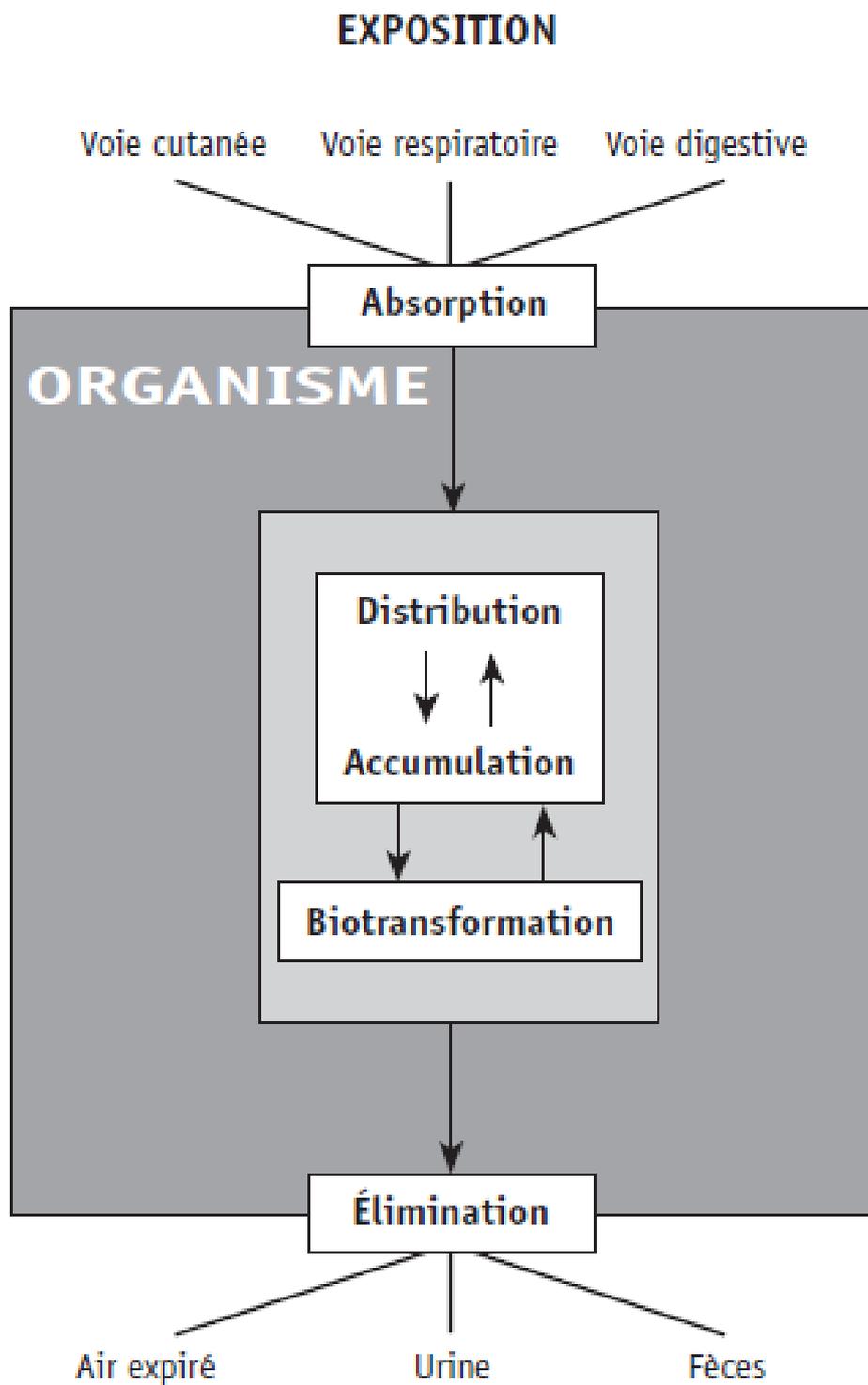


Figure 3 :Cheminement d'un produit dans l'organisme

### **2.3. La biotransformation (ou le 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 appelé **biotransformation**, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique de l'organisme, qui contient une multitude d'enzymes (substance protéique qui catalyse une réaction chimique dans l'organisme). Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

### **2.4. L'excrétion (ou l'élimination) :**

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'**excrétion** peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait).

Par exemple, 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.

## **3. Les aspects de la toxicologie :**

Trois aspects de la toxicologie sont à distinguer :

- La toxicologie expérimentale,
- La toxicologie analytique,
- La toxicologie clinique.

### **3.1. Toxicologie expérimentale :**

C'est la partie de la toxicologie ayant pour objet :

- L'évaluation de la toxicité aiguë d'une substance que l'on exprime par la dose qui après administration unique entraîne la mort de 50 % des animaux: c'est la dose létale 50 ou DL50.
- L'évaluation de la toxicité à court terme à la suite d'administrations répétées pendant un faible laps de temps.
- L'évaluation de la toxicité à moyen et long terme, notamment du pouvoir carcinogène.
- L'évaluation de la toxicité pour la descendance avec étude des effets sur la fécondité, sur le produit de la conception à tous les stades de la gestation (action embryoléthale, tératogène) et après sa naissance.

### **3.2. Toxicologie analytique :**

Elle a pour objet l'étude des différentes méthodes analytiques (chromatographie en phase gazeuse, chromatographie en phase liquide haute performance, spectrophotométrie d'absorption atomique ...) mises en œuvre pour rechercher les toxiques dans les prélèvements biologiques afin de confirmer une suspicion d'intoxication.

### **3.3. Toxicologie clinique :**

C'est la partie de la toxicologie qui concerne l'étude clinique des intoxications. Elle s'intéresse aux causes et circonstances, aux doses toxiques, au mécanisme d'action toxique, aux symptômes et aux lésions observées, au diagnostic clinique et différentiel et au traitement des intoxications.

Ainsi le domaine d'application de la toxicologie, autrefois limité à l'étude des empoisonnements volontaires ou accidentels et des intoxications de nature professionnelle, s'est étendu peu à peu, au fur et à mesure que la nature du toxique se précisait, pour une meilleure appréciation de leurs effets.

Actuellement, elle s'applique à l'étude des effets nocifs potentiels des médicaments, des cosmétiques, des produits phytosanitaires utilisés en agriculture, des additifs alimentaires pour l'homme ou les animaux et de tout produit chimique nouveau.

## CHAPITRE III : INTERACTIONS TOXICOLOGIQUES

### 1. *Effet toxique :*

Lorsqu'un individu absorbe des produits chimiques, divers effets biologiques peuvent se produire :

- bénéfiques (ex. : l'amélioration de la santé après l'administration d'un médicament)
- ou néfastes (ex. : une atteinte pulmonaire suivant l'inhalation d'un gaz corrosif).

La notion d'effet toxique suppose des conséquences nocives pour l'organisme.

L'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin. L'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité.

- La **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 (**tableau 2**) et qui en font une substance dangereuse.
- **L'effet néfaste** est lié à la **dose**, à la **voie d'absorption**, au **type** et à la **gravité** des lésions ainsi qu'au **temps** nécessaire à l'apparition d'une lésion.
- Un **effet aigu** se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours),
- Un **effet chronique** ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années).
- Un **effet local** survient au point de contact,
- Un **effet systémique** survient à un endroit éloigné du point de contact initial.

**Tableau 2 : Effet toxique sur certains tissus et systèmes biologiques**

<b>Organes cibles</b>	<b>Effet toxique (manifestations cliniques)</b>
Œil	Irritation, corrosion
Peau	Irritation, corrosion, dermatose
Système digestif	Irritation, corrosion
Système cardiovasculaire	Anomalie du rythme cardiaque
Système nerveux central	Dépression (nausée, vomissement, étourdissement)
Système nerveux périphérique	Neuropathie (perte de sensation, trouble de coordination)
Système respiratoire	Irritation, corrosion, essoufflement
Système sanguin	Carboxyhémoglobinémie
Système urinaire	Urines très foncés, sang dans les urines

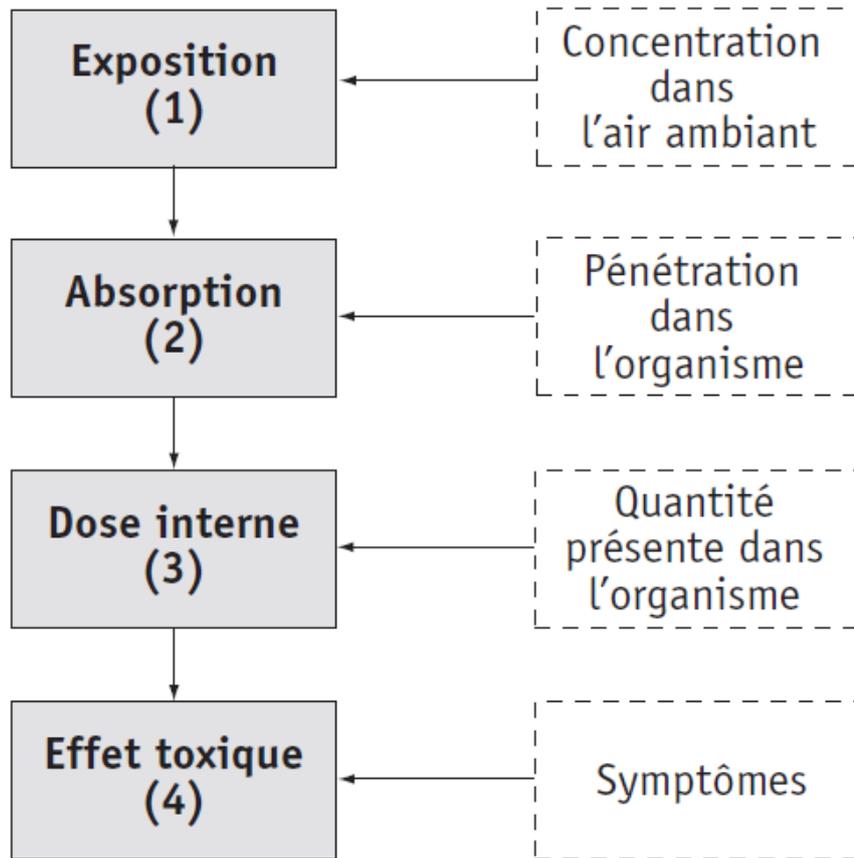
## **2. Evolution d'un effet toxique :**

### **2.1. Notion d'exposition**

Généralement, pour qu'un effet toxique puisse se produire, il faut que :

- L'organisme soit exposé à un toxique,
- Que ce toxique y pénètre
- Et que l'organisme en absorbe une quantité suffisante pour perturber son fonctionnement.

La figure 4 résume la séquence de ces événements.



**Figure 4 : De l'exposition à l'effet toxique**

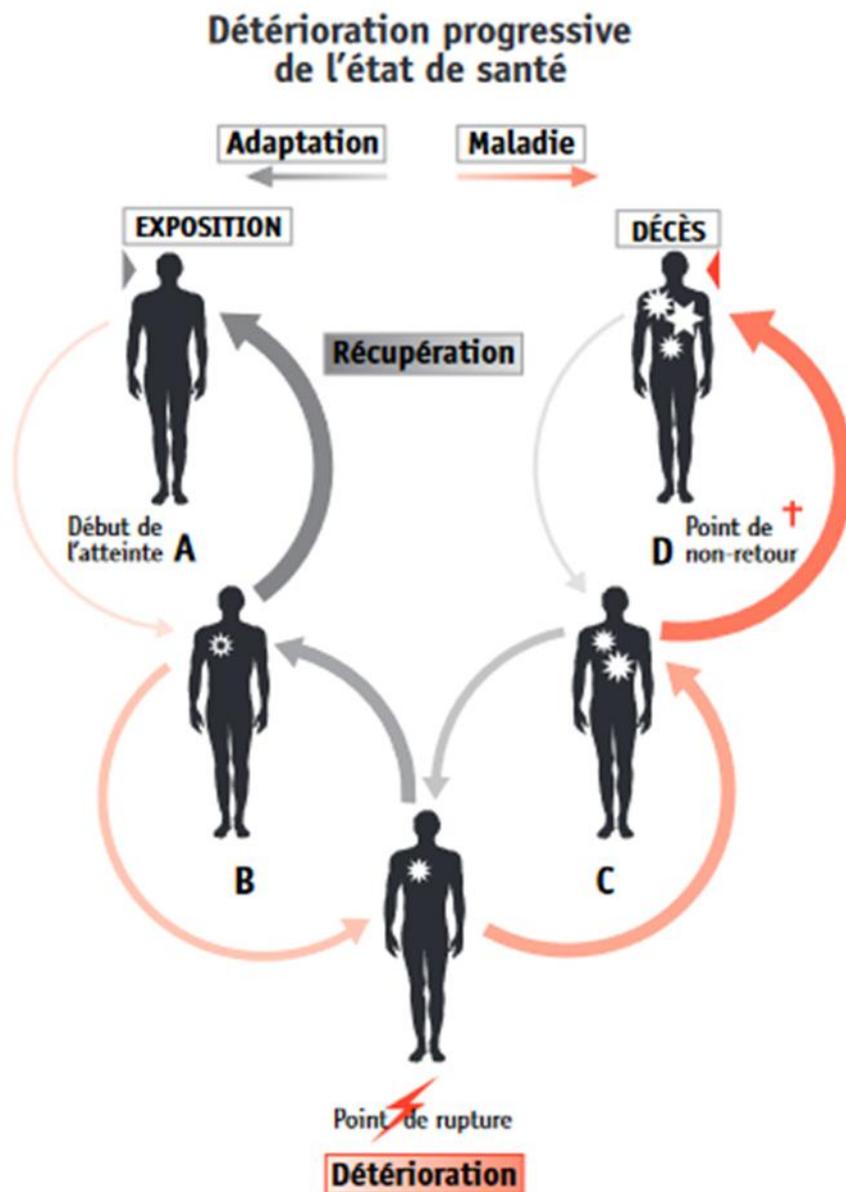
### **2.2. L'atteinte toxique :**

Les organismes fonctionnent dans des conditions relativement constantes (pH, oxygène, etc.). C'est ce qu'on appelle **l'homéostasie ou la constance du milieu intérieur**. Les organismes vivants cherchent à maintenir cet équilibre afin de conserver un degré optimal de fonctionnement.

Le corps humain est un ensemble de systèmes finement rodés qui peut s'adapter à de nombreuses situations d'agression, tant biologiques que physiques ou chimiques.

Les processus d'adaptation de l'organisme fonctionnent continuellement pour veiller à maintenir cet équilibre.

Quand cet équilibre est perturbé, cela entraîne un dysfonctionnement, c'est l'effet toxique. Il y a alors mobilisation d'une partie de l'organisme et parfois de tout l'organisme ; des réactions diverses sont déclenchées pour répondre à l'agression et rétablir l'équilibre rompu (Figure 5).



**Figure 5 :Évolution de la réponse de l'organisme à une agression toxique**

### **2.3. La gravité de l'intoxication :**

La gravité, l'intensité et la nature des symptômes liés à une exposition à un toxique varient en fonction de plusieurs facteurs tels que :

- La toxicité du produit,
- La dose reçue,
- La voie d'exposition
- La susceptibilité de l'organisme.

L'évaluation et le pronostic sont très variables et sont liés aux symptômes ainsi qu'à leur évolution (Tableau 3).

**Tableau 3 : Gravité d'un effet toxique**

<b>DEGRÉ DE GRAVITÉ</b>	<b>EFFET</b>	<b>EXEMPLE</b>
<b>Bénin</b>	Modification biochimique	Inhibition des cholinestérases causée par l'exposition au malathion
<b>Modéré</b>	Augmentation du volume et du poids d'un organe	Hyperplasie du foie causée par l'exposition au chlorure de vinyle
<b>Grave</b>	Atteinte morphologique d'un organe	Neuropathie avec trouble de la motricité résultant de l'exposition à l'hexane
<b>Fatal</b>	Décès	Arrêt respiratoire causé par une intoxication grave aux cyanures

#### **2.4. Les effets fonctionnels et lésionnels :**

Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en changements fonctionnels ou lésionnels (morphologie) :

- 1- **L'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe** (ex. : une modification de la fréquence respiratoire au cours de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles.

- 2- **La lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes** (ex. : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles.
- 3- **Les altérations biochimiques** peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (ex. : l'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

### **2.5. Les organes cibles :**

Les toxiques ne produisent pas des effets de même intensité sur tous les organes (ex. : le rein) ou les tissus (ex. : le sang). Ils s'attaquent à des organes en particulier, les organes cibles, pour des raisons qui ne sont pas toujours comprises. Il peut y avoir plusieurs raisons, dont une sensibilité plus grande de ces organes, une concentration plus élevée du toxique et/ou de ses métabolites, etc.

### **2.6. La réversibilité et l'irréversibilité :**

Certains effets toxiques sont **réversibles** (ils disparaissent plus ou moins rapidement après l'arrêt de l'exposition) tandis que d'autres sont **irréversibles** (ils persistent ou s'aggravent après l'arrêt de l'exposition).

Un tissu tel que celui du foie, qui a une importante capacité de régénération, la majorité des atteintes sont réversibles ; au contraire, elles sont généralement irréversibles lorsqu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux central, les neurones ne pouvant pas être facilement remplacés. Des effets tels que la cancérogénicité et la tératogénicité (les malformations) sont généralement considérés comme des effets irréversibles (Figure 6).

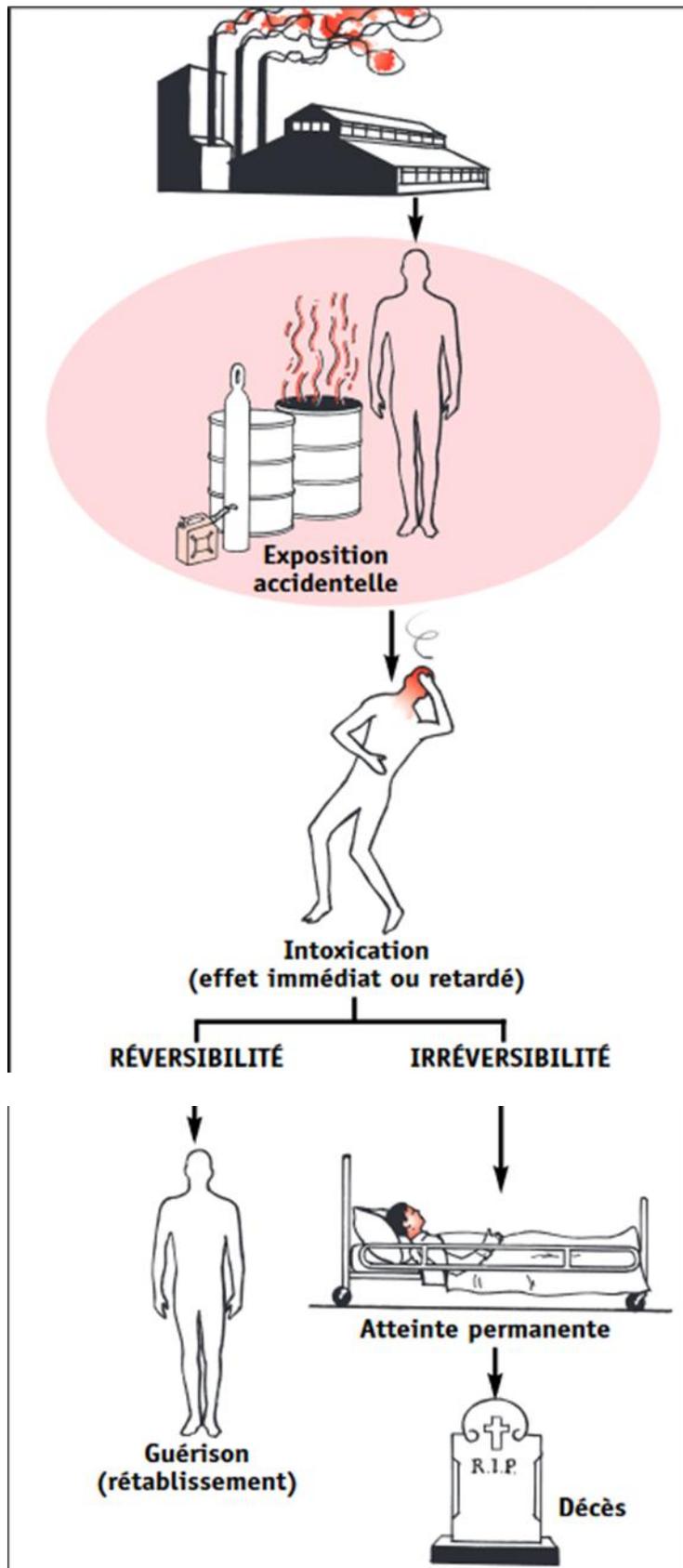


Figure 6 :La réversibilité et l'irréversibilité d'une atteinte résultant d'une intoxication

### **2.7. La spécificité de l'intoxication :**

Les intoxications ne sont pas toujours imputables au travail. Par exemple :

- Nombreux toxiques sont utilisés sans précautions au cours de loisirs tels que le bricolage (ex. : solvants, colles) et le jardinage (ex. : insecticides, herbicides) ;
- L'intoxication par le plomb peut être causée par de l'eau potable contaminée; et
- L'intoxication par le monoxyde de carbone peut être causée par un système de chauffage défectueux (ex. : poêle au gaz propane).

### **3. Classification des effets toxiques :**

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

- La durée : aiguë, chronique;
- Le type d'action : locale, systémique;
- Le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur ;
- La voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive;
- Le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique);
- La nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène;
- L'utilisation : pesticides, savons, solvants ;
- L'étiquetage : matière corrosive; et
- La famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

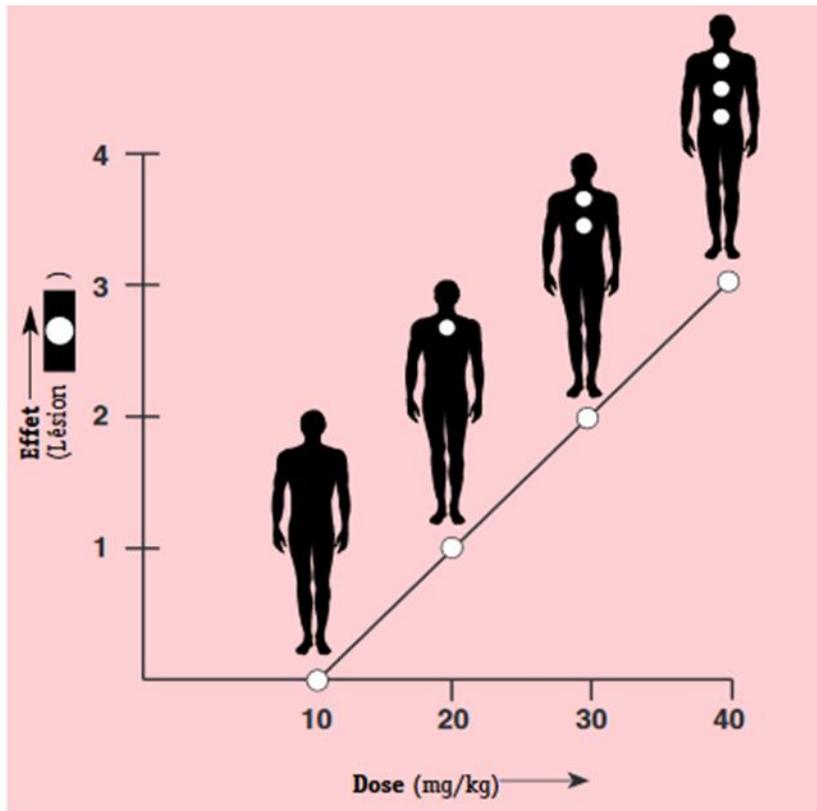
### **4. Les paramètres influençant l'effet toxique :**

Un principe important en toxicologie veut que : **toutes les substances chimiques soient toxiques**, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif.

Mais le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement l'apparition d'un tel effet.

**4.1. La dose** :est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé.

Des doses croissantes résultent généralement en une augmentation de l'intensité et de la diversité des effets toxiques. C'est ce qu'on appelle la **relation dose-effet** ou **exposition-effet** (relation entre l'exposition et l'intensité d'un effet) (Figure 7).

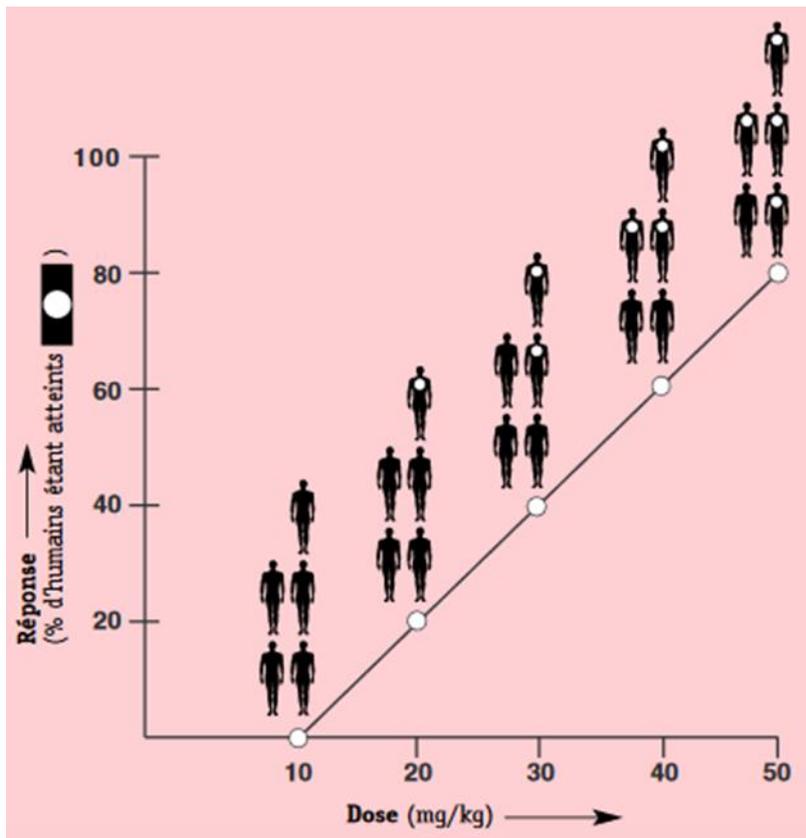


**Figure 7 : Relation entre la dose et l'effet**

**4.2. La valeur seuil :** représente la quantité minimale sous laquelle il ne se produit pas d'effet. Au-dessus de ce seuil, l'effet observé dépend de la dose,

Ce seuil s'explique par le fait que le corps humain est constitué d'un grand nombre de cellules, de tissus et d'organes ayant une sensibilité variable et qu'il possède des mécanismes de défense ou d'adaptation.

**4.3. La population d'individus :** de nombreux effets possibles peut se manifester différemment chez plusieurs personnes exposées à une même dose d'un toxique. C'est ce qu'on appelle la **relation dose-réponse** ou **exposition-réponse (Figure 8)**.



**Figure 8 : Relation entre la dose et la réponse**

## **5. Les facteurs influençant les effets toxiques :**

### **5.1. 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, (ex : sel de table), tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités (ex : dioxine).

De plus, les caractéristiques physico-chimiques, (ex : la grosseur des poussières, la volatilité et la solubilité dans l'eau), interviennent également dans la réponse toxique.

### **5.2. 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.

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

2- **Facteurs physiopathologiques** :

- **L'âge** : La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les enfants et les personnes âgées.
- **Le sexe**
- **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.

### **5.3. L'environnement :**

- Certains facteurs environnementaux, c-à-d les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité : **La lumière et la température** peuvent modifier les effets d'un toxique.
- En milieu de travail, l'exposition à des **mélanges de produits chimiques** cause des problèmes très importants  
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 (Tableau 4).
  - **Addition** (additivité) : la réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.
  - **Synergie** : 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 4 : Interactions possibles entre certains produits chimiques.**

INTERACTION		MODÈLE	EFFET
Additivité*	Addition	$1 + 2 = 3$	Aucune interaction
Supraadditivité	Synergie	$1 + 2 = 5$	Augmentation
	Potentialisation	$0 + 3 = 5$	
Infraadditivité	Antagonisme	$0 + 3 = 2$	Diminution
		$-2 + 3 = 1$	

## 6. Différents types de toxicité :

### 6.1. Selon la nature du produit toxique :

#### - Toxicité directe

Le toxique produit ses effets néfastes sans aucune biotransformation, sa nature chimique est responsable de sa toxicité. Exemple :

- Acides forts et bases fortes
- Les oxydants (ingestion d'eau de javel)
- Le monoxyde de carbone (CO), etc.

- **Toxicité indirecte**

Le toxique n'est pas toxique tel qu'il est, mais nécessite une biotransformation pour révéler sa toxicité, une réaction métabolique (hydrolyse, oxydation, etc.). Ex : le paracétamol.

## **6.2. Selon les effets toxiques :**

- **Toxicité aiguë**

Dans ce cas les signes de l'intoxication se manifestent rapidement après l'ingestion, ne dépassant pas 24 heures.

La DL 50 ou la dose létale 50 est 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 testée par kilo d'animal.

- **Toxicité subaiguë (à moyen termes)**

Le toxique est administré plusieurs fois pendant une période plus longue n'excédant pas trois mois. On cherche à déterminer les organes et les fonctions touchées par ce toxique.

- **Toxicité chronique (à long termes)**

Porte sur un temps suffisamment long plus de trois mois, il s'agit d'une toxicité qui apparait par cumul de toxique dans l'organisme et que l'on appelle **toxicité cumulative**. Elle peut causer des effets cancérogènes, mutagènes, tératogènes (toxicité génétique).

## **6.3. Toxicité chimique et métabolique :**

- **Toxicité chimique**

La molécule exprime sa toxicité en réagissant chimiquement avec l'organisme. (ex : CO, cyanure (KCN) qui se lie à l'ion ferrique d'une enzyme mitochondriale bloquant la respiration cellulaire).

### - **Toxicité métabolique**

Toxicité développée par les produits du métabolisme. (ex : Paracétamol et Aspirine).

### **6.4. Toxicité génétique :**

Les effets provoqués par le toxique touchent :

- Le génome humain (**mutagenèse** : modifications permanentes et transmissibles dans le génome. ex : irradiation),
- Les capacités de multiplication des cellules (**cancérogenèse** : apparition ou l'accélération de développements des cellules malignes. ex : amiante, tabac)
- Ou le développement de l'embryon (**tératogenèse** : apparition de malformations congénitales au cours de développements de l'embryon après l'exposition ou l'ingestion de la substance pendant la gestation. Les trois premiers mois sont les plus à risque. ex : thalidomide, anti-vitamine K, antithyroïdiens, les hypoglycémiant).

## **7. Principaux types d'intoxication :**

### **7.1. Intoxication médicamenteuse :**

- **Toxicité médicamenteuse aiguë** : elle se manifeste rapidement et immédiatement, après une prise unique ou à courte terme après plusieurs prises rapprochées. (ex : surdosage médicamenteux par erreur de posologie ou tentative de suicide).
- **Toxicité médicamenteuse chronique** : elle se manifeste retardement après une administration répétée et prolongée d'un médicament (ex : irritation ou ulcération digestif après administration répétée des antiinflammatoires).

### **7.2. Toxico-infection :**

#### **- Intoxications alimentaires**

La gravité toxicologique des mycotoxines représentée aussi par ses effets carcinogènes. Ce qui nécessite une surveillance extrêmement sévère sur les produits alimentaires : la commercialisation et la consommation sont strictement interdites en cas de présence d'aflatoxines au-delà d'un seuil très bas.

**Mycotoxines** : Molécules toxiques issues du métabolisme secondaire de certaines espèces de champignons microscopiques : moisissures, se développant sur les aliments.

### **7.3. Intoxication par des polluants**

#### **- Intoxication par des métaux et métalloïdes**

- Plomb, mercure, arsenic,

#### **- Intoxication par les pesticides organochlorés**

Organochlorés (pesticides de 1ère génération) composé organique auquel on a substitué 1 ou plusieurs atomes d'H par atomes de Cl.

### **7.4. Intoxication par des plantes toxiques :**

- Herbe du diable, herbe des sorciers (Datura), Tidilla, Habb el fahm (Belladone), Amandes amer et laurier rose (Defla).

## CHAPITRE IV : CIBLES TOXIQUES

### 1. Cibles toxicologiques :

- Le concept de cible toxicologique ne fait l'objet d'un développement particulier que dans la mesure où il est porteur d'une ambiguïté : celle qui s'attache à la séparation entre effets intentionnels et non-intentionnels.

### Caractéristique d'une cible intentionnelle :

Lorsque l'objectif est de réduire les populations d'un organisme considéré comme indésirable, la mise en pratique de méthodes de lutte implique que soient respectés les 10 «commandements» suivant (Hollingworth *et al.*, 1984) :

- 1- La cible doit présenter une forte probabilité d'affecter des espèces clairement identifiées comme génératrices de nuisances économiques graves.
- 2- La validation de l'objectif implique que la cible puisse être effectivement accessible aux traitements.
- 3- La réponse économique finale à la destruction effective de la cible doit être rapide.
- 4- La cible doit offrir un fort potentiel de sélectivité.
- 5- La cible doit offrir de faibles potentialités d'acquisition de résistance.
- 6- Il importe de disposer de moyens déjà connus d'atteindre la cible choisie, afin qu'ils puissent servir de guides pour en développer de nouveaux.
- 7- La pharmacocinétique des composés-pilotes, des toxiques et/ou de leurs vecteurs vers les cibles doit présenter des caractéristiques favorables à l'objectif.
- 8- Il doit exister des protocoles convenables pour éprouver l'activité des traitements, aussi bien in-vitro qu'in-vivo.
- 9- L'infrastructure physiologique et biochimique du système-cible doit être raisonnablement bien connue.
- 10- Le concept doit être de préférence nouveau.

### 2. Cibles fonctionnelles :

Une fonction physiologique ou comportementale est assurée par un ensemble de réactions moléculaires.

### **3. Cibles moléculaires :**

La distinction entre molécule et fonction est floue pour révéler une présentation de choix, seuls quelques aspects particulièrement importants pour la toxicologie sont présentés :

- **Le génome** : la fonction de reproduction est fondée sur la stabilité du génome des organismes et surtout sur sa fiabilité et sa transmission aux générations suivantes, pour cela il constitue une cible majeure à atteindre par de nombreuses substances étrangères à l'organisme. Une fonctionnalité qui peut perturber toute la fonction cellulaire, les structures moléculaires impliquées, la membrane nucléaire, l'ADN, l'ARN, l'ensemble des enzymes impliquées dans la duplication, la transcription et la traduction, mais aussi dans le contrôle et la réparation des erreurs de la transcription avec des effets de mutation.
- **Les cibles hormonales** : il est maintenant bien établi que les végétaux régulent leurs propres fonctions physiologiques au moyen d'une large palette de substances que l'on apparente à des hormones.
- **Cibles moléculaires végétales** : la lutte contre les adventices a entraîné un énorme développement du marché des herbicides. Parmi les cibles visées, très peu sont spécifiques, et ce n'est guère que dans le mode de la période d'application que résident les éléments qui déterminent la spécificité. C'est ce qui a déterminé le recours à l'introduction dans certaines espèces cultivées par génie génétique, de gènes procurant une résistance à certains herbicides.

### **4. Cibles multifonctionnelles :**

Certaines cibles moléculaires sont importantes du fait qu'un mécanisme commun contrôle de nombreuses fonctions biochimiques vitales, comme par exemple :

- **La phosphorylation** : cet ensemble de fonctions est opéré par une famille d'enzymes présentant des points communs de fonctionnement, et donc susceptible de constituer une cible commune à un toxique actif sur l'une des enzymes de la famille. Parmi les fonctions impliquées figurent les suivantes, qui sont communes à tous les êtres vivants :
  - Phosphorylation de molécules en présence d'ATP (Kinases).
  - Activation de récepteurs hormonaux.
  - Phosphorylation post-traditionnelle de nombreuses protéines.

- Glycogénolyse.
- Régulation des hormones
- Mouvement musculaire, cellulaire et flagellaire.
- **Les facteurs polyvalents** : les systèmes utilisant l'AMP cyclique et GMP cyclique, constituent des cibles polyvalentes.

## CHAPITRE V : RELATION QUANTITATIVES ET MODELISATION

### 1. Introduction :

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études **qualitatives** (non mesurables) ou **quantitatives** (mesurables) adéquates. Il existe plusieurs types d'études qui nous permettent d'évaluer les effets d'un toxique. On peut les classer dans quatre catégories (figure 9) ;

- Les études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus ou les études de cas.
- Les études expérimentales *in vivo*, qui utilisent des animaux (ex. : lapin, rat et souris);
- Les études *in vitro*, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules;
- Les études théoriques par modélisation (ex. : structure-activité).

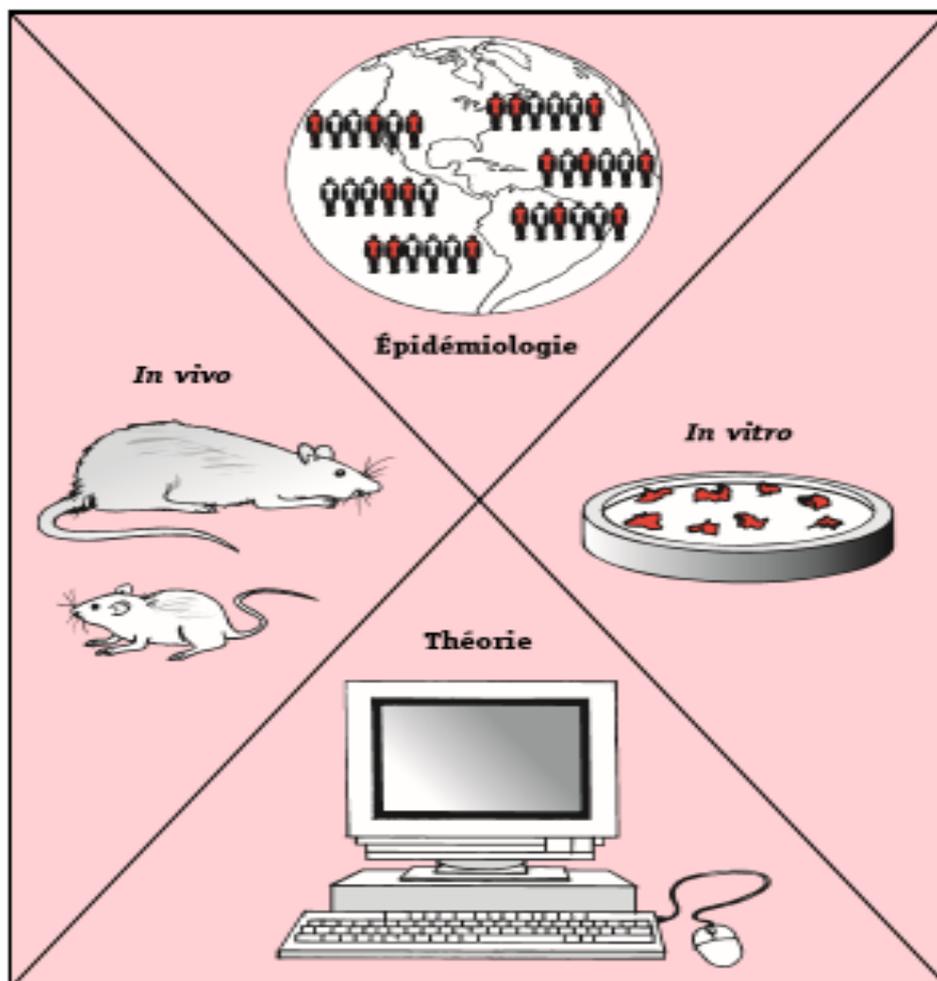


Figure 9 : Les différents types d'études

## **2. Concept de risque :**

La démarche générale d'une évaluation des risques par modélisation consiste essentiellement à mettre en relation les données toxicologiques sur les substances en cause avec les niveaux d'exposition potentiels estimés pour un récepteur, selon les conditions d'exposition propres à la zone d'étude. Cette approche peut être décrite en quatre principales étapes :

- a. L'identification du danger** consiste à identifier les substances potentiellement présentes et pouvant poser un risque pour la santé (sélection des substances d'intérêt).
- b. La caractérisation toxicologique** de chaque substance consiste à identifier les effets possibles sur la santé et les niveaux jugés sécuritaires disponibles, c'est-à-dire les niveaux assurant l'absence d'effets pour la santé humaine et permettant d'estimer le risque. Lorsque ces estimateurs de risque ont été dérivés par des agences de santé reconnues, ils sont appelés valeurs toxicologiques de référence (VTR).
- c. La caractérisation de l'exposition** consiste à estimer, par modélisation, les niveaux d'exposition de l'organisme récepteur (humain) à partir des concentrations estimées dans les milieux environnementaux d'intérêt et des conditions d'exposition à ces différents milieux.
- d. L'estimation et l'évaluation des risques** consistent, respectivement, à comparer les niveaux d'exposition obtenus avec les valeurs toxicologiques (calcul des indices de risque) et à comparer les risques ainsi estimés avec les niveaux de risque pour la santé jugés négligeables par l'INSPQ (Institut national de Santé publique du Québec), en tenant compte des incertitudes reliées aux différents intrants de la modélisation. L'INSPQ (2012) juge que le risque est négligeable lorsque le risque additionnel de cancer est inférieur ou égal à un cas par million de personnes exposées durant toute leur vie ( $\leq 1 \times 10^{-6}$ ), et en l'absence de risque d'autres effets.

Lorsqu'aucune VTR appropriée n'est disponible, le risque peut être estimé et évalué selon une approche alternative, dite approche de la « marge d'exposition ». Cette approche, couramment utilisée par Santé Canada pour évaluer le risque posé par des substances présentes dans l'environnement, est basée sur la comparaison du niveau d'exposition estimé avec le niveau d'effet dit critique, c'est-à-dire le plus faible

niveau d'exposition auquel des effets ont été documentés. Le risque est alors évalué en fonction de la valeur de la marge d'exposition obtenue et des incertitudes.

### **3. Relation structure-activité :**

C'est l'analyse de la structure moléculaire d'un produit chimique pour en tirer des informations prédictives sur ses propriétés essentielles telles que sa stabilité, sa distribution, sa captation, son absorption et sa toxicité.

L'étude de la relation structure-activité est l'une des méthodes d'identification des produits chimiques potentiellement dangereux. Elle permet d'isoler les substances exigeant une évaluation complémentaire ou de prendre une décision à un stade précoce pour un produit chimique nouveau et peut, de ce fait, répondre aux attentes de l'industrie et des pouvoirs publics.

### **4. Valeurs toxicologiques de références (VTR) :**

Une VTR est un **indice toxicologique** qui permet de qualifier ou quantifier un risque pour la santé humaine. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, sub-chronique ou chronique), d'une voie d'exposition (orale, respiratoire, cutanée,...), d'un type d'effet (reprotoxique, cancérogène,...), voire d'une catégorie de population (enfant, femme enceinte,...). La construction des VTR constitue donc une étape clé de la démarche d'évaluation des risques sanitaires (réglementation Installations classées pour la protection de l'environnement "ICPE", prévention, gestion locale d'une situation dégradée).

Le mode de construction des VTR dépend des données disponibles sur les mécanismes d'action biologique des substances et d'hypothèses communément admises : on distingue ainsi des «VTR sans seuil de dose» et des «VTR à seuil de dose».

- **Les VTR à seuil de dose** correspondent à une estimation de la quantité de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste. Sont classés dans cette catégorie principalement les effets non cancérogènes et cancérogènes non génotoxiques directs.
- **Les VTR sans seuil de dose** s'expriment sous la forme d'un ERU (excès de risque unitaire) et se définissent comme une augmentation de la probabilité,

par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu exposé lors de sa vie entière à une unité de dose de la substance développe une pathologie. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes génotoxiques directs.

### **5. Théorie de létalité :**

Chez les espèces mammaliennes, lorsque le toxique pénètre dans l'organisme par toutes les voies, sauf la voie pulmonaire, la toxicité s'exprime par la Dose Effective 50 (DE<sub>50</sub>). Elle correspond à la quantité de

- **La dose effective (DE<sub>50</sub>)**: substance (exprimée en masse de toxique par kg de poids corporel) qui en moyenne produit un effet (vomissement, tremblement, ...) sur la moitié de la population.
- **La Dose Létale 50 (DL<sub>50</sub>)** correspond à la quantité de substance (exprimée en masse de toxique par kg de poids corporel) qui produit la mort de la moitié de la population.

Lorsque la substance administrée pénètre dans l'organisme par inhalation, la notion de dose est remplacée par celle de concentration,

- **Concentration Effective 50 (CE<sub>50</sub>)** et **Concentration Létale 50 (CL<sub>50</sub>)**. La concentration s'exprime par la formule :  $V_a/(V_a+V_d)*100$

Avec **V<sub>a</sub>**= volume de gaz toxique et **V<sub>d</sub>** = volume d'air dans lequel il est situé. Ces concentrations sont exprimées en mg.m<sup>-3</sup> ou (ppm).

Cette distinction entre dose et concentration se décline pour les différents paramètres toxicologiques qui pourront être dérivés à partir de la relation dose-effet.

## CHAPITRE VI : MANIFESTATIONS TOXIQUES

### 1. Description des manifestations selon différents type d'effets toxiques :

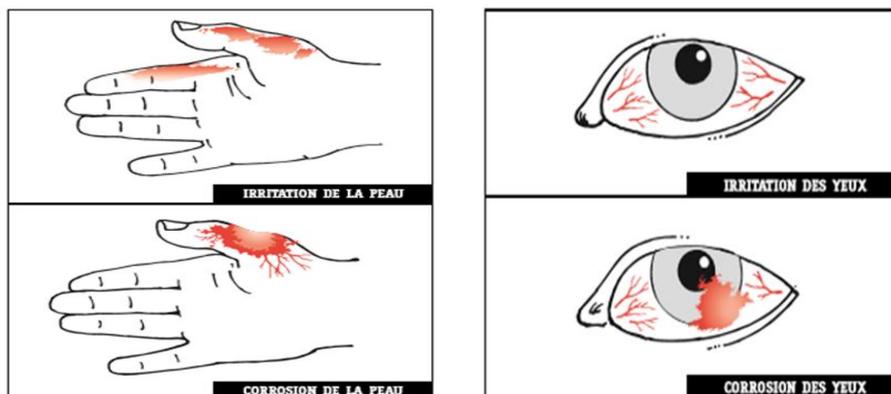
#### 1.1. L'irritation et la corrosion :

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) ;
- 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(figure 10).



## Figure 10 : Irritation et corrosion de la peau et des yeux

### 1.2. 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 (figure 11).

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. En se multipliant, ces cellules anormales forment une masse appelée **tumeur**. Il existe deux types de tumeurs : la tumeur bénigne et la tumeur maligne.

**Tumeur bénigne** la tumeur qui n'envahit pas le tissu d'origine ou qui ne se propage pas dans d'autres organes.

**Tumeur maligne** celle qui peut envahir et détruire les tissus sains avoisinants ou se répandre dans le corps. C'est cette dernière que l'on qualifie de tumeur cancéreuse. Un agent qui cause le cancer est qualifié de **cancérogène**.

La **métastase** est une cellule cancéreuse maligne qui quitte le foyer de croissance initial et s'attaque aux tissus avoisinants, emprunte la circulation lymphatique pour atteindre les ganglions, passe dans le sang et colonise d'autres organes, formant ainsi des foyers secondaires.

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).

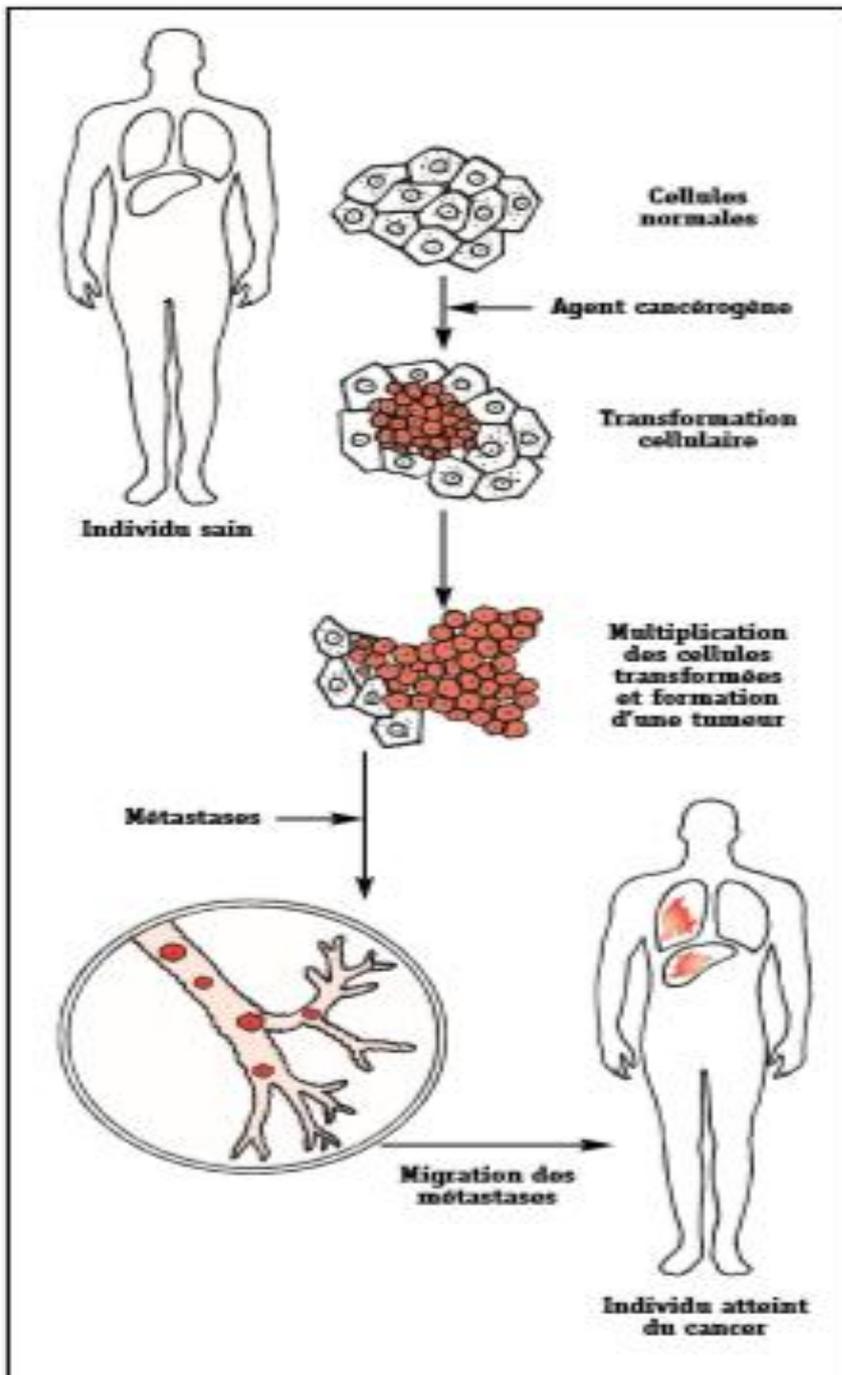


Figure 11 : La cancérogénicité

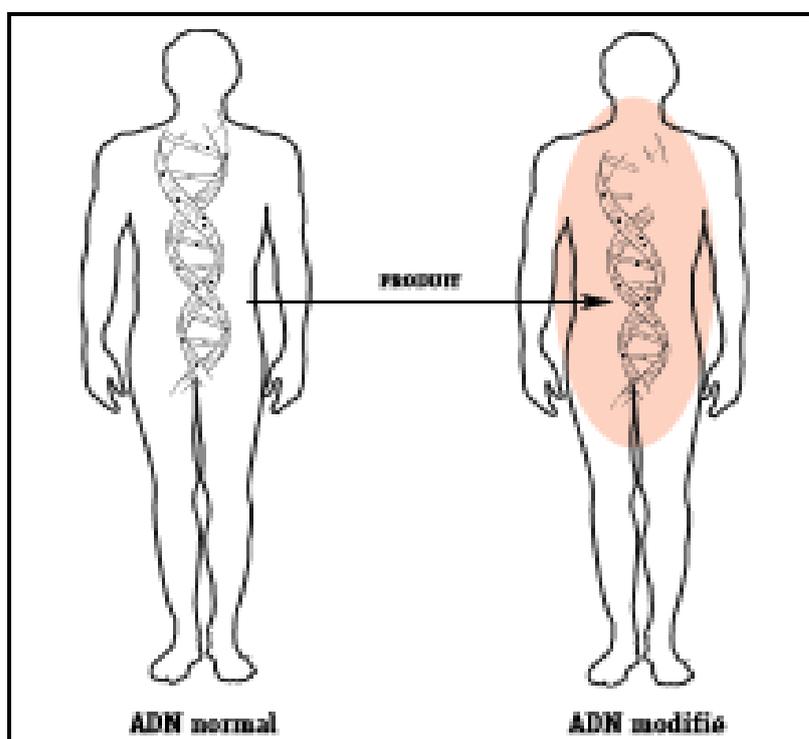
### 1.3. La mutagénicité (effet mutagène) :

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.

Il existe deux types de cellules susceptibles d'être affectées : la cellule **somatique** et la cellule **germinale**. Les cellules somatiques comprennent toutes les cellules du corps (ex. : cellules hépatiques, neurones), sauf les cellules germinales. Les cellules germinales sont les spermatozoïdes et les ovules.

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 (Figure 12).

Il existe des agents mutagènes de nature chimique (ex : acrylamide, cyclophosphamide) ou physique (ex : radiations ionisantes).



## Figure 12 : L'effet mutagène

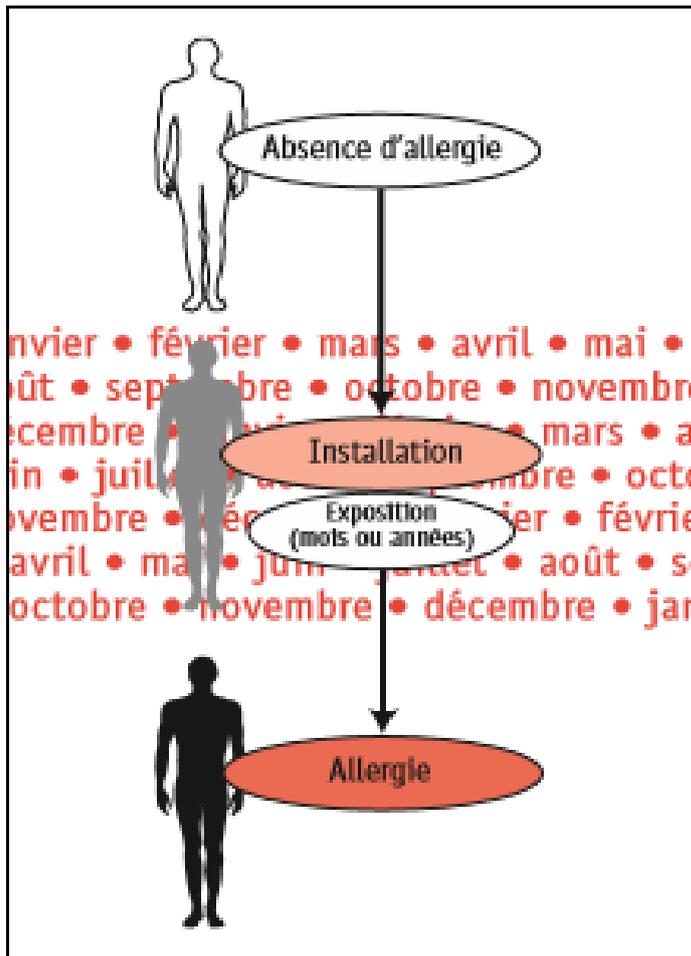
### 1.4. L'allergie (la sensibilisation):

L'organisme humain possède divers systèmes de défense qui lui permettent de reconnaître les substances favorables à son bon fonctionnement. Lorsque l'organisme répond d'une façon excessive ou exagérée à des produits chimiques étrangers qui ne provoquent habituellement pas de réaction immunologique, on parle d'allergie.

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 (figure 13).



**Figure 13 : La sensibilisation**

Les allergènes peuvent emprunter plusieurs voies : la voie aérienne, la voie cutanée, l'ingestion et l'injection. Les deux premières sont les plus fréquentes en milieu de travail et créent également beaucoup de problèmes dans la vie courante :

- Les allergènes aériens (moisissures, poils d'animaux, pollen de l'herbe à poux) peuvent causer de l'écoulement nasal, des éternuements, de la congestion, du larmoiement, du picotement et le gonflement des yeux. Si ces symptômes nous apparaissent surtout comme incommodants, n'oublions pas qu'ils peuvent s'aggraver et conduire à des complications médicales ; de plus, l'inhalation d'allergènes (tels que les isocyanates qu'on trouve dans certaines peintures) peut être dangereuse et causer de l'asthme.
- Les allergènes de contact (herbe à puce, nickel) peuvent causer des éruptions et des démangeaisons.

- Les allergènes injectés (morsures, piqûres d'insectes) peuvent causer des éruptions, de la fièvre, des nausées, des vomissements et des crampes d'estomac.
- Les allergènes ingérés (aliments et leurs constituants, tels que les œufs et les arachides) peuvent être la cause d'éruptions et d'une manifestation allergique violente (telle qu'un choc anaphylactique).

### **1.5. 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 regroupée comme suit :

- Les effets sur la fertilité ;
- Les effets sur le développement (prénatal et postnatal);
- Les effets durant la lactation.

Les effets toxiques peuvent affecter la **fertilité**, tant chez l'homme que chez la femme. Les atteintes de la libido, du comportement sexuel, de la spermatogenèse, du développement ovarien (oogenèse) ou de la capacité de fécondation.

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. Cependant, il peut également y avoir d'autres atteintes *in utero*, telles que des retards de développement et des troubles fonctionnels de l'embryon et du fœtus. Ils peuvent alors être regroupés sous les termes d'**embryotoxique** ou **foetotoxique** et d'**effet postnatal** en fonction du stade de développement (embryon ou fœtus) selon qu'ils se produisent avant la naissance (prénatale) ou après la naissance (postnatale).

## **2. Description des manifestations par systèmes biologiques et organes cibles :**

### **2.1. 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).

## **2.2. La néphrotoxicité :**

C'est un effet toxique sur le **rein**. Le rein est l'organe d'élimination responsable de la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle dans la régulation de l'équilibre des liquides du corps et contribue à débarrasser le sang de ses impuretés, et notamment de certains toxiques (ex. : le cadmium, le chloroforme).

## **2.3. La neurotoxicité :**

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. Le système nerveux est formé de deux ensembles, le système nerveux central (S.N.C) et le système nerveux périphérique (S.N.P).

- Le **système nerveux central** comprend l'encéphale, lequel est constitué des organes situés dans la boîte crânienne (cerveau, cervelet et tronc cérébral) et de la moelle épinière.
- Le **système nerveux périphérique** est constitué par les nerfs et leurs renflements (ganglions nerveux).

Il existe diverses catégories d'effets neurotoxiques, par ex :

- La **dépression du SNC**, dont les symptômes sont des maux de tête, des nausées, des vomissements, des étourdissements, etc. qui se manifestent à la suite d'une exposition à des solvants tels que le **toluène et le xylène**;
- La **neuropathie périphérique** (affection SNP) qui peut être produite par des solvants tels que le **n-hexane**;
- Le **tétanos**, qui consiste en des contractures musculaires et qui est causé par une toxine biologique produite par le ***Clostridium tetani***. Cette dernière peut pénétrer dans l'organisme à la suite d'une lésion de la peau ou des muqueuses (ex : blessure avec un clou) ou à l'occasion de travaux agricoles;
- La **paralyse musculaire** causée par une toxine biologique produite par le ***Clostridium botulinum*** et qui peut résulter de l'ingestion de certains aliments avariés ou de la contamination d'une plaie faite au moment de la manipulation d'un objet contaminé.

#### **2.4. 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 biphénylpolychlorés ou BPC) ;
- Les dermatoses aggravées par le milieu de travail, comme celles qui peuvent être aggravées par un travail en milieu humide.

#### **2.5. La toxicité de l'appareil respiratoire :**

L'**appareil respiratoire** est constitué des voies aériennes supérieures (nez, pharynx ou gorge), de la trachée, des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires. L'humain est exposé par inhalation à divers agents qui existent sous plusieurs formes (gaz, vapeur, gouttelettes, fines particules) et en diverses tailles et qui ont leur toxicité et leurs caractéristiques physiques propres.

- 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 SNC 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).

### **2.6. 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).

## Références bibliographiques

Bismuth C., 2000. Toxicologie clinique, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 5 éd., 1092 p.

Fournier, E. 1993. Toxicologie. Ed : ELLIPSES. 848p.

Jones A.L., Dargan P. I., 2008. Toxicologie d'urgence, Belgique, Elsevier, 163 p.

Quemeneur E., Lamazurier E. et Ménager M.T. ,2012. « La toxicologie : la multidisciplinarité au service de la sécurité sanitaire et environnementale », L'Actualité chimique, no 367-368, p. 17-23.

Silbergeld, E.K., 1990. «Developing formal risk assessment methods for neurotoxicants: An evaluation of the state of the art», dans B.L. Johnson, W.K. Anger, A. Durao et C. Xintaras (directeurs de publication): Advances in Neurobehavioral Toxicology (Chelsea, Michigan, Lewis).

## Références du Net

Notions de toxicologie - CNESST

[http://www.cnesst.gouv.qc.ca/Publications/200/Documents/dc\\_200\\_348.pdf](http://www.cnesst.gouv.qc.ca/Publications/200/Documents/dc_200_348.pdf)

TRUHAUT, R. « TOXICOLOGIE », Encyclopædia Universalis

<http://www.universalis.fr/encyclopedie/toxicologie/>