

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderahmane Mira de Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences Alimentaires

Polycopié de cours de

Toxicologie



Niveau : Tous les étudiants ayant le module de toxicologie générale dans leur cursus.

Enseignant : Dr. MOKRANI Abderrahmane.

Sommaire

Chapitre I : Principes de base de toxicologie.....	3
Chapitre II : Biotransformation des toxiques.....	21
Chapitre III : Toxicocinétique.....	30
Chapitre VI : Toxicité des pesticides.....	43
Chapitre V : Toxicité des métaux lourds.....	52
Chapitre VI : Autres agents toxiques.....	62
1. Toxines.....	62
1.1. Toxines bactériennes.....	63
1.2. Mycotoxines.....	67
1.3. Toxines algales.....	68
1.4. Toxines végétales.....	70
1.5. Toxines animales.....	71
2. Additifs alimentaires.....	72
3. Solvants.....	73
4. Médicaments thérapeutiques.....	75

Introduction

Les origines de la toxicologie semblent être profondément enracinées dans l'histoire de la civilisation humaine. Nos ancêtres dans leur quête de nourriture devaient avoir essayé de manger une variété d'aliments d'origine tant végétale qu'animale et avaient vite reconnu qu'il y avait des conséquences néfastes ainsi que des conséquences bénéfiques liées à la consommation de cette matière. L'histoire nous a donc appris à classer toutes les substances dans deux classes : celles qui sont sans danger et les autres qui sont nocives. Traditionnellement, le terme aliment était utilisé pour désigner les substances bénéfiques essentielles au fonctionnement du corps humain. Les substances qui étaient distinctement nocives pour le corps ont été classées comme des poisons.

Ce concept impliquant la division des produits chimiques en deux catégories a persisté jusqu'à nos jours. Cependant, Loomis (1978), toutefois, a suggéré qu'une telle classification, au sens strictement scientifique du terme, n'était pas justifiée, principalement parce qu'une ligne de démarcation stricte permettant de classer et de séparer les produits chimiques bénéfiques et nocifs ne peut pas être tracée et que le degré de nocivité de tout composé est essentiellement liée à la quantité consommée.

En effet, l'ensemble du concept de toxicité doit être évalué du point de vue du concept du risque/bénéfice associé à la consommation d'une substance donnée. En fait, Paracelsus (1493-1541) il y a plus de 400 ans a souligné que «toutes les substances sont des poisons; il n'y en a pas qui ne soit pas un poison, la bonne dose distingue un poison et un remède». Il est évident qu'il n'existe pas de substance ou de produit chimique absolument sans danger qui soit exempt d'effets néfastes dans toutes les conditions d'exposition. De même, aucun produit chimique ne peut être utilisé en toute sécurité en limitant la dose ou l'exposition. Presque tout ce que nous consommons, y compris le sel, le sucre, l'amidon, les graisses, les protéines,

certains minéraux et vitamines, et même de l'eau, a des effets néfastes lorsqu'il est consommé à une concentration suffisamment élevée. Cependant, cela ne signifie pas nécessairement que la substance est dangereuse pour l'homme.

Les composés toxiques présents dans nos aliments, nos médicaments et notre environnement - même s'ils doivent être minimisés - constituent des dangers inévitables de la vie. Une substance considérée comme toxique/antinutritive a une capacité plus ou moins élevée d'induire des effets délétères sur l'organisme lorsqu'elle est testée d'elle-même à certaines doses. Cela ne se produit pas toujours dans les conditions alimentaires habituelles. Nous consommons quotidiennement de nombreuses substances toxiques dans notre régime alimentaire habituel, sans présenter aucun signe d'intoxication. Ceci est probablement dû au fait que les toxiques naturels n'exercent généralement leurs effets que lorsqu'ils sont consommés dans des conditions particulières ou en présence d'autres substances potentialisantes. En outre, la concentration de ces composés naturellement présents dans les aliments est souvent si faible que les produits doivent être consommés quotidiennement en quantités non réalistes, pendant une période prolongée, afin que l'intoxication se produise.

C'est donc la «dose» de toute substance qui détermine son degré de nocivité. Si une dose suffisante est ingérée ou absorbée, un effet nocif ou toxique se produira en fonction de la capacité de ce composé à exercer une altération sérieuse ou destruction d'une fonction biologique. Le principe de base de la science de la toxicologie en ce qui concerne les effets biologiques d'un agent chimique consiste à étudier cette relation qui existe entre la dose ou la concentration et la réponse obtenue.

Chapitre I : Principes de base de toxicologie

Introduction

Les origines de la toxicologie moderne peuvent être attribuées à Mathieu Joseph Bonaventure Orfila (1788-1853). En 1815, Orfila publia un livre classique, le premier consacré aux effets nocifs des produits chimiques sur les organismes. Ce travail a abordé de nombreux aspects de la toxicologie reconnus comme valables aujourd'hui. Sont incluses les relations entre la présence démontrée d'un produit chimique dans le corps et les symptômes d'empoisonnement observés, les mécanismes par lesquels les produits chimiques sont éliminés du corps et le traitement de l'intoxication par des antidotes. Depuis la création d'Orfila, la science de la toxicologie a évolué à un rythme de plus en plus rapide, avec des avancées dans les sciences biologiques, chimiques et biochimiques fondamentales. Parmi ces avancées, il convient de citer les instruments et techniques modernes d'analyse chimique qui permettent de mesurer les poisons chimiques et leurs métabolites à des niveaux très bas et avec une sensibilité remarquable, augmentant ainsi considérablement les capacités de la toxicologie moderne.

1. Poisons et toxicologie

Un poison ou une substance toxique est une substance nocive pour les organismes vivants en raison de ses effets néfastes sur les tissus, les organes ou les processus biologiques. La toxicologie est la science des poisons. Un toxicologue traite des substances toxiques, de leurs effets et de leurs probabilités. Ces définitions sont soumises à un certain nombre de qualifications. Le caractère toxique ou non d'une substance dépend du type d'organisme exposé, de sa quantité et de la voie d'exposition. Dans le cas d'une exposition humaine, le degré de dommage causé par un poison peut dépendre fortement du fait que l'exposition soit cutanée, par inhalation ou par ingestion. Par exemple, quelques parties par million de cuivre

dans l'eau potable peuvent être tolérées par les humains. Cependant, à ce niveau, il est mortel pour les algues dans leur environnement aquatique, alors qu'à une concentration de quelques parties par milliard, le cuivre est un nutriment nécessaire à la croissance des algues. Des différences subtiles comme celle-ci se produisent avec un certain nombre de types de substances.

2. Domaines spécialisés de la toxicologie

Étant donné la grande variété de substances toxiques et leurs effets toxiques, il est évident que la toxicologie est un domaine vaste et diversifié. Trois domaines spécialisés de la toxicologie doivent être signalés. La *toxicologie clinique* est principalement pratiquée par des médecins qui étudient le lien entre les substances toxiques et les maladies qui leur sont associées. Par exemple, un toxicologue clinicien serait impliqué dans le diagnostic et le traitement des cas d'empoisonnement. La *toxicologie médico-légale* traite en grande partie de l'interface entre les aspects médicaux et juridiques de la toxicologie et cherche à établir la cause et la responsabilité de l'intoxication, en particulier lorsqu'une activité criminelle est susceptible d'être impliquée. La *toxicologie environnementale* s'intéresse aux effets toxiques des polluants environnementaux sur les humains et d'autres organismes. Les sources, le transport, les effets et les interactions des substances toxiques au sein des écosystèmes revêtent une importance particulière car ils influencent la dynamique de la population au sein de ces systèmes. Ce domaine constitue la branche de la toxicologie environnementale appelée écotoxicologie

3. Sources des composés toxiques

Plusieurs composés naturels et synthétiques sont de puissants toxiques et peuvent pénétrer dans la chaîne alimentaire humaine en tant que contaminants. Bien que toxiques,

beaucoup trouvent des utilisations importantes aux doses thérapeutiques en médecine clinique. Les principales sources de composés toxiques sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : Principales sources de composés toxiques

Sources des composés toxiques	Exemples
Composés organiques synthétiques	
Air (transport, procédés industriels, production d'énergie électrique, procédés de chauffage)	Monoxyde de carbone, oxydes d'azote et de soufre, hydrocarbures, particules.
Eau (eaux de ruissellement, eaux d'égout, déchets produits par les raffineries et les usines chimiques)	Produits phytochimiques, hydrocarbures, détergents, métaux lourds.
Contaminants alimentaires	Toxines bactériennes et fongiques, résidus de pesticides, alcaloïdes végétaux, résidus d'additifs de médicaments vétérinaires (par exemple, antibiotiques, œstrogènes), produits chimiques industriels.
Additifs alimentaires	Nitrates, nitrites.
Produits chimiques sur le lieu de travail	Métaux inorganiques, hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, hydrocarbures halogénés, alcools, esters, organométalliques, pesticides
Drogues	Cocaïne, méthamphétamines, diéthylamide d'acide lysergique (LSD), morphine, nicotine, barbituriques.
Médicaments thérapeutiques	Essentiellement tous les médicaments thérapeutiques qui peuvent être toxiques à fortes doses.
Produits agrochimiques	Pesticides, herbicides, nématicides, rodenticides.
Solvants	Hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, solvants halogénés, alcools.
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (combustion incomplète de matières organiques)	Pyrènes, anthracènes.
Produits cosmétiques	Thioglycolates, thioglycérol.
Toxines naturelles	
Les mycotoxines	Aflatoxines, fumonisines, alcaloïdes de l'ergot, trichothécènes, patuline.
Toxines microbiennes	Tétanos, botulisme, diphtérie, <i>Staphylococcus spp.</i>
Toxines végétales	Ricinine, solanine, chaconine, safrole, quinones, œstrogènes, inhibiteurs d'enzymes, lectines, glycosides cyanogéniques.
Produits chimiques inorganiques	
Métaux lourds, oxydes d'azote et de soufre.	

4. Types de substances toxiques

Les toxiques se présentent sous diverses formes et proviennent de différentes sources. Ceux qui proviennent de sources naturelles sont communément appelés toxines, alors que ceux produits par les activités humaines sont appelés toxiques. Ils peuvent être classés selon plusieurs critères, dont les suivants :

- Durée (aigu, chronique).
- Type d'action (locale, systémique)
- La voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive.
- Chimiquement, tels que les métaux lourds ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques, dont certains peuvent causer le cancer.
- Forme physique, telle que poussières, vapeurs ou liquides liposolubles.
- Source, telle que toxines végétales, sous-produits de combustion ou déchets dangereux produits par l'industrie pétrochimique.
- Utilisation, telle que pesticides, produits pharmaceutiques ou solvants.
- Organes ou tissus cibles, tels que les neurotoxines qui endommagent le tissu nerveux.
- Effets biochimiques, tels que liaison aux enzymes et inhibition ou conversion de l'hémoglobine transportant l'oxygène dans le sang en méthémoglobine inutile.
- Effets sur les organismes, tels que la cancérogénicité ou l'inhibition du système immunitaire.

Généralement, plusieurs catégories de classification sont appropriées. Par exemple, le parathion est un insecticide produit industriellement, auquel l'exposition peut se produire sous forme de pulvérisation, et qui se lie à l'enzyme acétylcholinestérase, ce qui affecte la fonction du système nerveux.

5. L'effet toxique

Les effets toxiques, très divers par leur nature, l'organisme cible et le mécanisme d'action ; résultent de l'interaction biochimiques entre le toxique (et/ou ses métabolites) et l'organisme. L'effet toxique est donc le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner une série de réactions physiologiques et métaboliques. L'effet toxique est lié à la voie d'absorption, à la gravité des lésions, au temps d'apparition, ainsi qu'au type des lésions. On entend par effet local celui qui survient au point de contact, tandis qu'un effet systémique est celui qui survient; après sa distribution dans l'organisme; à un endroit éloigné du point de contact initial. 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 même s'intensifient après l'arrêt de l'exposition. Un effet aigu ou immédiat se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), tandis qu'un effet chronique ou retardé ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années). Un effet morphologique aboutit à un changement de la morphologie d'un tissu visible au microscopie optique ou électronique, tandis qu'un effet fonctionnel détermine un changement dans les fonctions d'un organe (foie, rein, etc.).

5.2. Notion d'exposition

La majorité des toxiques doivent généralement pénétrer dans l'organisme pour produire des effets néfastes, sauf ceux causant des effets locaux. 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. Les différentes voies de pénétration des substances toxiques sont la respiratoire, cutanée, digestive (figure 1).

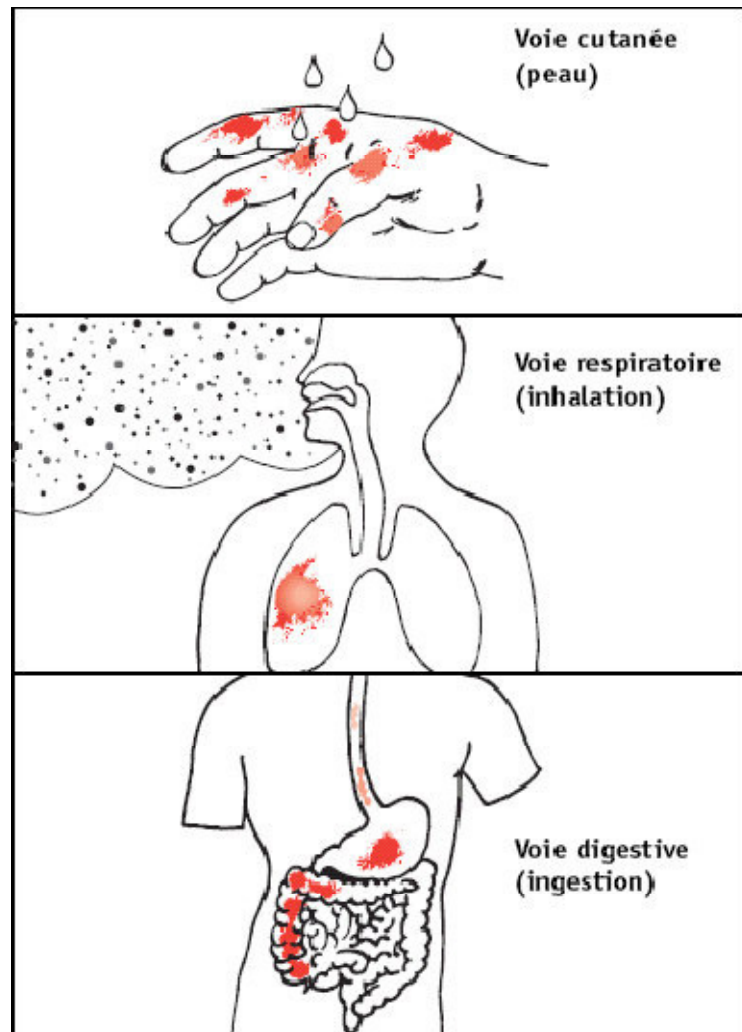


Figure 1 : Principales voies d'absorption des toxiques.

5.3. Effets fonctionnels et lésionnels

Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en changements fonctionnels ou lésionnels (morphologie). Les premiers touchent l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (modification de la fréquence respiratoire lors de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles. Les seconds causent une lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes (fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles. Enfin, des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

5.4. 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. Par exemple, le foie est un organe cible pour le chlorure de vinyle.

5.5. Relation entre la dose et l'effet toxique

La relation dose-réponse est l'un des concepts clés de la toxicologie. La dose est la quantité, généralement par unité de masse corporelle, d'un agent toxique auquel un organisme est exposé. La réponse est l'effet sur un organisme résultant de l'exposition à un toxique. Afin de définir une relation dose-réponse, il est nécessaire de spécifier une réponse particulière, telle que la mort de l'organisme, ainsi que les conditions d'obtention de cette réponse, telles que le délai à compter de l'administration de la dose. Considérons une réponse spécifique pour une population des mêmes types d'organismes. À des doses relativement faibles, aucun des organismes ne présente la réponse (par exemple, tous vivants), tandis qu'à des doses plus élevées, tous les organismes présentent la réponse (par exemple, tous meurent). Dans l'intervalle, il existe une gamme de doses auxquelles certains organismes répondent de la manière spécifiée, d'autres non, définissant ainsi une courbe dose-réponse. Les relations dose-réponse diffèrent selon les types et les souches d'organismes, les types de tissus et les populations de cellules.

La figure 2 montre une courbe dose-réponse généralisée. Une telle représentation graphique peut être obtenue, par exemple, en administrant différentes doses d'un poison de manière uniforme à une population homogène d'animaux testés et en traçant le pourcentage cumulé de décès en fonction du log de la dose. Le résultat est normalement une courbe en

forme de S, comme illustré à la figure 2. La dose correspondant au point médian (point d'inflexion) d'une telle courbe est l'estimation statistique de la dose qui entraînerait la mort chez 50% des sujets et est appelée DL50. Les doses estimées auxquelles 5% (DL5) et 95% (DL95) des sujets testés sont obtenues à partir du graphique en lisant les niveaux de dose pour les taux de décès 5% et 95%, respectivement.

Lorsque l'exposition aux substances toxiques est dans l'air que les animaux respirent ou dans l'eau dans laquelle les animaux aquatiques nagent, l'exposition est communément exprimée en concentration. Dans de tels cas, les valeurs de CL50 sont obtenues, où C représente la concentration plutôt que la dose.

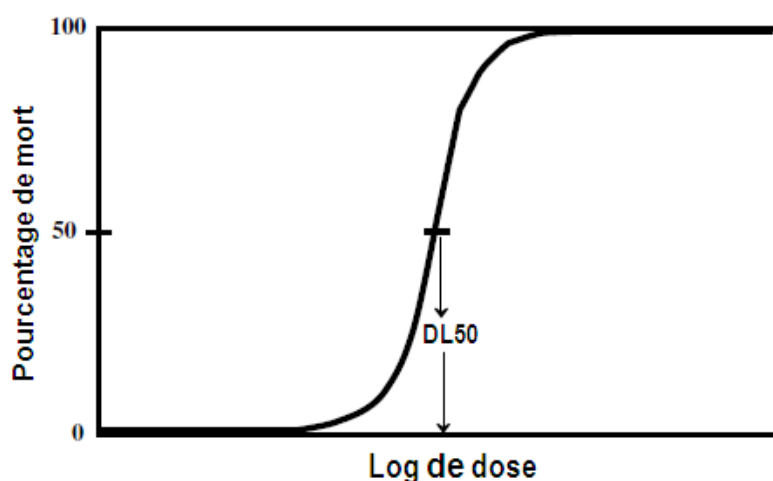


Figure 2 : Illustration d'une courbe dose-réponse dans laquelle la réponse est la mort de l'organisme.

- Si la DL_{50} est ≤ 5 mg/kg, le produit est extrêmement toxique ;
- Si la DL_{50} est comprise entre 5 et 50 mg/kg, le produit est très toxique ;
- Si la DL_{50} est comprise entre 50 et 500 mg/kg, le produit est toxique ;
- Si la DL_{50} est comprise entre 0,5 et 5 g/kg, le produit est peu toxique ;
- Si la DL_{50} est ≥ 5 g/kg, le produit n'est pas toxique ou l'est très peu.

5.6. Seuil toxique

La notion de seuil toxique est importante, car elle peut servir à fixer des normes. La valeur seuil représente la quantité minimale sous laquelle il ne se produit pas d'effet. Les doses seuils s'appliquent particulièrement aux effets aigus et sont très difficiles à déterminer, malgré leur importance cruciale pour déterminer les niveaux d'exposition sans danger aux produits chimiques. Dans le calcul des seuils, on ne prend pas en compte les sujets « hypersensibles » (insuffisant respiratoire pour les polluant de l'air par exemple, ou personnes génétiquement prédisposées...). On distingue :

- les *effets toxiques à seuil de dose* (quand les dommages sur un organisme apparaissent au-delà d'une certaine dose (correspondant souvent au dépassement des capacités de détoxification, compensation ou de réparation de l'organisme). On parle alors aussi de « dose maximale sans effet néfaste observable » (DMSENO) ou NOAEL en anglais pour *no-observed adverse effect level*).
- les *effets toxiques sans seuil de dose*, qui désignent des effets de toxiques pouvant agir quelle que soit la dose, quand par exemple une seule molécule suffit à provoquer un effet adverse dans une cellule, potentiellement néfaste pour l'organisme, par exemple à la suite d'une mutation de l'ADN. Cette catégorie regroupe les produits cancérogènes et mutagènes (ou génotoxiques).

Un *seuil de toxicité* peut éventuellement être précisé pour une sous-population vulnérable (ex : enfant, femme-enceinte, personne âgée, etc.).

5.7. Réversibilité et sensibilité

Les doses sublétales de la plupart des substances toxiques sont finalement éliminées de l'organisme. Si l'exposition n'a pas d'effet durable, on dit qu'elle est réversible. Cependant, si l'effet est permanent, il est dit irréversible. Les effets irréversibles de l'exposition subsistent après l'élimination de la substance toxique de l'organisme. La figure 3 illustre ces deux types

d'effets. Pour divers produits chimiques et différents sujets, les effets toxiques peuvent aller du totalement réversible au totalement irréversible.

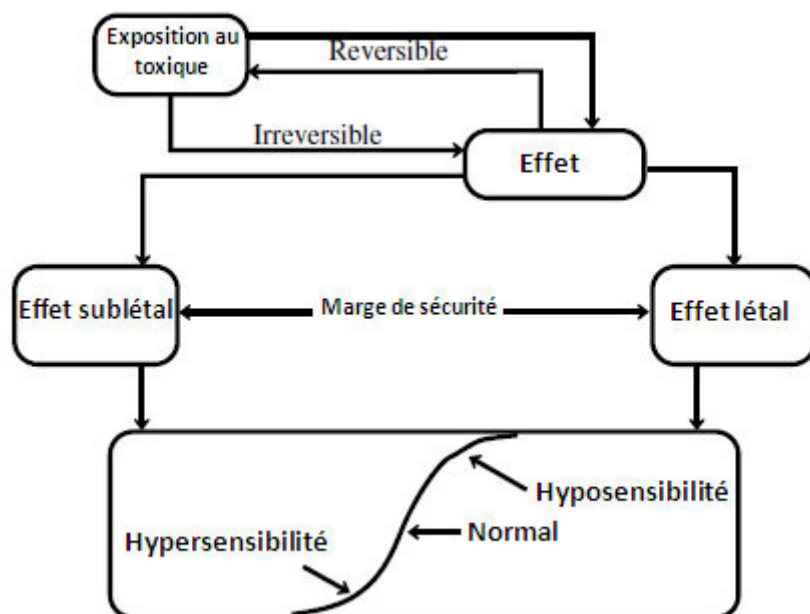


Figure 3 : Effets et réactions des substances toxiques.

5.8. Hypersensibilité et hyposensibilité :

L'analyse de la courbe dose-réponse, présenté à la figure 2, révèle que certains sujets sont très sensibles à un poison particulier (par exemple, ceux tués à une dose correspondant à DL5), alors que d'autres sont très résistants à la même substance (par exemple ceux ayant survécu à une dose correspondant à DL95). Ces deux types de réponses illustrent l'hypersensibilité et l'hyposensibilité, respectivement ; les sujets se situant dans les valeurs moyennes de la courbe dose-réponse sont qualifiés de normaux.

Dans certains cas, une hypersensibilité est induite. Après une ou plusieurs doses d'un produit chimique, un sujet peut développer une réaction extrême à celui-ci. Cela se produit avec la pénicilline, par exemple, dans les cas où les personnes développent une réaction allergique à l'antibiotique si grave que l'exposition entraîne la mort si les contre-mesures ne sont pas prises. Une sorte d'hyposensibilité est celle induite par des expositions répétées à une

substance toxique entraînant une tolérance et une toxicité réduite par des expositions ultérieures. La tolérance peut être due à une substance moins toxique atteignant un récepteur ou à un tissu développant une résistance aux effets de la substance toxique. Par exemple, l'exposition à des doses répétées de cadmium ; les animaux répondent en générant de plus grandes quantités de métallothionéine polypeptidique, qui est riche en groupes -SH qui se lient à l'ion Cd^{2+} , le rendant ainsi moins disponible pour les récepteurs.

6. Récepteurs

Il existe divers récepteurs sur lesquels agissent les substances toxiques ou leurs métabolites. Pour pouvoir se lier à un récepteur, la substance doit avoir la structure appropriée, ou plus précisément la configuration moléculaire stéréochimique appropriée. Les récepteurs sont presque toujours des matières protéiniques, normalement des enzymes. Les récepteurs non enzymatiques comprennent les récepteurs opiacés (nerfs), les gonades ou l'utérus.

L'acétylcholinestérase est l'un des exemples les plus fréquemment cités de récepteurs d'enzymes affectés par les substances toxiques. Il agit sur l'acétylcholine comme le montre la réaction :

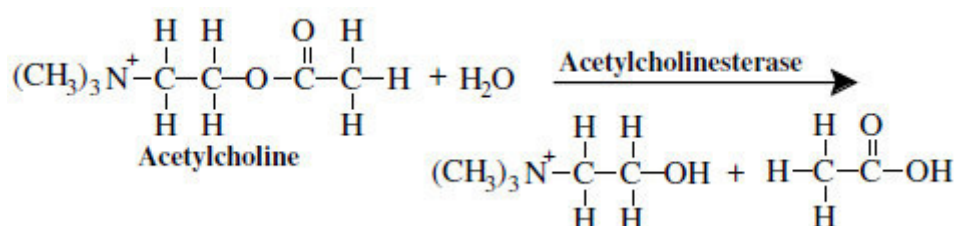


Figure 4 : Réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase.

L'acétylcholine est un neurotransmetteur, une substance clé impliquée dans la transmission de l'influx nerveux dans le cerveau, les muscles squelettiques et d'autres régions où l'influx

nerveux se produit. Une étape essentielle du bon fonctionnement de toute impulsion nerveuse, ce qui nécessite l'hydrolyse de l'acétylcholine, comme indiqué dans la réaction de la figure 4. Certains xénobiotiques, tels que les composés organophosphatés et les carbamates inhibent l'acétylcholinestérase, de sorte que l'acétylcholine s'accumule et que les nerfs sont surexcités. Des effets indésirables peuvent survenir dans le système nerveux central, le système nerveux autonome et les jonctions neuromusculaires. Des convulsions, une paralysie et finalement la mort peuvent en résulter.

7. Les phases de toxicité

Une substance toxique qui pénètre dans le corps par l'un des sites de pénétration possibles (ingestion, inhalation, peau), subit des transformations biochimiques pouvant augmenter ou diminuer sa toxicité. L'action d'une substance toxique peut être divisée en deux phases principales. La phase cinétique implique l'absorption, le métabolisme, le stockage temporaire, la distribution et, dans une certaine mesure, l'excrétion du toxique ou de son composé précurseur, appelé protoxiquant. Dans le scénario le plus favorable pour un organisme, une substance toxique est absorbée, détoxifiée par des processus métaboliques et excrétée sans causer de dommages. Dans le cas le moins favorable, un protoxiquant qui n'est pas toxique en soi est absorbé et transformé en un produit métabolique toxique qui est transporté dans un endroit où il a un effet néfaste.

La phase dynamique est divisée comme suit : (1) la substance toxique réagit avec un récepteur ou un organe cible lors de la première étape de la réaction, (2) une réaction biochimique se produit et (3) des manifestations physiologiques ou comportementales de l'effet de la substance toxique se produisent (figure 5).

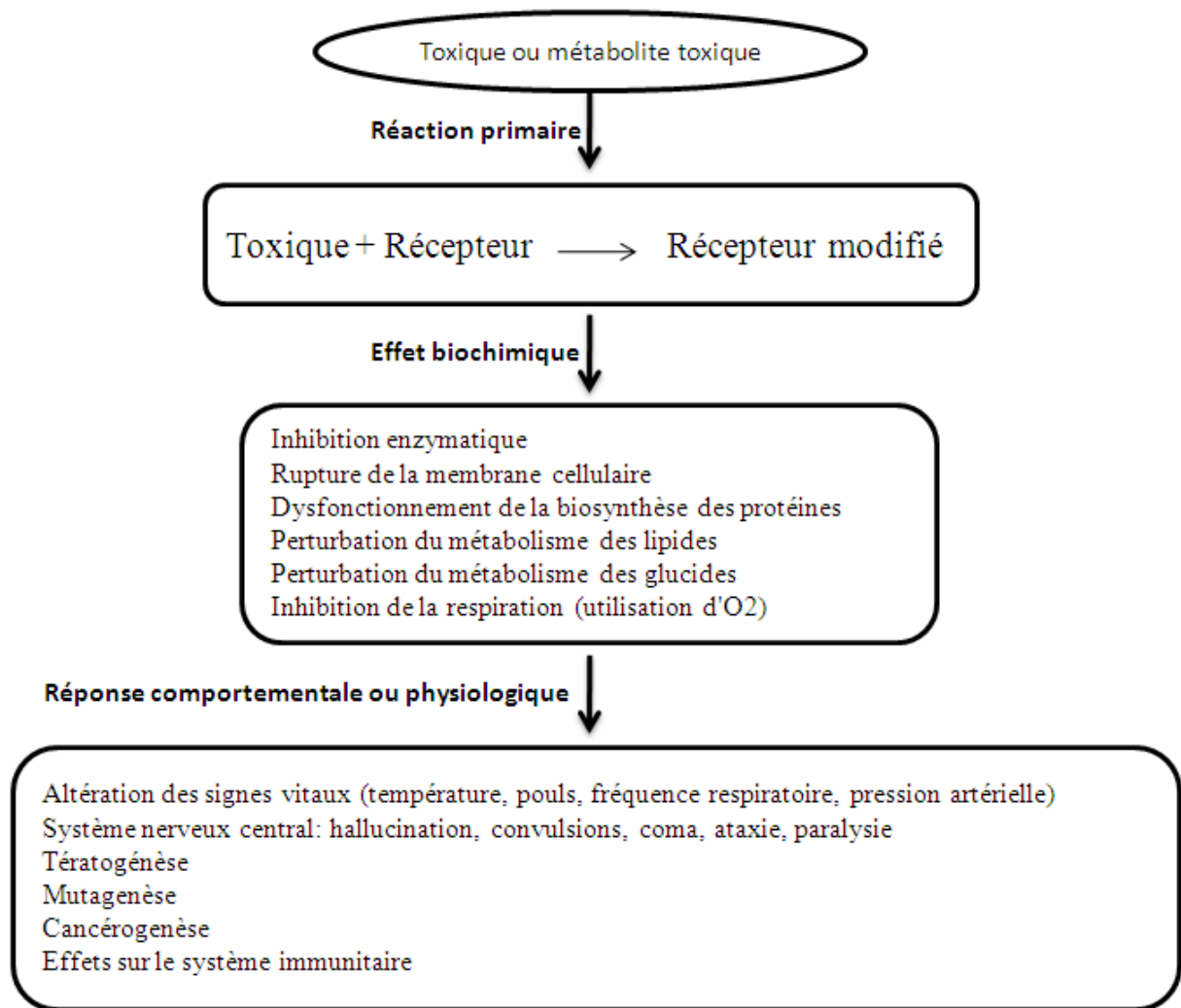


Figure 5 : Différentes étapes principales du processus global menant à une réponse toxique.

8. Toxification et détoxification

Une substance toxique peut être (1) détoxifiée par des processus métaboliques et éliminée de l'organisme, (2) rendue plus toxique (toxifiée) par des processus métaboliques et distribuée aux récepteurs, ou (3) transmise sur les récepteurs en tant que toxique métaboliquement non modifié. Un toxique métaboliquement non modifié est appelé un composé parent actif, et une substance modifiée par les processus métaboliques est un métabolite actif.

Un composé parent actif peut être présent dans le sang, le foie ou les tissus extra-hépatiques; dans les deux derniers, il peut être converti en métabolites inactifs. Un métabolite parent inactif peut produire un métabolite toxique ou des métabolites dans le foie ou dans les tissus extra-hépatiques; dans ces deux endroits, un métabolite toxique peut être transformé en une forme inactive.

9. Interactions toxicologiques

Les interactions chimiques entre les substances peuvent affecter leurs toxicités. Les deux substances peuvent agir sur la même fonction physiologique ou deux substances peuvent entrer en compétition pour se lier au même récepteur. Lorsque les deux substances ont la même fonction physiologique, leurs effets peuvent être simplement **additifs** ou ils peuvent être **synergiques** (l'effet total est supérieur à la somme des effets de chaque substance séparément). La **potentialisation** se produit lorsqu'une substance inactive renforce l'action d'une substance active et l'**antagonisme** lorsqu'une substance active diminue l'effet d'une autre substance active.

10. Mécanismes d'action des toxiques

Les mécanismes d'action des toxiques sont souvent décrits en fonction de la nature chimique de leurs cibles moléculaires : protéines, coenzymes, lipides, acides nucléiques, etc.

10.1. Protéines

Les enzymes sont des cibles fréquentes pour les toxiques. L'inhibition produite peut être réversible ou irréversible, spécifique ou non spécifique.

Des transporteurs comme l'hémoglobine peuvent fixer préférentiellement des molécules toxiques. Ainsi, le monoxyde de carbone a une grande affinité pour le pigment sanguin avec lequel il donne la caroxyhémoglobine, provoquant un déficit en oxygène des tissus.

10.2. Coenzymes

Les coenzymes sont indispensables au bon fonctionnement des enzymes. Certains toxiques peuvent en inhiber la synthèse. D'autres, comme les cyanures, dithiocarbamates (fongicides), etc., provoquent la formation de chélates (complexes) avec des métaux tels que le cuivre ou le zinc contenus dans des coenzymes.

10.3. Lipides

La peroxydation des acides gras poly-insaturés participent à la nécrose produite par des toxiques comme le tétrachlorure de carbone, sous l'effet de l'apparition de radicaux libres. Ces derniers peuvent aussi provoquer l'inactivation des groupements thiols, la dépression de la pompe à calcium, etc. ; ils sont incriminés notamment dans le phénomène du vieillissement, normal et pathologique (maladie d'Alzheimer), etc.

D'autres toxiques (des anesthésiques comme halothane et autres substances lipophiles) peuvent s'accumuler dans la membrane cellulaire et perturber le transport transmembranaire de l'oxygène ou du glucose ; les cellules du système nerveux central y sont particulièrement sensibles. Des solvants et de détergents peuvent provoquer la dissolution de la membrane.

10.4. Acides nucléiques

Les agents alkylants peuvent se fixer par une liaison covalente sur les acides nucléiques (ADN ou ARN) et déterminer ainsi une pathologie grave : cancer, mutation, tératogenèse, immunosuppression.

11. Toxicité par administration unique (Toxicité aiguë)

Elle se manifeste rapidement, voire immédiatement, après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées. C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament. Cette étude décrit les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux et fournit des indication sur la DL₅₀. L'étude sur l'animal

de laboratoire doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles. La durée d'observation des animaux est précisée par l'expérimentateur. En général elle ne doit pas être inférieure à une semaine. L'étude de la toxicité aiguë permet d'exprimer la dose qui tue 50% des animaux d'expérience (DL_{50}) ainsi que la dose maximale sans effet toxique (DME) c'est à dire la dose la plus élevée pour laquelle aucun effet toxique n'est observé par rapport au lot témoin.

12. Toxicité par administration répétée (toxicité sub-aiguë et chronique)

Ces épreuves ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active examinée et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie. Les expérimentations se font sur deux espèces de mammifères dont une non-rongeur. Une des deux épreuves durera 2 à 4 semaines, l'autre 3 à 6 mois. Le choix de la voie et/ou des voies d'administration doit tenir compte de l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations ne sont pas strictement codifiés mais doivent être clairement indiqués ainsi que la durée des essais. Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettent alors de situer la marge de tolérance du nouveau produit chez l'animal. L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves

13. Facteurs modulant les effets toxiques

13.1. Facteurs concernant la substance elle-même

La toxicité peut varier en fonction de :

-la voie d'introduction : par exemple la voie intraveineuse est habituellement plus dangereuse que la voie orale.

-la rapidité d'administration : ainsi une injection intraveineuse rapide est plus dangereuse qu'une injection lente.

-la concentration : les acides corrosifs sont beaucoup plus toxiques sous forme concentrée qu'en solution très diluée.

-la solubilité et l'ionisation, qui interviennent dans l'étape de résorption des toxiques.

-la volatilité, qui conditionne la pénétration par voies respiratoires : exemple du parathion (insecticide organophosphoré), de la vapeur de mercure, etc.

-la nature du véhicule associé : les huiles, par exemple, peuvent augmenter la toxicité du parathion ingéré.

-les biotransformations subies par la substance dans l'organisme : elles peuvent entraîner soit une détoxification, cas le plus fréquent, soit un phénomène de toxification, par exemple transformation du méthanol en formaldéhyde, transformation du parathion en paraoxon.

13.2. Facteurs concernant l'organisme où la substance est introduite

- *Espèce* : la toxicité d'une substance peut varier d'une espèce à l'autre même parmi les mammifères, par exemple l'atropine (alcaloïde des Solanacées) est plus toxique pour l'homme que pour le rongeur, les psychotropes sont plus actifs chez l'homme que chez l'animal.
- *Différences raciales* : les hommes de race jaune et les indiens d'Amérique sont moins sensibles à l'action de l'isoniazide (antituberculeux) que les blancs et les noirs car ils le détoxifient plus vite et plus intensément (par acétylation sous l'influence d'une enzyme, l'acétyltransférase)
- *Variations individuelles* : elles sont imputables à des variations du patrimoine génétique, notamment dans l'équipement enzymatique assurant la biotransformation des toxiques.

- *Age* : en règle générale les nouveau-nés, les jeunes enfants et les personnes âgées sont plus sensibles que les adultes à l'action des toxiques.
- *Sexe* : dans une même espèce animale les femelles sont plus sensibles que les males à l'action d'un même toxique.
- *Etat de digestion ou le jeûne* : en cas d'ingestion, une plus grande toxicité est observée généralement à jeun que lorsque l'estomac est en état de réplétion.
- *Fatigue, gestation* : elles augment le plus souvent la sensibilité aux toxiques.
- *Facteurs physiologiques* : l'hyperventilation favorise l'intoxication par inhalation, l'hypersudation qui crée une vasodilatation favorise le passage transcutané des toxiques.
- *Maladies* : le foie est le site principal des biotransformations des toxiques ; toute affection hépatique (hépatites, cirrhose, nécrose, etc.) en modifie donc le métabolisme et, par conséquent, la toxicité. Les atteintes du rein peuvent altérer les fonctions excrétrices et métaboliques de l'organe et modifier aussi la toxicité. Les affections des voies respiratoires (asthme) augmentent la sensibilité aux polluants atmosphériques.

13.3. Facteurs environnementaux :

Les changements de température, l'altitude, les saisons, l'ensoleillement, etc. peuvent modifier les réponses de l'organisme à l'action des toxiques.

Chapitre II : Biotransformation des toxiques

Introduction

La biotransformation concerne la transformation de la substance toxique dans l'organisme en métabolites. Cette biotransformation contribue généralement à l'excrétion de la substance mère dans l'urine ou les selles. Les métabolites sont les produits de modifications chimiques catalysées par des enzymes dans un produit toxique. La toxicité de ces produits peut varier de ceux de la substance toxique. Lorsque la biotransformation aboutit à un produit moins toxique, le processus est généralement appelé détoxification. Certaines réactions, cependant, conduisent à la formation de produits plus toxiques que le produit de base. Ces réactions sont alors appelées réactions d'intoxication ou de bioactivation. Et dans les cas où le toxique est lié de manière réversible à une protéine, ou séquestré de manière temporaire, pour être ensuite libéré dans le sang, le métabolite peut en fait être le composé mère lui-même. En général, les substances toxiques véhiculés par le sang sont les plus capables de traverser les membranes cellulaires et de se lier aux protéines cibles si elles sont lipophiles, petites et à charge neutre. La désintoxication est donc plus efficace lorsque le composé parent peut être transformé en un métabolite hydrophile, volumineux et porteur. Ces changements se produisent généralement en deux étapes. Premièrement, dans ce que l'on appelle souvent des réactions de phase I, le composé parent est généralement hydrolysé ou oxydé (ou, dans certains cas, réduit). Cela conduit à la formation d'un métabolite qui est ensuite conjugué (lié) à une molécule plus grosse, beaucoup plus hydrophile, qui porte souvent une charge. Cette deuxième étape de conjugaison correspond à ce que l'on appelle souvent une réaction de phase II. Habituellement, cette biotransformation par étapes est nécessaire car de nombreux composés parents ne possèdent pas de groupement fonctionnel auquel une molécule plus grosse peut être attachée. Par conséquent, la phase I ajoute le groupement fonctionnel

nécessaire et la phase II fixe la molécule la plus grande. Par exemple, les glucides sont souvent impliqués dans les réactions de conjugaison. De nombreux glucides sont très solubles dans l'eau, et lorsqu'un toxique est conjugué à un glucide, il devient également très soluble dans l'eau. Le résultat fonctionnel est que cette molécule de produit, ou conjugué, présente une faible tendance à la partition en lipides ou membranes, et est facilement excrété dans l'urine.

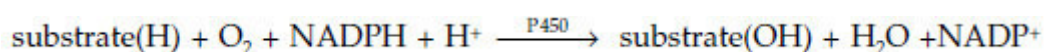
1. Biotransformation primaire (réactions de phase I): hydrolyse

Les enzymes qui catalysent la réaction d'hydrolyse sont appelées hydrolases. Les hydrolases comprennent les amidases et les peptidases qui jouent un rôle important dans la digestion des protéines dans l'alimentation, ainsi que les lipases qui coupent les esters d'acides gras et les glycérides. De plus, les cholinester hydrolases sont actives dans l'hydrolyse des esters de choline. Parmi les hydrolases du foie, il y a les carboxylester hydrolases connues principalement pour la détoxification des xénobiotiques. Des médicaments tels que l'aspirine, le propanidid et la procaïne, ainsi que des pesticides tels que le malathion, leurs produit de biotransformation, le malaoxon, et les pyréthhrines contiennent également une liaison ester (un carboxylester) dans la molécule et peuvent également être hydrolysés. À l'extrême opposé, on trouve l'insecticide et le retardateur de flamme mirex, un cancérigène qui n'est plus utilisé. La structure inhabituelle de cet insecticide (une cage composée uniquement de carbone et de chlore) le rend pratiquement imperméable à la biotransformation. Le mirex n'a pas d'ester présent; par conséquent, il n'y a aucune possibilité d'hydrolyse d'ester. Le mirex s'est accumulé dans le tissu adipeux humain et dans le tissu de la faune en raison de la combinaison de lipophilie et de biotransformation très lente.

2. Biotransformation primaire (réactions de phase I): oxydation

2.1. Le rôle du cytochrome P450

L'oxydation est un deuxième mécanisme du métabolisme primaire par lequel les xénobiotiques sont soit détoxifiés, soit bioactivés en un produit plus toxique. Une grande variété de réactions d'oxydation sont catalysées par les enzymes du cytochrome P450 sous diverses formes. Ces enzymes se trouvent dans les microsomes (réticulum endoplasmique lisse) du foie. Les quatre principales familles de cytochromes P450 sont le CYP1, le CYP2 et le CYP3 (qui jouent un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques) et le CYP4 (qui métabolise les acides gras et les composés endogènes apparentés). Dans les réactions catalysées par le P450, l'oxygène moléculaire est activé par deux électrons, puis un atome d'oxygène est inséré dans le médicament substrat et l'autre atome d'oxygène est réduit pour produire de l'eau. Au cours de ces étapes, le P450 doit d'abord être réduit, puis lier le substrat et l'oxygène moléculaire pour achever la réaction d'oxydation. La réduction est réalisée par transport d'électrons à partir de l'enzyme NADPH cytochrome P450 réductase. Les deux enzymes sont intégrées de manière adjacente dans la membrane microsomale, permettant une réduction efficace du P450. Le P450 réduit active ensuite l'oxygène moléculaire pour l'oxydation du substrat. La réaction d'oxydation générale catalysée par le P450 est :



Les réactions d'oxydation catalysées par le P450 comprennent l'hydroxylation, la désalkylation et l'époxydation. Les réactions d'oxydation transforment les substrats hydrophobes en produits plus polaires, qui peuvent ensuite être conjugués et éliminés par excrétion dans l'urine. La biotransformation oxydative via le P450 se produit pour un grand nombre de ces substrats hydrophobes, y compris les produits biochimiques endogènes tels que

les hormones stéroïdiennes, les acides gras et les rétinoïdes, ainsi que pour de nombreux xénobiotiques importants, tels que les médicaments, les antibiotiques, les pesticides, les solvants industriels, les colorants et le pétrole. Les toxines naturelles provenant de microorganismes et de plantes peuvent également être des substrats du P450.

2.2. Autres enzymes effectuant l'oxydation

Une autre classe de monooxygénases comprend les monooxygénases contenant de la flavine, qui sont connues pour la N-oxydation des amines tertiaires. Ces enzymes chevauchent le P450 lors de la catalyse de certaines réactions de biotransformation. Ils jouent un rôle important dans les réactions de S-oxydation et dans la désulfuration des phosphonates, ces pesticides organophosphorés possédant une liaison phosphore-carbone. Ils sont stabilisés par la présence du NADPH, qui, avec l'oxygène moléculaire, est nécessaire à l'activité. Comme pour le P450, l'activité se trouve dans le foie et les reins ; cependant, les monooxygénases contenant de la flavine ne possèdent pas de groupement hème et ne sont pas inhibées par le monoxyde de carbone, ni par le butoxyde de pipéronyle.

L'alcool déshydrogénase (ADH) est une autre enzyme capable d'effectuer l'oxydation dans divers tissus. Cette enzyme convertit les petits alcools en aldéhydes et se trouve dans divers tissus, tels que le foie, les reins et les poumons. Il existe quatre classes principales d'isozymes pour cette enzyme, les isozymes de classe I étant principalement responsables du métabolisme de l'éthanol. Au sein de la population humaine, les isozymes qu'elles expriment diffèrent, et les différences de vitesse de métabolisme de l'éthanol entre les populations dépendent au moins en partie de la nature des isozymes exprimées par les individus de cette population. Les formes d'ADH diffèrent également d'un tissu à l'autre. Des niveaux plus élevés d'ADH de classe I se situent dans le foie, où se déroule l'essentiel du métabolisme de l'éthanol. Un type d'ADH connu sous le nom d'ADH de classe IV est situé dans le tractus

gastro-intestinal et peut également jouer un rôle dans le métabolisme de l'éthanol. Cette forme d'ADH peut également être responsable du risque accru de cancer gastrique associé à une consommation importante d'éthanol, car elle conduit à la production de l'acétaldéhyde, cancérigène présumé, dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Avec l'ADH, une autre enzyme importante dans le métabolisme de l'éthanol est l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), qui convertit les aldéhydes en acides carboxyliques (une étape qui nécessite le NAD⁺ comme cofacteur). Il existe 12 isoenzymes de l'ALDH présentes dans divers tissus humains, dont certains présentent des polymorphismes pouvant varier d'un individu à l'autre. Certaines personnes, par exemple, ont une forme d'ALDH qui fonctionne plus lentement que d'autres. Si cette variation se produit en conjonction avec une variante de l'ADH qui entraîne une conversion plus rapide de l'alcool en aldéhyde, des concentrations d'aldéhyde peuvent alors se former et provoquer des symptômes physiologiques désagréables, tels que rougeurs de la peau. Les variations génétiques de ces enzymes sont en fait considérées comme l'un des nombreux facteurs potentiels à prendre en compte pour tenter d'évaluer le risque d'alcoolisme.

Un dernier exemple, la monoamine oxydase (MAO), est une enzyme essentielle dans le cerveau pour la désamination des neurotransmetteurs et pour certains toxiques. Elle est assez importante en pharmacodynamique car elle est la cible de nombreux médicaments antipsychotiques inhibiteurs d'enzymes, notamment l'inhibiteur original de la monoamine oxydase, l'iproniazide.

3. Biotransformation primaire (réactions de phase I): réduction

Certains composés ne sont pas oxydés, mais sont en fait réduits lors du métabolisme en phase I. Ces composés agissent probablement comme accepteurs d'électrons, jouant le même rôle que l'oxygène. En fait, les réductions sont les plus susceptibles de se produire dans les environnements où les niveaux d'oxygène sont bas. Des réductions peuvent se produire sur

les doubles liaisons azote-azote (réduction azoïque) ou sur les groupes nitro (NO₂) (réduction nitro). Ces réactions sont principalement catalysées par le cytochrome P450 et la NADPH-quinone oxydoréductase. Souvent, les composés aminés résultants peuvent ensuite être oxydés pour former des métabolites toxiques, ce qui en fait une activation plutôt qu'une réaction de détoxification. La réduction nitrique peut également se produire dans le tractus gastro-intestinal, où elle est réalisée par des microorganismes intestinaux. La déshalogénéation est un autre type majeur de réduction qui entraîne généralement une activation. Les halogènes peuvent être éliminés des composés tels que le tétrachlorure de carbone en les remplaçant par de l'hydrogène ou de l'oxygène, ou en éliminant deux halogènes adjacents et en les remplaçant par une double liaison. Ces réactions sont catalysées par le cytochrome P450 et la glutathion S-transférase et produisent des radicaux libres et d'autres intermédiaires réactifs dotés d'un fort potentiel de liaison aux macromolécules cellulaires.

4. Métabolisme secondaire (réactions de phase II)

Les produits de la phase I peuvent entrer dans une phase secondaire de biotransformation dans laquelle ils sont rendus hautement polaires par conjugaison à des glucides, des acides aminés ou de petits peptides. Ces produits, ou conjugués, sont excrétés de l'organisme plus efficacement que les produits mères ou les produits de phase I. Les enzymes qui catalysent les réactions de phase II semblent être régulées de manière coordonnée en même temps que la phase I, de sorte que les produits ne s'accumulent pas lorsque les taux de détoxification augmentent.

4.1. La glucuronidation

La conjugaison des produits de phase I avec l'acide nucléique diphosphate de sucre activé, l'acide uridine diphosphoglucuronique (UDPGA), un processus connu sous le nom de glucuronidation, est catalysée par l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase, trouvée chez les

mammifères principalement dans le réticule endoplasmique rugueux et lisse du foie, du rein, tube digestif et peau.

La conjugaison du glucuronide a lieu sur un atome d'oxygène, ce qui donne des produits d'acide carboxylique ou d'éther. Cependant, les glucuronidation de N, S et C peuvent également se produire. Bien que généralement détoxificative, la formation de N-glucuronides d'arylamines et de N-hydroxyarylamines peut favoriser le cancer de la vessie en facilitant le transport du cancérogène du foie vers la vessie, où le conjugué peut subir une hydrolyse acide, libérant ainsi le cancérogène. Dans certains cas, le médicament mère plutôt qu'un métabolite de phase I peut être conjugué directement. Les exemples de glucuronidation directe comprennent l'antihistaminique tripélennamine, qui est conjuguée pour former un amine quaternaire, le N-glucuronide, et l'antibiotique chlorhydrate de sarafloxacin, pour lesquels la biotransformation la plus importante chez les poulets et les dindes est la glucuronidation directe.

4.2. La conjugaison au glutathion

De nombreux tissus sont riches en glutathion. Le glutathion peut réagir spontanément avec les peroxydes et d'autres composés électrophiles potentiellement dommageables, notamment certains produits xénobiotiques de phase I. Certaines de ces réactions sont renforcées de manière catalytique par la glutathion transférase, des enzymes à forte affinité pour les substances lipophiles.

Une grande variété de réactions de biotransformation sont catalysées par les glutathion transférases. Dans ces réactions, le glutathion réduit est conjugué à un atome de carbone, d'azote ou d'oxygène électrophile réactif. Une classe majeure de composés électrophiles attaqués par le glutathion comprend les produits de réactions de détoxification primaires, par exemple les oxydes d'arène produits par l'oxydation de xénobiotiques catalysée par le P450.

Le conjugué de glutathion obtenu est métabolisé par plusieurs réactions convertissant la partie de glutathion en N-acétylcystéinyle (acide mercapturique), dérivé du conjugué le plus souvent détecté dans l'urine, et plusieurs autres produits. Les glutathion transférases peuvent également jouer un rôle dans la détoxification des hydroperoxydes de lipides et d'acides nucléiques endogènes produits par une attaque radicalaire de superoxyde. L'hydroperoxyde d'acide linoléique est un bon substrat pour plusieurs glutathion transférases. Le rôle important des glutathion transférases dans la détoxification des xénobiotiques peut être observé dans la biotransformation de l'acétaminophène, un analgésique courant, qui est transformé en N-acétyl-p-benzoquinonimine, une hépatotoxine potentielle, dans une phase N-oxydation. Ce produit réactif est rapidement conjugué au glutathion dans une réaction facilement catalysée par la glutathion transférase. L'épuisement du glutathion par surdosage d'acétaminophène annule cette détoxification et peut entraîner une toxicité hépatique, voire la mort, dans des cas extrêmes. Le désherbage chimique avec l'atrazine dans le maïs est possible car la glutathion transférase du maïs détoxifie efficacement le pesticide.

4.3. L'acétylation et autres réactions de phase II

L'acétylation est une transformation importante des arylamines et des hydrazines (mais pas des phénols) catalysée par une N-acétyltransférase dépendante de l'acétyl-CoA. Bien qu'elle soit souvent détoxifiante, l'acétylation peut ne pas conduire à un produit plus hydrophile et, dans certains cas, donner un meilleur substrat pour le P450 ou d'autres enzymes de phase I. Les substrats xénobiotiques courants comprennent l'isoniazide, la benzidine, le procainamide et l'acide p-aminobenzoïque.

Outre la glucuronidation, la conjugaison du glutathion et l'acétylation, de nombreuses autres réactions de phase II sont connues. Celles-ci incluent les conjugaisons de produits de phase I au sulfate, au glucose, à la glycine et à d'autres molécules catalysées par les enzymes transférases respectives.

5. Facteurs qui influencent le métabolisme

Un certain nombre de facteurs peuvent affecter les métabolismes de phase I et de phase II. Un facteur évident est l'espèce. Les différences qualitatives (différences dans les enzymes exprimées) et les différences quantitatives (différences dans le niveau d'expression) des enzymes métabolisant les médicaments existent entre les espèces. Bien sûr, même au sein d'une même espèce, il existe des différences, car les allèles d'une enzyme polymorphe qu'un individu porte ont certainement une influence sur les capacités métaboliques.

L'âge est un autre facteur important. La capacité de métabolisme est généralement faible pendant le développement et, chez l'homme, elle n'atteint le niveau adulte que bien après la naissance. De même, les taux de métabolisme des toxiques semblent diminuer avec l'âge, un facteur à prendre en compte lorsque les médecins prescrivent des médicaments aux personnes âgées. Des différences de métabolisme entre les sexes existent aussi chez de nombreuses espèces, mais il n'a pas été démontré jusqu'à présent de rôle significatif dans la manipulation des xénobiotiques chez l'homme. L'alimentation et d'autres facteurs environnementaux peuvent également avoir un impact sur le métabolisme dans certains cas.

Chapitre III : Toxicocinétique

Introduction

Une substance toxique, en plus de provoquer des effets locaux sur le site du contact, ne peut être préjudiciable qu'après son absorption par l'organisme. L'absorption peut se produire par la peau, les voies gastro-intestinales, les poumons et par plusieurs voies secondaires.

De plus, la nature et l'intensité des effets d'un produit chimique sur un organisme dépendent de sa concentration dans les organes cibles. La concentration dépend non seulement de la dose administrée, mais également d'autres facteurs, notamment l'absorption, la distribution, le métabolisme, la liaison au récepteur, le stockage et l'excrétion. Pour qu'un produit chimique soit absorbé, distribué, dégradé et éventuellement excrété, un agent toxique doit traverser un certain nombre de membranes cellulaires. Il existe plusieurs mécanismes par lesquels un agent toxique peut traverser une membrane cellulaire le plus important d'entre eux est la diffusion passive. Les autres mécanismes sont la filtration à travers les pores de la membrane, le transport induit par les porteurs et l'endocytose par la cellule (figure 6).

1. Les types de transport des toxiques

1.1. La diffusion passive

La plupart des substances toxiques traversent les membranes cellulaires par diffusion passive simple. La vitesse de passage est directement liée au gradient de concentration à travers la membrane et à la solubilité dans les lipides. Beaucoup de substances toxiques sont ionisables. La forme ionisée est souvent incapable de pénétrer dans la membrane cellulaire en raison de sa faible solubilité dans les lipides. D'autre part, la forme non ionisée est

probablement suffisamment soluble dans les lipides pour le faire et sa vitesse de pénétration dépend de la solubilité dans les lipides.

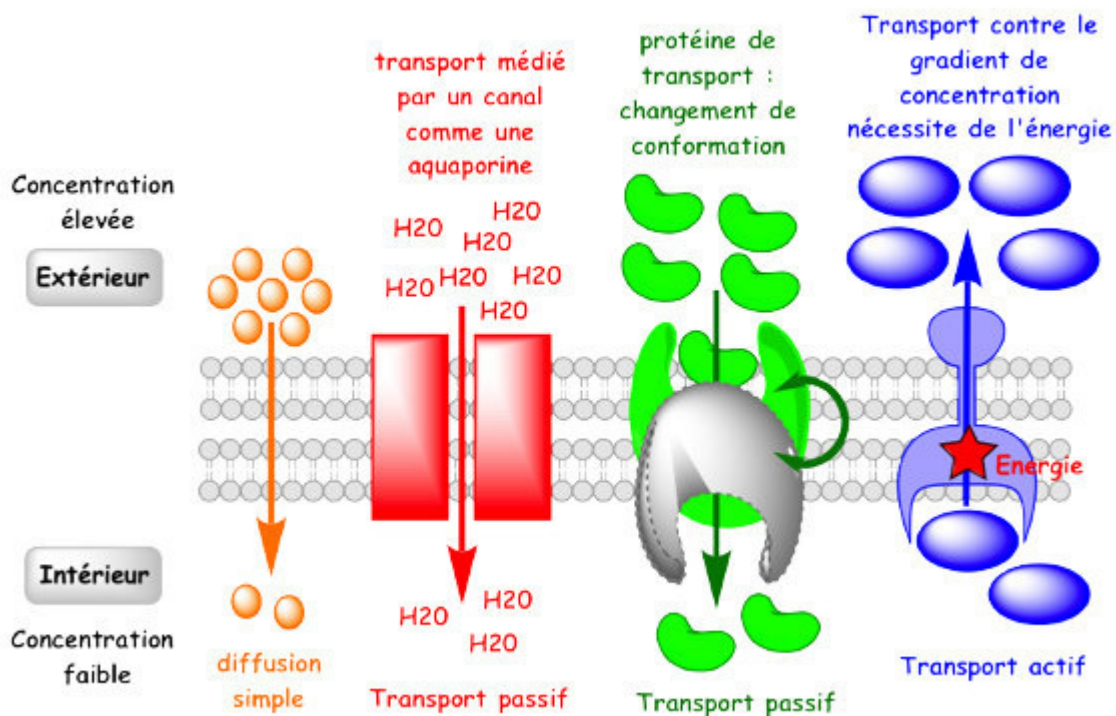


Figure 6 : Illustration schématique des types de transport transmembranaires.

1.2. La filtration

Les membranes des capillaires et les glomérules ont des pores relativement grands (environ 70 nm) et permettent le passage de molécules plus petites que l'albumine (poids moléculaire 60000 Da). L'écoulement d'eau à travers ces pores résulte de la pression hydrostatique et/ou osmotique et peut agir en tant que vecteur de substances toxiques. Les pores de la plupart des cellules sont toutefois relativement petits (environ 4 nm) et ne permettent le passage que de produits chimiques d'un poids moléculaire allant de 100 à 200 Da. Les produits chimiques de molécules plus grosses peuvent donc filtrer dans les capillaires. Ils peuvent donc établir un équilibre entre les concentrations dans le plasma et dans le liquide extracellulaire, mais ils ne peuvent le faire par filtration entre les liquides extracellulaire et intracellulaire.

1.3. Le transport à médiation

Cela implique la formation d'un complexe entre le produit chimique et un vecteur macromoléculaire sur un côté de la membrane. Le complexe diffuse ensuite de l'autre côté de la membrane, où le produit chimique est libéré. Ensuite, le transporteur retourne sur la surface d'origine pour répéter le processus de transport. La structure, la conformation, la taille et la charge sont des facteurs importants dans la détermination de l'affinité d'un produit chimique pour un site porteur, et une inhibition compétitive peut se produire parmi les produits chimiques présentant des caractéristiques similaires.

Le transport actif implique un porteur qui déplace des molécules à travers une membrane contre un gradient de concentration ou, si la molécule est un ion, contre un gradient électrochimique. Il nécessite une dépense d'énergie métabolique et peut être inhibé par des poisons qui interfèrent avec le métabolisme cellulaire.

La diffusion facilitée est semblable au transport actif mais ne déplace pas les molécules contre un gradient de concentration. De plus, il n'est pas dépendant de l'énergie et les poisons métaboliques n'inhiberont pas ce processus. Par conséquent, la diffusion facilitée est classée comme système de transport passif.

1.4. L'endocytose

Les particules peuvent être englouties par les cellules. Lorsque les particules sont solides, le processus s'appelle phagocytose et lorsqu'elles sont liquides, on parle de pinocytose. Ce processus s'appelle également transport actif et nécessite de l'énergie. Ces systèmes de transport spéciaux sont importants pour l'élimination des particules dans les alvéoles et de certaines substances toxiques du sang par le système réticulo-endothélial. Des carraghénanes (poids moléculaire d'environ 10 000 ~ 40 000 Da) sont également absorbés dans l'intestin par ce processus.

2. L'absorption

2.1. Le tube digestif

De nombreux produits toxiques peuvent entrer dans le tractus gastro-intestinal avec les aliments et l'eau ou seuls en tant que médicaments ou autres types de produits chimiques. L'absorption peut s'effectuer tout au long du tractus gastro-intestinal. Par exemple, certains médicaments sont administrés sous forme de comprimés sublinguaux et de suppositoires destinés à être absorbés dans la bouche et le rectum, respectivement. Cependant, la bouche et le rectum sont en général des sites insignifiants d'absorption de produits chimiques de l'environnement.

L'estomac est un site d'absorption important, en particulier pour les acides faibles, qui existeront sous la forme diffusible, non ionisée et soluble dans les lipides. D'autre part, les bases faibles seront fortement ionisées dans le suc gastrique acide et ne seront donc pas facilement absorbables. La différence d'absorption est encore amplifiée par le plasma en circulation. Les acides faibles existeront principalement sous forme ionisée dans le plasma et seront emportés, alors que les bases faibles existeront sous forme non ionisée et pourront se diffuser dans l'estomac. Dans l'intestin, les acides faibles existeront principalement sous forme ionisée; par conséquent, ils sont moins facilement absorbables. Cependant, en entrant dans le sang, ils s'ionisent et ne diffuseront donc pas facilement. D'autre part, des bases faibles existeront principalement sous forme non ionisée; donc plus facilement absorbable. Il convient de noter que l'absorption intestinale est encore renforcée par le long temps de contact et la grande surface fournie par les villosités et les microvillosités. Dans l'intestin, il existe des systèmes de transport spéciaux à médiation par le transporteur qui sont responsables de l'absorption des nutriments, tels que les monosaccharides, les acides aminés et des éléments tels que le fer, le calcium et le sodium. Cependant, on sait que quelques substances toxiques, telles que le 5-fluorouracile (5-FU), le thallium et le plomb,

sont résorbables à partir de l'intestin par les systèmes de transport actifs. De plus, des particules telles que les colorants azoïques et le latex de polystyrène peuvent pénétrer dans la cellule intestinale par pinocytose.

2.2. Les voies respiratoires

Les alvéoles des poumons constituent le principal site d'absorption dans les voies respiratoires. Cela est particulièrement vrai pour les gaz tels que le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote et le dioxyde de soufre, ainsi que pour les vapeurs de liquides volatils tels que le benzène et le tétrachlorure de carbone. Leur absorption est liée à la grande surface alvéolaire, au débit sanguin élevé et à la proximité du sang avec l'air alvéolaire.

Le taux d'absorption dépend de la solubilité du gaz dans le sang (plus il est soluble, plus l'absorption est rapide). Cependant, l'équilibre entre l'air et le sang est atteint plus lentement pour les produits chimiques plus solubles, tels que le chloroforme, par rapport aux produits chimiques moins solubles, tels que l'éthylène. En effet, plus un produit chimique est soluble, plus il peut être dissous dans le sang. Comme l'air alvéolaire ne peut contenir qu'une quantité limitée du produit chimique, il faudra plus de respirations et, par conséquent, plus de temps sera nécessaire pour atteindre l'équilibre.

En plus des gaz et des vapeurs, des aérosols liquides et des particules en suspension dans l'air peuvent également être absorbés. En général, les grosses particules ($> 10 \mu\text{m}$) ne pénètrent pas dans les voies respiratoires; quand ils le font, ils sont déposés dans le nez et éliminés en essuyant, en soufflant et en éternuant. De très petites particules ($< 0,01 \mu\text{m}$) sont susceptibles d'être exhalées. Celles comprises entre $0,01$ et $10 \mu\text{m}$ se déposent dans diverses parties des voies respiratoires. Les plus grosses sont susceptibles de se déposer dans le nasopharynx et d'être absorbées par l'épithélium de cette région ou par l'épithélium du tractus gastro-intestinal après leur ingestion avec le mucus. De plus petites particules se déposent

dans la trachée, les bronches et les bronchioles et sont ensuite aspirées sur l'escalator mucociliaire ou englouties par les phagocytes. Les particules transportées par l'escalier roulant seront toussées ou avalées. Les phagocytes avec des particules englouties seront absorbés par les lymphatiques. Certaines particules libres peuvent également migrer dans les lymphatiques. Les particules solubles peuvent être absorbées par le biais de l'épithélium dans le sang.

2.3. La peau

En général, la peau est relativement imperméable et constitue donc une bonne barrière séparant l'organisme de son environnement. Cependant, certains produits chimiques peuvent être absorbés par la peau en quantité suffisante pour produire des effets systémiques.

Un produit chimique peut être absorbé par les follicules pileux ou par les cellules des glandes sudoripares ou celles des glandes sébacées. Ce sont cependant des voies d'absorption mineures, car elles ne constituent qu'une petite surface de la peau. Par conséquent, l'absorption percutanée d'un produit chimique se fait essentiellement par la peau elle-même, qui comprend l'épiderme et le derme (figure 7).

La première phase de l'absorption percutanée est la diffusion de la substance toxique à travers l'épiderme, principale barrière, et en particulier sa couche cornée. La couche cornée est constituée de plusieurs couches de cellules mortes, fines et cohésives, contenant un matériau résistant aux produits chimiques (filament protéique). De petites quantités de substances polaires semblent diffuser à travers la surface externe des filaments protéiques de la couche cornée hydratée; les substances non polaires se dissolvent et diffusent à travers la matrice lipidique entre les filaments de protéines.

La deuxième phase de l'absorption percutanée est la diffusion de la substance toxique à travers le derme, qui contient un milieu de diffusion aqueux poreux, non sélectif. Par conséquent, il est beaucoup moins efficace en tant que barrière que la couche cornée; en conséquence, l'abrasion ou l'élimination de ce dernier provoque une augmentation marquée de

l'absorption percutanée. Les acides et les alcalis augmenteront également l'absorption en endommageant cette barrière. Certains solvants, notamment le diméthylsulfoxyde, augmentent également la perméabilité cutanée.

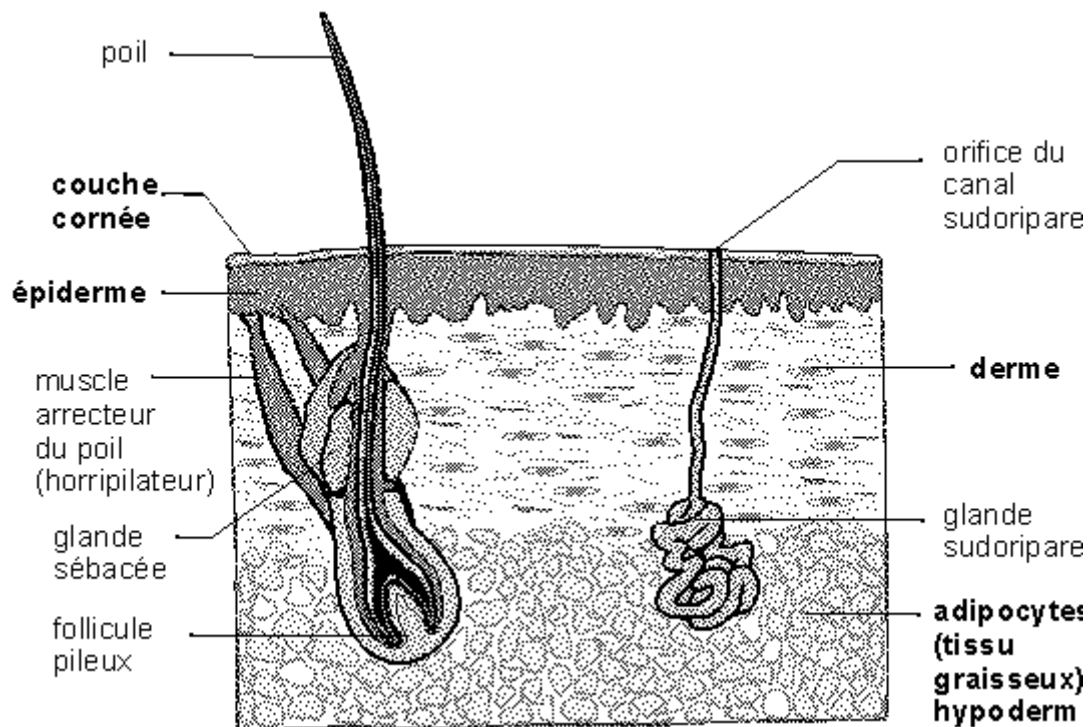


Figure 7 : Coupe longitudinale d'une peau humaine

3. La distribution

Lorsqu'un produit chimique pénètre dans le sang, il se distribue rapidement dans tout le corps. Le taux de distribution dans chaque organe est lié à la vitesse et à la quantité de sang qui coule à travers l'organe, à la facilité avec laquelle le produit chimique traverse la paroi capillaire locale et la membrane cellulaire et à l'affinité des composants au produit chimique.

3.1. Les barrières

La *barrière hémato-encéphalique* (*Blood-brain Barrier* BBB) est située au niveau de la paroi capillaire du cerveau. Les cellules endothéliales capillaires sont étroitement jointes, ne laissant que peu ou pas de pores entre ces cellules. Ainsi, le toxique doit traverser l'endothélium capillaire lui-même. Un manque de vésicules dans ces cellules réduit encore leur capacité de transport. Enfin, la concentration en protéines du liquide interstitiel dans le cerveau est faible, contrairement à celle d'autres organes; la liaison aux protéines ne sert donc pas de mécanisme pour le transfert de substances toxiques du sang au cerveau. Pour ces raisons, la pénétration de substances toxiques dans le cerveau dépend de leur solubilité dans les lipides. Un exemple remarquable est le méthylmercure, une substance toxique, qui pénètre facilement dans le cerveau et dont la toxicité principale concerne le système nerveux central. En revanche, les composés inorganiques du mercure ne sont pas solubles dans les lipides, n'entrent pas facilement dans le cerveau et exercent leurs principaux effets indésirables non pas sur le cerveau mais sur les reins. Le glucose est transporté à travers la paroi capillaire du cerveau par le transporteur de glucose, le transporteur de glucose 2 (GLUT2).

La *barrière placentaire* empêche le transfert des substances toxiques au fœtus, qui est donc protégé dans une certaine mesure. Cependant, la concentration d'une substance toxique telle que le méthylmercure peut être plus élevée dans certains organes du fœtus, tels que le cerveau, en raison de la barrière hémato-encéphalique fœtale moins efficace. D'autre part, la concentration fœtale de l'amarante colorant alimentaire ne représente que 0,03 à 0,06% de celle de la mère.

3.2. La Fixation et stockage

La liaison d'un produit chimique dans un tissu peut entraîner une concentration plus élevée dans ce tissu. Il existe deux principaux types de liaisons. La liaison covalente qui est

irréversible et la liaison non covalente réversible. Par conséquent, ce processus joue un rôle important dans la distribution des substances toxiques dans divers organes et tissus.

En général, le stockage des substances toxiques dans des organes non ciblés peut être considéré comme la première étape pour protéger notre corps, mais leur libération chronique par des organes non ciblés dans le corps peut entraîner une intoxication chronique par la suite. Les protéines plasmatiques peuvent se lier aux constituants physiologiques normaux du corps et à de nombreux composés étrangers. La plupart de ces derniers sont liés à l'albumine et ne sont donc pas immédiatement disponibles pour la distribution dans l'espace extravasculaire.

Cependant, puisque la liaison est réversible, elle permet au produit chimique lié de se dissocier de la protéine, reconstituant ainsi le niveau de produit chimique non lié, qui peut ensuite traverser l'endothélium capillaire. L'importance toxicologique de la liaison peut être illustrée par l'éventuelle induction du coma par l'administration de médicaments à base de sulfonamide à des patients prenant des médicaments antidiabétiques. Les médicaments antidiabétiques sont liés aux protéines plasmatiques mais peuvent être remplacés par les sulfamides, qui ont une plus grande affinité pour les protéines plasmatiques. Les médicaments antidiabétiques ainsi libérés peuvent induire un coma hypoglycémique. Les lipoprotéines pour les vitamines, le cholestérol, les stéroïdes, les liposolubles et les médicaments de base, les gamma-globulines pour les antigènes, la transferrine pour le fer et la céruloplasmine pour le cuivre sont d'autres types de protéines plasmatiques destinées au stockage.

Le foie et les reins ont une plus grande capacité de liaison des produits chimiques. Cette caractéristique peut être liée à leurs fonctions métaboliques et excrétoires. Certaines protéines ont été identifiées dans ces organes pour leur propriété de liaison spécifique, telles que la métallothionéine (MT), importante pour la liaison du cadmium dans le foie et les reins, et éventuellement pour le transfert du métal du foie vers le rein. La liaison d'une substance peut rapidement augmenter sa concentration dans un organe. Par exemple, 30 minutes après

une seule administration de plomb, sa concentration dans le foie est 50 fois supérieure à celle dans le plasma. Les MT peuvent également être régulées positivement dans divers organes/tissus par des stimuli inflammatoires, suggérant ainsi la cible possible des MT dans les maladies inflammatoires.

Le tissu adipeux est un dépôt important pour les substances liposolubles telles que le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), la dieldrine et les biphényles polychlorés (PCB). Ils semblent être stockés dans le tissu adipeux par simple dissolution dans les graisses neutres. Il existe un risque que la concentration plasmatique des substances stockées dans la graisse augmente brusquement du fait de la mobilisation rapide de la graisse après la famine. La conjugaison d'acide gras à des substances toxiques, telles que le DDT, peut également être un mécanisme permettant de retenir ces produits chimiques dans les tissus et les cellules du corps contenant des lipides.

Les os constituent un site important pour le stockage de substances toxiques telles que le fluorure, le plomb et le strontium. Le stockage s'effectue par une réaction d'adsorption d'échange entre les substances toxiques contenues dans le liquide interstitiel et les cristaux d'hydroxyapatite de minéraux osseux. En raison de similitudes de taille et de charge, le calcium peut être remplacé par du plomb ou du strontium. Ces substances stockées peuvent être libérées par échange ionique et par dissolution de cristaux osseux par activité ostéoclastique.

4. L'excrétion

Après absorption et distribution dans l'organisme, les toxiques sont excrétés rapidement ou lentement. Un indicateur généralement accepté du taux d'élimination d'un toxique est sa «demi-vie» ($t_{1/2}$), qui est le temps nécessaire pour en éliminer 50% de la circulation sanguine. Les principales voies d'excrétion sont l'urine et les matières fécales, mais le foie et les poumons sont également des organes excréteurs importants pour certains types

de produits chimiques. En outre, il existe un certain nombre d'autres voies mineures pour l'excrétion notamment la sueur, la salive et le lait.

4.1. L'excrétion urinaire

Le rein élimine les substances toxiques du corps par les mêmes mécanismes que ceux utilisés pour éliminer les produits finaux du métabolisme normal, à savoir la filtration glomérulaire, la diffusion tubulaire et la sécrétion tubulaire. Les capillaires glomérulaires ont de grands pores (70 nm); par conséquent, la plupart des substances toxiques seront filtrées au niveau des glomérules, à l'exception de celles qui sont très volumineuses (supérieures à 60 000 Da) ou de celles qui sont étroitement liées aux protéines plasmatiques. Une fois que le toxique pénètre dans le filtrat glomérulaire, il sera soit résorbé passivement à travers les cellules tubulaires s'il présente un coefficient de partage lipidique/eau élevé, soit reste dans la lumière tubulaire et est excrété s'il est polaire. Un toxique peut également être excrété par les tubules dans l'urine par diffusion passive. Comme l'urine est normalement acide, ce processus joue un rôle dans l'excrétion des bases organiques. D'autre part, il est peu probable que les acides organiques soient excrétés par diffusion passive à travers les cellules tubulaires. Cependant, les acides faibles sont souvent métabolisés en acides plus forts, ce qui augmente le pourcentage de formes ioniques qui ne sont pas réabsorbées par les cellules tubulaires et sont donc excrétés. Certains toxiques peuvent être sécrétés par les cellules des tubules proximaux dans l'urine. Il existe deux mécanismes de sécrétion distincts, l'un pour les acides organiques (par exemple, les conjugués glucuronide et sulfate) et l'autre pour les bases organiques. Les substances toxiques liées aux protéines peuvent également être sécrétées, à condition que la liaison soit réversible. En outre, des produits chimiques présentant des caractéristiques similaires entrent en concurrence pour le même système de transport. Par exemple, le probénécide peut augmenter le taux sérique de pénicilline et prolonger son activité en bloquant son excrétion tubulaire.

4.2. L'excrétion biliaire

Le foie est également un organe important pour l'excrétion de substances toxiques, en particulier pour les composés à forte polarité (anionique et cationique), les conjugués de composés liés aux protéines plasmatiques et les composés de PM supérieurs à 300 Da. En général, une fois que ces composés sont dans la bile, ils ne sont pas réabsorbés dans le sang et sont excrétés par les fèces. Il existe toutefois des exceptions, comme les glucuronoconjugués, qui peuvent être hydrolysés par la flore intestinale, permettant ainsi la réabsorption des toxiques libres. L'importance de la voie biliaire d'excrétion pour certains produits chimiques a été bien démontrée dans des expériences montrant une multiplication par plusieurs de la toxicité aiguë chez les animaux porteurs de voies biliaires ligaturées. Ces produits chimiques comprennent la digoxine, le vert d'indocyanine, l'ouabaïne et, plus dramatiquement, le diéthylstilbestrol (DES). La toxicité du DES est multipliée par 130 chez les rats ayant des voies biliaires ligaturées.

4.3. Les poumons

Les substances présentes dans la phase gazeuse à la température du corps sont principalement excrétées par les poumons. Les liquides volatils sont également facilement excrétés par l'air expiré. Les liquides très solubles tels que le chloroforme et l'halothane sont excrétés lentement en raison de leur stockage dans le tissu adipeux et du volume de ventilation limité. L'excrétion des substances toxiques du poumon se fait par simple diffusion à travers les membranes cellulaires. La décomposition des composés en composants tels que le dioxyde de carbone entraîne l'excrétion de ce gaz par les poumons.

4.4. Autres itinéraires

Le tractus gastro-intestinal n'est pas une voie majeure d'excrétion de substances toxiques. Cependant, étant donné que l'estomac et l'intestin humains sécrètent environ 3 L de liquide par jour, certains toxiques sont excrétés en même temps que le liquide. L'excrétion se fait principalement par diffusion et le taux dépend donc du pKa de l'agent toxique et du pH de l'estomac et de l'intestin. L'excrétion de substances toxiques dans le lait maternel n'a pas d'importance pour l'organisme hôte. Cependant, la présence de substances toxiques dans le lait peut avoir une importance toxicologique car elles peuvent être transmises de la mère à l'enfant allaité et de la vache à l'homme. L'excrétion se fait également par simple diffusion. Comme le lait est légèrement acide, les composés basiques atteindront un niveau plus élevé dans le lait que dans le plasma, alors que l'inverse est vrai pour les composés acides. Les composés lipophiles tels que le DDT et les PCB atteignent également une teneur plus élevée dans le lait en raison de sa teneur plus élevée en matières grasses.

Chapitre VI : Toxicité des pesticides

Introduction

Environ 75% des espèces animales dans le monde sont des insectes. Certains sont des prédateurs et des pollinisateurs utiles, mais beaucoup sont des parasites, concurrençant la nourriture. D'autres sont des vecteurs de maladies infectieuses et parasitaires. L'homme a toujours essayé de lutter contre ces parasites. Dans le passé, on utilisait des préparations contenant du soufre, des composés de l'arsenic, des extraits de tabac, de chrysanthème et de la strychnine, mais seuls les pesticides synthétiques produits par l'application de la chimie moderne ont été réellement efficaces. Le rendement agricole a considérablement augmenté au cours des 50 dernières années et les biocides ont joué un rôle majeur à cet égard. Malheureusement, de nombreux composés utilisés peuvent être nocifs pour l'environnement s'ils sont utilisés sans précaution. Un biocide est une substance utilisée dans le but de tuer des organismes vivants. Un pesticide est défini comme toute substance ou tout mélange destiné à prévenir, repousser, détruire ou atténuer tout organisme nuisible. Le pesticide idéal est celui qui est principalement toxique pour les ravageurs ciblés et qui est rapidement inactivé dans l'environnement, mais il existe peu de pesticides de ce type. La mise au point de pesticides plus sélectifs, moins persistants et plus sûrs est l'une des grandes exigences de la chimie moderne.

À l'heure actuelle, les résidus de pesticides dans les aliments et dans l'environnement et les risques de dommages pour l'homme à la suite d'une exposition de faible intensité à long terme au développement d'une intoxication chronique suscitent de vives inquiétudes. Ces dernières années ont vu l'introduction d'agents de lutte biologique contre les ravageurs. Ces agents peuvent être des produits chimiques ou des microorganismes vivants.

1. Les insecticides organochlorés

Le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) a été le premier d'une série d'insecticides organochlorés de contact (hydrocarbures chlorés), notamment l'aldrine, la dieldrine, l'endrine, le chlordane et l'hexachlorobenzène. Ces composés ont été largement utilisés du milieu des années 1940 aux années 1960. Leurs propriétés de faible volatilité, de stabilité chimique et de persistance dans l'environnement ont conduit à leur bioaccumulation (bioconcentration, bioamplification) dans la chaîne alimentaire des poissons, des oiseaux et des mammifères en raison de leur lipophilie et de leur dégradation métabolique lente. Il a ensuite été démontré que ces composés (notamment le DDT, le DDE (Dichlorodiphényldichloroéthylène) et les cyclodiènes) possèdent des propriétés perturbatrices des hormones qui interfèrent avec le système reproducteur. Chez les espèces aviaires de haut niveau trophique telles que les pélicans, les mouettes et les aigles, les effets indésirables des dérivés du dichlorodiphényle sont liés à l'induction des enzymes métabolisant les stéroïdes et à l'incapacité des organes reproducteurs de mobiliser suffisamment de calcium pour la production de la coquille d'œuf. Cet amincissement de la coquille d'œuf conduit à des fissures permettant aux bactéries de s'infiltrer, entraînant la mort du fœtus.

Récemment, l'activité du DDE analogue à une hormone a suscité des inquiétudes face au déclin continu du nombre de spermatozoïdes chez l'homme au cours des 30 dernières années. Cela est dû en partie au fait que la contamination du milieu aquatique par le DDT a été associée à la féminisation des alligators masculins. L'endosulfan, le toxaphène, la dieldrine, le DBCP (dibromochloropropane) et le méthoxychlore sont d'autres pesticides organochlorés qui agissent comme des hormones.

1.1. Mécanisme d'action toxique des organochlorés :

Les insecticides de type DDT interagissent avec la membrane neuronale en modifiant la perméabilité de la membrane pour le potassium et le sodium et les processus médiés par le calcium. En inhibant ces fonctions, la repolarisation des nerfs est perturbée, entraînant une hyperexcitabilité.

Les cyclodiènes et les composés du cyclohexane ont un mode d'action stimulant le système nerveux central. Ces composés antagonisent le neurotransmetteur, l'acide gammaaminobutyrique (GABA), n'autorisant qu'une repolarisation partielle du neurone et, par conséquent, une excitation nerveuse non coordonnée.

Aujourd'hui, la plupart des pesticides organochlorés sont considérés comme obsolètes et ont été interdits. Les exceptions sont le DDT, autorisé dans certaines régions pour la lutte antipaludique à vecteur, et l'endosulfan, non persistant.

2. Les organophosphates et les carbamates

Un grand nombre (>200) d'insecticides sont dérivés d'esters d'acide phosphorique, d'acide phosphorothioïque et d'acide carbamique. Ces insecticides puissants produisent leur action biologique en bloquant l'enzyme tissulaire nerveuse acétylcholinestérase (AChE) dans les ganglions et dans le système nerveux parasymphatique. Cette enzyme hydrolyse l'acétylcholine (ACh), un neurotransmetteur. Si elle est inhibée, l'ACh s'accumule au niveau des terminaisons nerveuses, ce qui provoque une stimulation continue et non coordonnée des récepteurs muscariniques du système nerveux parasymphatique, ainsi que la stimulation et le blocage des récepteurs nicotiniques dans les ganglions du système nerveux autonome, des muscles moteurs et du système nerveux central. Les symptômes cliniques sont décrits dans le tableau II. Deux autres manifestations de toxicité peuvent survenir avec certains composés :

1. Syndrome intermédiaire, une maladie paralytique principalement des nerfs crâniens (causée par le fenthion, le diméthoate, le monocrotophos, le méthamidophos)

2. Neurotoxicité retardée induite par les organophosphates (causée par le leptophos), accompagnée de symptômes de lésions du tractus pyramidal telles que la spasticité.

Des études épidémiologiques suggèrent également qu'une partie des patients gravement intoxiqués par un organophosphate peuvent présenter des symptômes neuropsychiatriques à long terme.

Tableau II: Symptômes de l'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphates et le carbamate.

Intoxication aiguë	Intoxication chronique
Myosite, hypersécrétion, bronchoconstriction, diarrhée, crampes, miction, bradycardie, arrêt cardiaque, fasciculation musculaire, tremblements, faiblesse, paralysie, agitation, ataxie, léthargie, confusion, perte de mémoire, convulsions, dépression, convulsions, dépression respiratoire, coma.	Perte de l'ambition et de la libido, dysfonctionnement, céphalée, troubles autonomes, troubles gastro-intestinaux, troubles neurologiques retardés et persistants et troubles neuropsychologiques, labilité émotionnelle, confusion, perte de mémoire, anxiété, dépression, insomnie, ataxie, troubles de l'élocution, faiblesse musculaire, déficiences neurologiques.

3. Les insecticides nicotinoïdes

L'imidaclopride est un insecticide systémique au chloro-nicotinyle qui interfère avec la transmission des stimuli dans le système nerveux des insectes. Plus précisément, il provoque un blocage de la voie neuronale nicotinergique (à nouveau avec une accumulation d'ACh). Cette voie est plus abondante chez les insectes que chez les animaux à sang chaud, donnant un degré de toxicité sélective pour les insectes associée à une toxicité modérée chez les mammifères. Bien que l'intoxication humaine mortelle n'ait pas été décrite, ses signes et symptômes devraient ressembler à ceux de l'intoxication à la nicotine (fatigue, contractions musculaires, crampes et une faiblesse musculaire).

4. Les pyréthroïdes

Les pyréthroïdes synthétiques font actuellement partie des pesticides les plus largement utilisés. Historiquement, les pyréthroïdes naturels étaient extraits des fleurs de chrysanthème, qui contiennent les esters insecticides appelés pyréthrines. Le pyrèthre est le nom donné à l'extrait d'oléorésine de fleurs de chrysanthème séchées. Les esters céto-alcooliques des acides chrysanthémique et pyréthroïque sont connus sous le nom de pyréthrines, cinérines et jasmolines. Ces esters lipophiles pénètrent rapidement dans le tégument externe de nombreux insectes et paralysent leur système nerveux.

Les insecticides synthétiques sont appelés pyréthroïdes (chimiquement similaires aux pyréthrines) et sont plus stables. Insecticides très puissants ayant une faible toxicité pour les mammifères, ils ont gagné une forte part de marché.

Les esters de type I ont une incidence sur les canaux sodiques des membranes nerveuses, entraînant un allongement de l'afflux de sodium, entraînant des décharges neuronales répétitives et une post-potentialité prolongée, sans dépolarisation membranaire grave. Les cyanoesters de type II entraînent un afflux de sodium plus important et plus prolongé avec une dépolarisation persistante de la membrane et, éventuellement, un blocage nerveux.

5. Autres pesticides

5.1. Les fongicides

Les fongicides sont constitués d'un large éventail de substances chimiques allant de composés inorganiques tels que le soufre et le cuivre à des composés organiques complexes. Les principaux groupes sont les dithiocarbamates, les azoles et les benzimidazoles et les organophosphates.

Les fongicides les plus couramment utilisés ont une faible toxicité aiguë, mais certains fongicides possèdent des caractéristiques biologiques pouvant entraîner des effets chroniques. Les fongicides sont cytotoxiques et la plupart montrent des résultats positifs lors des tests de mutagénicité *in vitro*. Plusieurs classes de fongicides ont été développées pour inhiber la synthèse et la croissance de la membrane fongique en inhibant des enzymes spécifiques du cytochrome P450 dans les voies des stéroïdes.

Plusieurs fongicides, par exemple le fénarimol et le prochloraz inhibent l'activité de l'aromatase chez les mammifères et ont une incidence sur le comportement sexuel et d'autres paramètres de reproduction. Le fongicide vinclozoline est l'un des premiers produits chimiques anti-androgènes. Depuis lors, il a été démontré que plusieurs autres pesticides possèdent une activité anti-androgène, par exemple, la procymidone, le linuron, le méthoxychlore, le fénitrothion et le prochloraz. Les signes et symptômes d'empoisonnement par des composés dinitrophénoliques (par exemple, le DNOC (4,6-dinitro-ortho-cresol), le binapacryl, le dinoterbe) comprennent des tremblements, une augmentation du rythme respiratoire, une sudation, une léthargie et une insomnie, des nausées, une agitation, une soif, une augmentation de la température corporelle, une tachycardie, une fatigue. Les dinitrophénols agissent sur la phosphorylation oxydative et l'empoisonnement entraîne donc une augmentation soudaine du taux métabolique, de même que l'empoisonnement au pentachlorophénol (PCP). Le PCP est facilement absorbé par la peau et l'intoxication entraîne le découplage de la phosphorylation oxydative. Une intoxication grave entraînera une sudation abondante, une déshydratation, une accélération du rythme cardiaque, une température élevée (42°C), des nausées et des vomissements, un coma et la mort.

5.2. Les herbicides

Les composés chlorophénoxy ont une toxicité modérée pour l'homme. Les symptômes tels que vertiges, nausées, diarrhée, faiblesse, fatigue, insuffisance rénale ne sont pas spécifiques.

Les herbicides bipyridyliques (par exemple le paraquat, le diquat) peuvent provoquer des cas graves d'empoisonnement avec développement retardé après exposition. Lorsqu'il est ingéré, le paraquat a des effets mortels sur le tractus gastro-intestinal, les reins, le foie, le cœur et d'autres organes. Le poumon est le principal organe cible du paraquat et ses effets pulmonaires représentent la manifestation de toxicité la plus meurtrière et la moins traitable. Le mécanisme sous-jacent se produit par la génération de radicaux libres avec des dommages oxydatifs au tissu pulmonaire. Un œdème pulmonaire aigu et des lésions pulmonaires précoces peuvent survenir dans les quelques heures suivant une exposition aiguë grave, mais le décès survient le plus souvent entre 7 et 14 jours après l'ingestion.

5.3. Les rodenticides

5.3.1. Les anticoagulants (warfarine, bromadiolone, difénacoum, chlorophacinone)

La warfarine et les composés apparentés tels que les coumarines et les indandiones sont les rodenticides les plus couramment utilisés. Les anticoagulants agissent en inhibant la coagulation du sang. Les coumarines et les indandiones inhibent la synthèse hépatique des facteurs de coagulation du sang dépendants de la vitamine K. Les signes et les symptômes d'empoisonnement sont les nausées, les vomissements et la diarrhée lors de l'ingestion, saignements du nez et des gencives, sang dans les excréments, saignement interne conduisant à un état de choc et au coma. Un traitement à la vitamine K est nécessaire même en l'absence de symptômes en raison d'une tendance accrue à saigner.

6. Les résidus de pesticides dans les aliments et les eaux de consommation

Généralement, la limite de résidus légale maximale théorique est utilisée dans le calcul. Pour extrapolation d'animal des expériences sur l'homme et le calcul de la dose journalière admissible (DJA) de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la santé (OMS) ou de la dose de référence (RfD) de la US Environmental Protection Agency, deux hypothèses principales sont formulées: (i) les effets sur les animaux peuvent être utilisés pour prédire les effets sur l'homme et (ii) les effets de fortes doses peuvent être liés mathématiquement aux effets (ou à l'absence d'effets) de faibles doses. Pour tenir compte de l'incertitude, des facteurs de sécurité (ou d'incertitude) sont souvent appliqués. Celles-ci vont de 10 à 10 000, 100 étant les plus couramment utilisées. Si l'exposition est inférieure à la DJA ou à la dose de référence (la quantité d'une substance qu'un humain peut consommer quotidiennement sans risque), le risque associé est considéré comme non significatif. Dans la plupart des cas, les concentrations maximales de résidus trouvées dans les aliments sont nettement inférieures à la DJA et à la dose de référence. Cependant, en raison d'une mauvaise utilisation ou de l'addition accidentelle de pesticides à des aliments, des cas d'intoxication peuvent se produire. Par exemple, l'application illégale d'aldicarbe sur des pastèques a entraîné plusieurs centaines de cas d'intoxication cholinergique aiguë dans l'ouest des États-Unis en 1985. Une application illégale similaire d'aldicarbe sur des concombres a causé une maladie gastro-intestinale aiguë chez 400 écoliers à Londres en 1994. Les pesticides les plus couramment impliqués dans les intoxications humaines non professionnelles sont les organophosphates, les carbamates, les hydrocarbures chlorés et les mercuriels organiques. La nourriture est le véhicule d'exposition le plus courant, suivi du contact avec la peau et de l'exposition respiratoire. Les pesticides ont contribué à la quantité et à la qualité des aliments disponibles et leur utilisation se poursuivra pendant de nombreuses années, mais il est nécessaire de surveiller l'impact sur

l'environnement et les effets à long terme sur la santé chez les hommes peu exposés, afin de s'assurer que les avantages des pesticides peuvent être appréciés sans aucun préjudice qui en découle.

Chapitre V : Toxicité des métaux lourds

Introduction

Bien que la plupart des métaux soient présents à l'état naturel dans les roches, les minerais, le sol, l'eau et l'air, les niveaux sont généralement faibles et largement dispersés. Les métaux ont été utilisés à travers l'histoire de l'humanité pour la fabrication d'ustensiles, de machines, etc. Ces activités ont augmenté les niveaux de métaux dans l'environnement. Plus récemment, les métaux ont trouvé un certain nombre d'utilisations dans l'industrie, l'agriculture et la médecine. Ces activités ont accru l'exposition non seulement aux travailleurs du secteur métallurgique, mais également aux consommateurs des différents produits. Malgré le large éventail de toxicité et de propriétés toxiques des métaux, de nombreuses caractéristiques toxicologiques sont communes à de nombreux métaux. Pour qu'un métal exerce sa toxicité, il doit traverser la membrane et pénétrer dans la cellule. Si le métal est sous une forme liposoluble telle que le méthylmercure, il pénètre facilement dans la membrane; lorsqu'il est lié à des protéines telles que la cadmium-métallothionéine, le métal est introduit dans la cellule par endocytose; d'autres métaux (par exemple le plomb) peuvent être absorbés par diffusion passive. Les effets toxiques des métaux impliquent généralement une interaction entre le métal libre et la cible cellulaire. Ces cibles tendent à être des processus biochimiques spécifiques et/ou des membranes cellulaires et subcellulaires.

1. Le plomb :

En raison de son utilisation répandue et à long terme, le plomb est l'un des métaux les plus répandus. L'exposition peut être causée par l'air, l'eau ou des aliments. Aux États-Unis, les principales utilisations industrielles, telles que les additifs pour carburants et les pigments de plomb dans les peintures, ont été progressivement supprimées, mais les autres utilisations,

telles que les batteries, n'ont pas été réduites. Parmi les autres sources de plomb, citons le plomb provenant de tuyaux et de récipients en céramique émaillés.

Le plomb inorganique peut être absorbé par le tractus gastro-intestinal, le système respiratoire et la peau. Le plomb inorganique ingéré est absorbé plus efficacement par le tractus gastro-intestinal des enfants que par les adultes, traverse facilement le placenta et pénètre la barrière hémato-encéphalique chez les enfants. Initialement, le plomb est distribué dans le sang, le foie et les reins; après une exposition prolongée, jusqu'à 95% de la charge corporelle en plomb se trouve dans les tissus osseux.

Les principales cibles de la toxicité du plomb sont le système hématopoïétique et le système nerveux. Plusieurs des enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème sont sensibles à l'inhibition par le plomb, les deux enzymes les plus sensibles étant l'ALAD (Delta-aminolevulinic acid déhydratase) et l'hème synthétase (HS). Le système nerveux est un autre tissu cible important de la toxicité du plomb, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants chez qui le système nerveux est encore en développement. Même à de faibles niveaux d'exposition, les enfants peuvent présenter une hyperactivité, une capacité d'attention réduite, des déficiences mentales et une perte de vision. Une encéphalopathie peut survenir à la fois chez les enfants et les adultes. Le plomb endommage les artéριοles et les capillaires, entraînant un œdème cérébral et une dégénérescence neuronale. Cliniquement, ces dommages se traduisent par une ataxie, une stupeur, un coma et des convulsions.

Le système de reproduction est un autre système affecté par le plomb. L'exposition au plomb peut entraîner une toxicité sur la reproduction des hommes et des femmes, des fausses couches et une dégénérescence de la progéniture.

2. Le mercure

Le mercure existe dans l'environnement sous trois formes chimiques principales : le mercure élémentaire (Hg^0), les sels inorganiques mercurieux (Hg^+) et mercurique (Hg^{2+}) et les composés organiques du méthylmercure (CH_3Hg) et du diméthylmercure (CH_3HgCH_3). Le mercure élémentaire, sous forme de vapeur de mercure, est presque complètement absorbé par le système respiratoire, tandis que le mercure élémentaire ingéré n'est pas facilement absorbé et est relativement inoffensif. Une fois absorbé, le mercure élémentaire peut franchir la barrière hémato-encéphalique dans le système nerveux. La plupart des expositions au mercure élémentaire sont d'origine professionnelle.

Le mercure inorganique peut être converti en mercure organique sous l'action de bactéries réductrices de sulfates, qui produisent du méthylmercure, une forme hautement toxique facilement absorbée à travers les membranes. Plusieurs épisodes d'intoxication par le mercure ont été observés lors de consommation de grain de semence traité avec des fongicides au mercure ou de consommation de poisson contaminé au méthylmercure. Au Japon, dans les années 50 et 60, les déchets d'une usine de produits chimiques et de plastiques contenant du mercure étaient évacués dans la baie de Minamata. Le mercure a été converti en méthylmercure facilement absorbé par les bactéries présentes dans les sédiments aquatiques. La consommation de poisson et de fruits de mer par la population locale a entraîné de nombreux cas d'intoxication au mercure ou de maladie de Minamata. En 1970, au moins 107 décès avaient été attribués à une intoxication au mercure et 800 cas de maladie de Minamata avaient été confirmés. Même si les mères semblaient en bonne santé, de nombreux nourrissons nés de mères qui avaient mangé du poisson contaminé développaient des symptômes de type paralysie cérébrale et une déficience mentale. Le mercure organique affecte principalement le système nerveux, le cerveau du fœtus étant plus sensible aux effets toxiques du mercure que l'adulte.

Les sels de mercure inorganiques, cependant, sont principalement des néphrotoxiques, le site d'action étant les cellules tubulaires proximales. Le mercure se lie aux groupes SH des protéines membranaires, ce qui affecte l'intégrité de la membrane et entraîne oligurie, anurie et urémie.

3. Le cadmium

Le cadmium est présent dans la nature principalement en association avec des minerais de plomb et de zinc et est rejeté près des mines et des fonderies qui traitent ces minerais. Dans l'industrie, le cadmium est utilisé comme pigment dans les peintures et les plastiques, dans la galvanoplastie et dans la fabrication d'alliages et de piles de stockage alcalines (par exemple, les piles au nickel-cadmium). L'exposition environnementale au cadmium provient principalement de la contamination des eaux souterraines résultant d'usages industriels et de fonderies, ainsi que de l'utilisation des boues d'épuration comme engrais pour les cultures vivrières. Les céréales, les produits céréaliers et les légumes à feuilles constituent généralement la principale source de cadmium dans les aliments. Il a déjà été fait référence à la maladie Itai-Itai résultant de la consommation de riz contaminé au cadmium au Japon.

Les effets aigus d'une exposition au cadmium résultent principalement d'une irritation locale. Après ingestion, les principaux effets sont les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. L'exposition par inhalation peut entraîner un œdème pulmonaire et une pneumopathie chimique.

Les effets chroniques sont particulièrement préoccupants, car le cadmium est très lentement excrété par l'organisme, avec une demi-vie d'environ 30 ans. Ainsi, des niveaux d'exposition faibles peuvent entraîner une accumulation considérable de cadmium. Le rein est le principal organe responsable des dommages consécutifs à une exposition prolongée. Les tubules proximaux constituent le principal site d'action. Le cadmium est présent dans le système circulatoire lié principalement à la protéine de liaison au métal, la métallothionéine,

produite dans le foie. Après la filtration glomérulaire dans le rein, le CdMT est réabsorbé efficacement par les cellules du tubule proximal, où il s'accumule dans les lysosomes. La dégradation ultérieure du complexe CdMT libère du Cd^{2+} , qui inhibe la fonction lysosomale, entraînant une lésion cellulaire.

4. Le chrome

Du fait que le chrome est présent dans les minerais, les utilisations dans les mines, les fonderies et les industries augmentent les niveaux environnementaux. Le chrome est utilisé dans la fabrication de l'acier inoxydable, de divers alliages et de pigments. Les niveaux de ce métal sont généralement très faibles dans l'air, l'eau et les aliments, et la principale source d'exposition humaine est professionnelle. Le chrome est présent dans un certain nombre d'états d'oxydation allant de Cr^{2+} à Cr^{6+} , mais seules les formes trivalentes (Cr^{3+}) et hexavalente (Cr^{6+}) ont une importance biologique. Bien que le composé trivalent soit la forme la plus répandue dans la nature, la forme hexavalente revêt une plus grande importance industrielle. De plus, le chrome hexavalent, qui n'est pas soluble dans l'eau, est plus facilement absorbé à travers les membranes cellulaires que le chrome trivalent. *In vivo*, la forme hexavalente est réduite à la forme trivalente, qui peut se complexer avec les macromolécules intracellulaires, entraînant une toxicité. Le chrome est un cancérigène connu chez l'homme et induit des cancers du poumon chez les travailleurs exposés. On pense que le mécanisme responsable de la cancérogénicité du chrome (Cr^{6+}) dans les poumons est sa réduction en Cr^{3+} et la production d'intermédiaires réactifs, conduisant à un carcinome bronchique.

5. L'arsenic :

En général, les niveaux d'arsenic dans l'air et dans l'eau sont faibles et la source principale d'exposition humaine est la nourriture. Cependant, dans certaines parties de Taïwan et d'Amérique du Sud, ce métal est présent en quantité élevée dans l'eau et les habitants souffrent souvent d'hyperkératose et d'hyperpigmentation cutanées. Des niveaux d'exposition plus élevés entraînent une maladie plus grave : gangrène des membres inférieurs ou «maladie du pied noir». Un cancer de la peau se produit également dans ces régions.

Environ 80% des composés de l'arsenic sont utilisés dans les pesticides. Les autres utilisations comprennent la verrerie, les peintures et les pigments. Les microorganismes présents dans l'environnement convertissent l'arsenic en diméthylarsénate, qui peut s'accumuler dans les poissons et les crustacés, constituant ainsi une source d'exposition pour l'homme. Des composés d'arsenic peuvent également être présents en tant que contaminants dans l'eau de puits. Les composés d'arsénite (As^{3+}) sont solubles dans les lipides et peuvent être absorbés après une ingestion, une inhalation ou un contact avec la peau. Dans les 24 heures qui suivent l'absorption, l'arsenic se diffuse dans le corps, où il se lie aux groupes de protéines tissulaires SH. Seule une petite quantité traverse la barrière hémato-encéphalique. L'arsenic peut également remplacer le phosphore dans le tissu osseux et être stocké pendant des années.

Après une intoxication aiguë, des symptômes gastro-intestinaux graves surviennent dans les 30 minutes à 2 heures. Ceux-ci incluent des vomissements, une diarrhée aqueuse et sanglante, des douleurs abdominales intenses et une douleur brûlante de l'œsophage. Une vasodilatation, une dépression du myocarde, un œdème cérébral et une neuropathie périphérique distale peuvent également suivre. Les stades ultérieurs de l'intoxication comprennent la jaunisse et l'insuffisance rénale. La mort résulte généralement d'une défaillance circulatoire dans les 24 heures à 4 jours.

Une exposition chronique entraîne des symptômes non spécifiques tels que diarrhée, douleurs abdominales, hyperpigmentation et hyperkératose. Une neuropathie sensorielle symétrique s'ensuit souvent. Les modifications tardives comprennent la gangrène des extrémités, l'anémie et le cancer de la peau, des poumons et des tissus nasaux.

6. Le cuivre :

Le cuivre, un irritant métallique inorganique, n'est pas toxique à l'état métallique, mais certains de ses sels sont toxiques, tels que le sulfate de cuivre et l'acétate de cuivre. Le sulfate de cuivre (vitriol bleu) est un sel cristallin bleu et a un goût métallique. Dans une petite dose de 0,5 g, il agit comme un émétique; cependant, à fortes doses, il agit comme un poison irritant. L'empoisonnement est généralement accidentel ou suicidaire. L'utilisation homicide est rare en raison de son goût métallique et de sa couleur bleue éclatante. L'acétate de cuivre (vert-de-gris) est un sel vert bleuâtre. Il est formé par l'action d'acides végétaux lors de la cuisson dans des ustensiles en cuivre mal étamés. Ainsi, une intoxication accidentelle au vert-de-gris résultant de la contamination d'aliments cuits dans de tels ustensiles est souvent signalée. L'empoisonnement chronique est fréquent chez les travailleurs industriels travaillant avec du cuivre et des sels de cuivre ou leurs alliages en raison de l'inhalation de poussières ou de vapeurs de cuivre. Les soudeurs au cuivre peuvent développer une fièvre des fondeurs. Une intoxication chronique au cuivre est également observée chez ceux qui consomment des aliments contaminés avec du vert-de-gris obtenu à partir de vases de cuivre sales pendant une longue période. Les poussières de sels de cuivre inorganiques en suspension dans l'air auraient une faible toxicité. Des maladies pulmonaires et hépatiques granulomateuses et hystiocytaires ont été observées chez des individus exposés à une pulvérisation de sulfate de cuivre pendant 2 à 15 ans.

Une insuffisance rénale et le décès peuvent être provoqués par l'ingestion de 1 g de sulfate de cuivre. Cependant, une intoxication mortelle par le cuivre est très rare. Les symptômes

d'empoisonnement commencent 15 à 30 minutes après avoir avalé le poison. Il y a un goût métallique dans la bouche. La salivation et la soif sont présentes. La muqueuse de la bouche a une décoloration bleue. Il y a une douleur dans la bouche, l'œsophage et l'estomac. Des vomissements et de la diarrhée surviennent. Le vomi est de couleur bleue ou verte. Les selles sont brunâtres ou sanglantes. Une Oligurie, hématurie et urémie peuvent se développer chez certains individus. Il peut également y avoir un faible débit urinaire, avec de l'albumine dans les urines. La jaunisse survient dans les cas graves dus à la nécrose centrilobulaire et à la stase biliaire. Plus tard, les spasmes musculaires, crampes, coma et collapsus circulatoire précèdent la mort. L'intoxication intraveineuse au cuivre entraîne des symptômes de nausée, de vomissements, de douleurs abdominales, de diarrhée, d'anxiété et de dépression. Le cuivre libéré par les tubes en cuivre au cours de l'hémodialyse a été observé chez les patients hémodialisés. Le complexe symptomatique de l'intoxication chronique porte plusieurs noms, tels que l'hémochromatose, le diabète bronzé et la cirrhose à pigments. Il présente une ligne verte ou violette sur les gencives, un goût cuivré dans la bouche, des nausées, des maux de tête, des douleurs coliques, des vomissements, des diarrhées et une anémie. L'atrophie des muscles peut être l'autre symptôme observé. La peau jaunit et l'urine et la transpiration deviennent vertes. La dose mortelle de sulfate de cuivre est de 30 g et celle de vert-de-gris est de 15 g.

7. Le fer

Le fer est un irritant métallique inorganique. La plupart des expositions concernent des enfants de moins de 6 ans qui ont ingéré des préparations multivitamines pédiatriques. La plupart de ces patients restent asymptomatiques ou développent une toxicité minimale. Les surdoses en fer concentrées entraînent plus souvent une intoxication grave. Cependant, si le patient ne développe aucun symptôme moins de 6 heures après son ingestion, il est peu probable qu'une toxicité ferreuse se développe.

Les sels de fer sont utilisés pour le traitement et la prophylaxie de l'anémie ferriprive. Il existe plusieurs préparations à base de fer contenant différentes quantités de fer élémentaire. Habituellement, des cas d'empoisonnement aux sels de fer sont rapportés chez les enfants en raison de la consommation d'une dose adulte par erreur ou par injection IV. Le sulfate ferreux et le chlorure ferrique font partie des composés toxiques.

Les premières caractéristiques de l'intoxication par le fer sont dues aux effets corrosifs du fer, alors que les effets ultérieurs sont en grande partie dus à la perturbation du processus cellulaire. Les comprimés de fer peuvent adhérer à l'estomac et au duodénum, provoquant une irritation dans certains cas et une nécrose hémorragique et une perforation dans les cas graves. Le fer absorbé est rapidement éliminé des espaces extracellulaires par absorption dans les cellules parenchymateuses, en particulier dans le foie. Il provoque des lésions mitochondriales et un dysfonctionnement cellulaire, entraînant une acidose métabolique et une nécrose. Finalement, des lésions organiques généralisées deviennent apparentes et une insuffisance hépatique avec hypoglycémie et une coagulopathie peuvent se développer. C'est souvent fatal.

L'évolution clinique de l'empoisonnement au fer se déroule en quatre phases :
Phase 1 : Au cours des premières heures (de 30 min à plusieurs heures) après l'ingestion, on observe des vomissements, des douleurs abdominales et une gastro-entérite hémorragique avec vomissements noirs ou gris et selles à odeur métallique. Dans les cas graves, une hémorragie gastro-intestinale peut entraîner un collapsus circulatoire et un coma peut survenir.

Phase 2 : Au cours de la seconde étape, 6 h à 24 h après l'ingestion, le patient montre une amélioration et les symptômes cliniques s'atténuent. Le patient récupère ou passe à la phase suivante. Dans les cas graves, cela peut ne pas apparaître ou une phase latente se produit et est trompeusement rassurante.

Phase 3 : La troisième étape survient 12 à 48 h après l'ingestion et se caractérise par une léthargie grave, un coma, des convulsions, une hémorragie gastro-intestinale, un choc, un collapsus cardiovasculaire, une acidose métabolique, une insuffisance hépatique avec nécrose hépatocellulaire, une jaunisse, une hypoglycémie, une coagulopathie, un œdème pulmonaire, et une insuffisance rénale.

Phase 4 : Il s'agit d'une phase tardive, avec des complications telles que la formation de sténoses gastriques et une sténose pylorique survenant après 2-5 semaines.

Chapitre VI : Autres agents toxiques

1. Les toxines

Introduction

Une discussion sur les toxines nécessite d'abord la compréhension et la distinction entre les termes toxicologiques toxique et toxine. Une substance toxique est tout produit chimique, d'origine naturelle ou synthétique, susceptible d'avoir un effet néfaste sur un organisme vivant. Une toxine est une substance toxique produite par un organisme vivant et n'est pas utilisée comme synonyme de substance toxique: toutes les toxines sont toxiques, mais toutes les substances toxiques ne sont pas des toxines. Les toxines, qu'elles soient produites par des animaux, des plantes, des insectes ou des microbes, sont généralement des produits métaboliques qui ont évolué en tant que mécanismes de défense dans le but de repousser ou de tuer des prédateurs ou des agents pathogènes. L'action des toxines naturelles a longtemps été reconnue et comprise au cours de l'histoire humaine. Par exemple, les civilisations anciennes utilisaient des toxines naturelles à des fins tant médicales (thérapeutiques) que criminelles. Même aujourd'hui, nous continuons à découvrir et à comprendre la toxicité de produits naturels, certains à des fins pharmaceutiques ou thérapeutiques bénéfiques, dont la sécurité et l'efficacité ont été testées, et d'autres à des fins moins louables, comme la guerre biologique ou chimique. Les toxines peuvent être classées de différentes manières en fonction de l'intérêt et des besoins, par exemple en fonction de la toxicité pour un organe cible ou du mode d'action, mais elles sont généralement classées selon la source (mycotoxines, toxines bactériennes, algales, végétales et animales).

1.1. Toxines bactériennes

Introduction

Clostridium perfringens, *Escherichia coli* entérohémorragique et entérotoxigène et *Vibrio cholerae* sont les bactéries toxico-infectantes les plus fréquemment incriminées comme agents de maladies d'origine alimentaire. Les toxines produites par ces organismes nécessitent liaison et/ou invasion des cellules épithéliales intestinales. D'autre part, *Bacillus cereus* (type émétique), *Clostridium botulinum* et *Staphylococcus aureus* sont des bactéries toxinogènes qui synthétisent des toxines dans les aliments et leur présence n'est pas nécessaire pour provoquer des maladies. Les autres bactéries associées à des maladies d'origine alimentaire telles que l'espèce *Salmonella* ne sont pas abordées dans ce chapitre. Cette section traite uniquement des bactéries pathogènes pour lesquelles la maladie humaine est associée à des toxines d'origine alimentaire.

1.1.1. Toxi-infections

Bacillus cereus

Bacillus cereus est une bactérie sporulée à Gram positif, aérobie facultative, produit deux types de toxines. L'une est une protéine thermolabile de masse moléculaire élevée, produisant des effets similaires à ceux provoqués par *Clostridium perfringens*. La diarrhée est le symptôme principal. L'autre toxine est un peptide thermostable de faible poids moléculaire qui provoque une grave réaction émétique (vomissements), appelée intoxication émétique. *Bacillus cereus* (type diarrhéique) provoque une toxicité par le biais d'une toxine produite dans le tractus intestinal. Il s'agit d'une maladie bénigne, spontanément résolutive, qui dure 1 jour et qui comprend des nausées, des crampes abdominales, de la diarrhée et certains vomissements.

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni est reconnu comme une cause majeure de diarrhée humaine dans le monde. C'est la cause la plus fréquente de diarrhée chez les enfants des pays en développement. Le poulet insuffisamment cuit, la dinde transformée, le glaçage pour gâteaux, les palourdes crues et l'eau de boisson sont les véhicules impliqués dans la transmission. Les symptômes varient d'une entérite insignifiante à une entérocolite avec douleurs abdominales et diarrhée profuse, généralement un malaise, une fièvre, des vomissements et, dans les cas extrêmes, des selles très sanglantes. Certaines souches de *C. jejuni* produisent une cytotoxine.

Clostridium perfringens

C. perfringens, un bâtonnet anaérobie Gram-positif, non motile, sporulé, est un hôte normal du gros intestin de l'homme et des animaux. Les spores persistent dans le sol, la poussière et les aliments (viande crue, volaille, poisson et légumes) sujets à la pollution fécale. Les symptômes sont les nausées, les douleurs abdominales et la diarrhée aiguë et résultent de l'accumulation de liquide dans la lumière intestinale lorsqu'une entérotoxine est libérée dans l'intestin lors de la sporulation des cellules consommées. La sporulation dans le tube digestif est associée à la production de toxines. Il existe cinq types de *C. perfringens* (A, B, C, D, E), différenciés par les toxines qu'ils produisent. La toxine de type A (phospholipase C) est le principal agent responsable de la gastro-entérite. La toxine A de *C. perfringens* est une cytolysine qui hydrolyse les phospholipides membranaires provoquant la lyse et la mort cellulaire. Il a été démontré que la toxine A hautement purifiée provoque l'agrégation plaquettaire et augmente la perméabilité vasculaire dans la peau de cobaye. Le diagnostic de *C. perfringens* par ses symptômes est confirmé par la détection de la toxine dans les selles.

Escherichia coli

Escherichia coli fait partie de la flore normale du tractus intestinal des humains et des autres animaux à sang chaud. Les *E. coli* diarrhéiques d'origine alimentaire sont regroupés en

quatre catégories selon les propriétés de virulence, les syndromes cliniques, les différences d'épidémiologie et les sérogroupes O: H distincts. *E. coli* entéropathogène (EPEC), *E. coli* entérotoxigène (ETEC), *E. coli* entérohémorragique (EHEC) et *E. coli* entéro-invasif (EIEC). On sait que certaines souches d'EPEC produisent des toxines, en particulier des vérotoxines. La vérocytotoxine est soupçonnée d'être l'agent responsable de la diarrhée sanglante et des douleurs abdominales intenses. Des vomissements peuvent survenir mais la fièvre est rarement observée. Les souches d'ETEC produisent des toxines associées aux maladies diarrhéiques légères à sévères. Les ETEC adhèrent aux cellules épithéliales de l'intestin grêle au moyen d'adhésines fimbriales (appelées «antigènes de facteur de colonisation») et produisent une ou plusieurs entérotoxines appartenant à la famille des labiles thermiques (LT-1, LT-2) ou des thermostables (STa, STb).

Les souches EHEC, y compris *E. coli* O157: H7 et *E. coli* O26: H11, produisent des toxines qui endommagent gravement la muqueuse de l'intestin. Les toxines produites sont la vérotoxine et la toxine de type Shiga. Elles sont étroitement identiques à la toxine produite par *Shigella dysenteriae*. Les manifestations de la maladie liée à la toxo-infection par *E. coli* O157: H7 comprennent la colite hémorragique, le syndrome hémolytique et urémique et le purpura thrombocytopénique thrombotique. La transmission de la maladie est principalement due à la nourriture, mais certaines épidémies d'*E. Coli* O157: H7 ont également été transmises. L'organisme est sensible à la chaleur, mais il peut survivre pendant plusieurs mois dans le bœuf haché.

Vibrio

Le genre *Vibrio* contient 28 espèces, dont 10 peuvent provoquer des maladies chez l'homme. L'infection, le choléra, est généralement transmise par des excréments humains qui contaminent les aliments et l'eau. Les personnes touchées par ce microorganisme peuvent être asymptomatiques, présenter une diarrhée légère (souvent erronée) ou une diarrhée aqueuse

abondante en raison de la production d'une entérotoxine (toxine cholérique) excrétée dans l'intestin grêle où se produit la colonisation. La toxine se lie aux muqueuses tapissant le tractus intestinal, stimulant ainsi la sécrétion de liquide et d'électrolytes par les parois intestinales. Une souche entérotoxique de *V. cholerae* (*V. cholerae*-01) doit être capable de survivre à l'acidité de l'estomac et de l'intestin grêle avant la colonisation et l'excrétion de la toxine cholérique qui produit la réponse diarrhéique associée au choléra. Les mollusques sont plus susceptibles d'être une source d'infection que l'eau, car les mollusques sont des organismes filtreurs, capables de la concentration de ces bactéries.

1.1.2. Intoxinations

Bacillus cereus

Bacillus cereus (émétique) produit une toxine thermostable provoquant une réaction émétique sévère (vomissements) accompagnée de douleurs gastriques entre 1 et 6 h après l'ingestion de nourriture. La maladie dure généralement de 6 à 24 heures.

Clostridium botulinum

Clostridium botulinum produit une toxine thermolabile de haut poids moléculaire lors de sa croissance dans des conditions anaérobies. C'est une toxine très meurtrière (quelques nanogrammes de toxine peuvent causer des maladies). Les aliments impliqués dans le botulisme (saucisses et autres viandes, poisson, légumes et fruits) doivent être manipulés avec un soin extrême. La toxine peut être détruite si elle est chauffée (80°C pendant 10 min). Sept types immunogènes (A à G) de la toxine ont été identifiés, les plus courants bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la synapse. Ils représentent les poisons les plus puissants connus et ont des propriétés neuro, entéro et hémotoxiques. Les toxines de types A, B et E provoquent souvent le botulisme humain, tandis que les types C et D provoquent le botulisme animal.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus produit des entérotoxines (cinq cytolysines différentes). La toxine B (phospholipase C) génère une hydrolyse des phospholipides membranaires, la D-toxine agit comme un composé de type détergent. L'hémolyse à chaud est l'une des caractéristiques les plus remarquables de la toxine B de *S. aureus*.

La toxine A du staphylocoque, une protéine très résistante à la chaleur, est un agent hémolytique et dermonécrotique et il a été démontré qu'elle affecte de nombreuses cellules et tissus. La dose DL50 chez la souris est de 1 µg et chez le lapin est de 4 µg. Le fait de chauffer les aliments après la présence de la toxine ne garantit pas la sécurité. Il est impossible de détecter la toxine contenue dans les aliments par son apparence, son goût ou son odeur.

La D-toxine, un «agent de surface», est cytolytique dans une grande variété de systèmes membranaires (protoplastes, érythrocytes, lysosomes, liposomes). Les symptômes peuvent apparaître de 1 à 6 heures après avoir mangé. Ils comprennent les nausées, les vomissements, les haut-le-cœur, les crampes abdominales, la diarrhée, les maux de tête, la faiblesse, les frissons et la fièvre. La maladie dure jusqu'à ce que la toxine soit expulsée du système, généralement en 24 h.

1.2. Mycotoxines

Les mycotoxines les plus intéressantes sont celles que l'on trouve dans l'alimentation humaine ou dans l'alimentation des animaux domestiques. Ils comprennent les alcaloïdes de l'ergot produits par *Claviceps sp.*, les aflatoxines et les composés apparentés produits par *Aspergillus sp.*, ainsi que les tricothécènes produits par plusieurs genres de champignons imparfaits, principalement *Fusarium sp.*

Les alcaloïdes de l'ergot sont connus pour affecter le système nerveux et pour être des vasoconstricteurs. Historiquement, ils ont été impliqués dans des épidémies d'ergotisme gangreneux et convulsif (feu de Saint-Antoine). Bien que ces épidémies ne se produisent plus

chez l'homme en raison d'une connaissance accrue de la cause et de régimes alimentaires plus variés et modernes, des épidémies d'ergotisme chez les animaux d'élevage se produisent encore fréquemment. Ces composés ont également été utilisés comme abortifs. Les alcaloïdes de l'ergot sont des dérivés de l'ergotine, les plus actifs étant, plus spécifiquement, les amides de l'acide lysergique.

Les aflatoxines sont des produits d'espèces du genre *Aspergillus*, en particulier *A. flavus*, un champignon commun trouvé comme contaminant des céréales, du maïs, des arachides, etc. D'abord impliqués dans des maladies de la volaille telles que la maladie Turkey-X, il a été démontré qu'ils causaient le cancer chez des animaux de laboratoire et, d'après des études épidémiologiques, chez l'homme. L'aflatoxine B1, la plus toxique des aflatoxines, doit être activée par voie enzymatique pour exercer son effet cancérigène.

Les tricothécènes constituent une grande classe de métabolites fongiques sesquiterpénoides, produits notamment par les espèces des genres *Fusarium* et *Tricoderma*. Ils présentent souvent une toxicité aiguë, une activité bactéricide, fongicide et insecticide, ainsi que divers symptômes cliniques chez les mammifères, notamment la diarrhée, l'anorexie et l'ataxie. Ils ont été impliqués dans des intoxications naturelles tant chez l'homme que chez l'animal, tels que la maladie d'Abakabi au Japon et la stachybotryotoxicose dans l'ex-URSS.

Les mycotoxines peuvent également être utilisées à des fins bénéfiques. L'ivermectine, une mycotoxine, suscite actuellement un intérêt considérable, à la fois comme insecticide et pour lutter contre les parasites nématodes des animaux domestiques.

1.3. Toxines algales

Les toxines d'algues sont des substances chimiques dérivées de nombreuses espèces de cyanobactéries (bactéries bleu-vert), de dinoflagellés et de diatomées. Les toxines produites par ces organismes d'eau douce et marins s'accumulent souvent dans les poissons et les crustacés vivant dans les eaux environnantes, provoquant des empoisonnements chez l'homme

et les animaux ainsi que la mort de poissons. Contrairement à beaucoup de toxines microbiennes, les toxines d'algues sont généralement thermostables et ne sont donc pas altérées par les méthodes de cuisson, ce qui augmente les risques d'exposition humaine et de toxicité. Un grand nombre des toxines algales les plus courantes responsables d'intoxications humaines dans le monde entier sont résumées ci-après :

-L'intoxication amnésique par les coquillages (*Amnesic Shellfish Poisoning, ASP*) a été identifiée pour la première fois en 1987 à l'Île-du-Prince-Édouard, au Canada, après la mort de quatre personnes après avoir mangé des moules contaminées. Elle est causée par l'acide domoïque produit par plusieurs espèces de diatomées de *Pseudo-nitzschia*.

-L'intoxication paralysante par les coquillages (*Paralytic Shellfish Poisoning, PSP*) a été identifiée pour la première fois en 1942 après que trois personnes et de nombreux oiseaux de mer soient morts après consommation des coquillages sur la côte ouest des États-Unis, près du fleuve Columbia. Elle est causée par la famille des saxitoxines produites par plusieurs espèces de dinoflagellés d'*Alexandrium*.

-L'intoxication par les crustacés et les mollusques (*Diarrheic Shellfish Poisoning, DSP*). Les intoxications humaines ont été identifiées pour la première fois dans les années 1960. Il provoque une maladie de plusieurs jours chez l'homme mais n'est pas fatal. Elle est causée par des produits chimiques de la famille de l'acide okadaïque produits par plusieurs espèces de dinoflagellés de *Dinophysis*.

-L'intoxication par le poisson causée par la ciguatera (*Ciguatera Fish Poisoning, PFC*) a été identifiée pour la première fois en 1511.

-La ciguatera est une des principales formes d'intoxication alimentaire due à la consommation de chair de poissons (*Ciguatera Fish Poisoning, PFC*), contaminés dans ce cas par une microalgue des récifs coralliens nommée *Gambierdiscus toxicus*. Celle-ci se développe dans le squelette de coraux morts, ingéré ensuite par les poissons. Selon le principe de

biomagnification, les concentrations en toxine augmentent à chaque strate de la chaîne alimentaire, entraînant des troubles intestinaux et nerveux chez l'Homme. La maladie dure plusieurs jours à plusieurs semaines, mais le taux de mortalité humaine est faible.

-Les toxines cyanobactériennes (bactéries bleu-vert). Les empoisonnements cyanobactériens ont été reconnus pour la première fois à la fin du XIXe siècle. Les intoxications humaines sont rares; cependant, la mort de bétail, d'autres mammifères, d'oiseaux, de poissons et d'invertébrés aquatiques est fréquente. Elle est causée par diverses biotoxines et cytotoxines, notamment l'anatoxine, la microcystine et la nodularine produites par plusieurs espèces de cyanobactéries, notamment *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Nodularia*, *Oscillatoria* et *Microcystis*.

1.4. Toxines végétales

Le large éventail de produits chimiques toxiques produits par les plantes (phytotoxines) est souvent considéré comme mécanisme de défense contre les animaux herbivores, en particulier les insectes et les mammifères. Ces composés peuvent être répulsifs, mais pas particulièrement toxiques, ou peuvent présenter une toxicité aiguë pour un grand nombre d'organismes. Ils comprennent les composés soufrés, les lipides, les phénols, les alcaloïdes, les glycosides et de nombreux autres types de produits chimiques. La plupart des drogues d'abus courantes telles que la cocaïne, la caféine, la nicotine, la morphine et les cannabinoïdes sont des toxines d'origine végétale. De nombreux produits chimiques qui se sont révélés toxiques sont des composants de plantes qui font partie de l'alimentation humaine. Par exemple, le safrole et les composés apparentés cancérogènes se trouvent dans le poivre noir. La solanine et la chaconine, qui sont des inhibiteurs de la cholinestérase et éventuellement des tératogènes, sont présentes dans les pommes de terre et la quinine et les phénols sont largement répandus dans les aliments. L'empoisonnement du bétail par les plantes reste un problème vétérinaire important dans certaines régions.

1.5. Toxines animales

Certaines espèces animales produisent des toxines à des fins offensives ou défensives. Certains animaux sont passivement venimeux, souvent suite à une ingestion accidentelle, tandis que d'autres sont activement venimeux, s'injectant des poisons au moyen de piqûres ou de pièces buccales spécialement adaptées. Il serait peut-être plus approprié de qualifier ce dernier groupe uniquement de venimeux et de désigner simplement le premier comme toxique. La chimie des toxines animales s'étend des enzymes et des peptides et protéines neurotoxiques et cardiotoxiques à de nombreuses petites molécules telles que les amines biogènes, les alcaloïdes, les glycosides, les terpènes, etc. Dans de nombreux cas, les venins sont des mélanges complexes qui incluent à la fois des protéines et de petites molécules et dépendent de l'interaction des composants pour la pleine expression de leur effet toxique. Par exemple, le venin d'abeille contient une amine biogénique, de l'histamine, trois peptides et deux enzymes (tableau III). Les venins et les sécrétions défensives des insectes peuvent également contenir de nombreuses substances toxiques ou irritantes relativement simples, telles que l'acide formique, la benzoquinone et d'autres quinines, ou des terpènes tels que le citronellol. Les morsures et piqûres d'hyménoptères (fourmis, abeilles, guêpes et frelons) entraînent de 5 à 60 réactions anaphylactiques mortelles chaque année aux États-Unis.

Tableau III : Certaines composantes du venin d'abeille

Composé	Effet
Amines biogènes Histamine	Douleur, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire
Peptides Apamine Mélittine Peptide de dégranulation des mastocytes	Effets sur le SNC Hémolytique, libération de sérotonine, cardiotoxique Libération d'histamine par les mastocytes
Enzymes Phospholipase A Hyaluronidase	Augmentation de la propagation et de la pénétration des tissus

Les venins de serpents ont fait l'objet de nombreuses études ; leurs effets sont dus, en général aux toxines qui sont des peptides de 60 à 70 acides aminés. Ces toxines sont cardiotoxiques ou neurotoxiques et leurs effets sont généralement accentués par les phospholipases, les peptidases, les protéases et d'autres enzymes présentes dans les venins. Ces enzymes peuvent affecter les mécanismes de coagulation sanguine et endommager les vaisseaux sanguins. Les morsures de serpents sont responsables de plusieurs milliers de décès dans le monde.

De nombreuses espèces de poissons, soit plus de 700 espèces dans le monde, sont soit directement toxiques, soit toxiques en cas d'ingestion pour l'homme. Un exemple classique est la toxine produite par les poissons «fugu» appelée tétrodotoxine (TTX). La tétrodotoxine est concentrée dans les gonades, le foie, les intestins et la peau et les intoxications se produisent le plus souvent au Japon et dans d'autres pays asiatiques où la chair, considérée comme un mets délicat, est consommée. La mort survient dans les 5 à 30 minutes. La TTX est un inhibiteur du canal Na sensible à la tension (comme la saxitoxine); il peut également être trouvé dans certaines salamandres et peut être d'origine bactérienne.

2. Additifs alimentaires

Malgré les avantages attribués aux additifs alimentaires, un certain nombre de préoccupations ont également été exprimées concernant les risques potentiels à court et à long terme de la consommation de ces substances. Ces risques sont concernés par les impacts directs et indirects de l'utilisation d'additifs. Cependant, il n'existe toujours pas de preuves scientifiques suffisantes permettant de déterminer si un additif est sans danger ou non. Peu ou pas de données sont disponibles concernant les risques pour la santé ou les effets sur les articulations du cocktail d'additifs que chacun de nous consomme quotidiennement. Les effets toxicologiques directs potentiels des additifs sont plus préoccupants que les risques indirects. Cependant, peu d'additifs sont utilisés à des niveaux qui provoquent un impact

toxicologique direct, bien que cela se soit déjà produit. Les réactions d'hypersensibilité à certains additifs pouvant avoir un impact direct et grave sur les personnes sensibles, même lorsque les produits chimiques sont utilisés à des niveaux légalement acceptables, sont particulièrement préoccupantes. Les réactions aux sulfites en sont un exemple. Avec un étiquetage approprié, cependant, les personnes sensibles devraient pouvoir éviter les allergènes potentiels. Les effets aigus à court terme des additifs sont peu probables.

Les problèmes toxicologiques résultant de la consommation à long terme d'additifs ne sont pas bien documentés. Le cancer et les problèmes de procréation sont une préoccupation majeure, bien qu'il n'existe aucune preuve directe établissant un lien entre la consommation d'additifs et leur survenue chez l'homme. Cependant, des études sur des animaux ont indiqué des problèmes potentiels avec certains additifs. Bien que la plupart de ces additifs aient été interdits, certains continuent à être utilisés, le plus notable étant la saccharine.

La plupart des additifs existants et tous les nouveaux ingrédients doivent faire l'objet d'une évaluation toxicologique approfondie avant d'être approuvés. Bien que des questions subsistent quant à la validité des études sur les animaux, les scientifiques s'entendent pour dire que les essais sur les animaux fournissent les informations nécessaires pour prendre des décisions en matière de sécurité.

3. Solvants

Bien que les solvants soient davantage une caractéristique du lieu de travail, ils se retrouvent également à la maison. Outre les effets cutanés, tels que l'irritation locale, beaucoup ont des effets toxiques systémiques, y compris des effets sur le système nerveux ou, comme avec le benzène, sur les éléments hématopoïétiques. Les solvants commerciaux sont souvent des mélanges complexes et peuvent inclure des composés organiques contenant de l'azote ou du soufre, de l'essence et d'autres produits à base d'huile sont des exemples. Les solvants courants appartiennent aux classes suivantes :

-Hydrocarbures aliphatiques, tels que l'hexane. Ceux-ci peuvent être des composés à chaîne droite ou ramifiée et sont souvent présents dans des mélanges.

-Hydrocarbures aliphatiques halogénés. Les exemples les plus connus sont le dichlorure de méthylène, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, bien que les éthylènes chlorés soient également largement utilisés.

-Alcools Aliphatiques. Des exemples courants sont le méthanol et l'éthanol.

-Glycols et éthers de glycol. L'éthylène et les propylèneglycols, par exemple, dans l'antigel donnent lieu à une exposition considérable du grand public. Les éthers de glycol, tels que le 2-Methoxyethanol, sont également largement utilisés.

-Hydrocarbures aromatiques. Le benzène est probablement le problème le plus préoccupant, mais d'autres, comme le toluène, sont également utilisés.

Les manifestations spécifiques à certains solvants reconnues au titre des maladies professionnelles sont résumées dans le tableau VI.

Tableau VI : Manifestations spécifiques à certains solvants reconnues au titre des maladies professionnelles.

Solvants	Manifestations spécifiques
Benzène	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Leuco neutropénie - Thrombopénie - Hypercytose myélodysplasique - Syndrome myéloprolifératif - Leucémies
Benzène - toluène -xylène	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux accompagnés de vomissements à répétition
Furfural Aalcool furfurilique	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinite - Asthme
Hexane	<ul style="list-style-type: none"> - Polynévrites
Hydrocarbures aliphatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Névrite optique - Névrite trigéminal - Syndrome cholériforme
Hydrocarbures aromatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Acné - Porphyrie cutanée
Hydrocarbures benzeniques	<ul style="list-style-type: none"> - Cyanose, anémie, subictère
Hydroxybenzonitrile	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperthermie, œdème pulmonaire, atteinte myocardique - Asthénie, amaigrissement, hypersudation, hyperthermie, gêne respiratoire - Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée - Neutropénie
Sulfure de carbone	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome aigu neurodigestif : vomissements, gastralgies, diarrhée accompagnés de délire et céphalées violentes. - Troubles psychiques aigus : confusion, délire onirique - Troubles psychiques chroniques : syndrome dépressif, impulsions morbides - Polynévrites - Névrites
Tetrachloroethane	<ul style="list-style-type: none"> - Polynévrites, névrites

4. Médicaments thérapeutiques

Bien que l'étude des propriétés thérapeutiques des produits chimiques relève essentiellement de la pharmacologie, tous les médicaments thérapeutiques peuvent être toxiques, produisant des effets délétères à une dose donnée. Le danger pour l'individu dépend de plusieurs facteurs, notamment la nature de la réponse toxique, la dose nécessaire pour produire la réponse toxique et la relation entre la dose thérapeutique et la dose toxique. La toxicité des médicaments est affectée par tous les facteurs qui influent sur la toxicité d'autres xénobiotiques, y compris la variation individuelle (génétique), le régime alimentaire, l'âge et la présence d'autres produits chimiques exogènes.

Même lorsque le risque d'effets secondaires toxiques d'un médicament a été évalué, il doit être comparé aux avantages escomptés. L'utilisation d'un médicament très dangereux avec une tolérance étroite entre les doses thérapeutique et toxique peut toujours être justifiée s'il s'agit du seul traitement d'une maladie par ailleurs mortelle. Le diéthylstilbestrol (DES), un médicament autrefois largement utilisé, a été associé au cancer du col de l'utérus et du vagin chez les enfants de femmes traitées. La raideur des articulations accompagnée de lésions du nerf optique (SMON - neuropathie myélo-optique subaiguë) répandue au Japon dans les années 1960 était apparemment un effet secondaire toxique du chloroquinol (Enterovioform), un antidiarrhéique. La tératogénose peut également être provoquée par des médicaments, la thalidomide en étant l'exemple le plus alarmant.

Un certain nombre d'effets toxiques sur le sang ont été documentés, notamment l'agranulocytose causée par la chlorpromazine (antipsychotique), l'anémie hémolytique causée par le méthyldopa (antihypertenseur) et l'anémie mégalo-blastique causée par le méthotrexate. Des effets toxiques sur les yeux ont été notés et vont de la rétinotoxicité causée par la thioridazine (antipsychotique) au glaucome causé par des corticostéroïdes systémiques.