

I. Différentes catégories des effets toxiques :

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

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

1. Selon les effets toxiques:**➤ Intoxications aiguë (court terme):**

Elle résulte de l'administration d'une dose unique ou de fractions de doses réparties sur 24 h. Elle entraîne la mort ou une anomalie particulière comme les troubles nerveux, une altération de la formule sanguine. Dans ce cas les signes de l'intoxication se manifestent rapidement après l'ingestion.

Les études menées pour l'obtention de l'AMM consistent à déterminer cette dose d'essais sur des animaux. La toxicité relative des produits est caractérisée par une valeur, la DL50 : la Dose Létale qui tue la moitié de la population (des animaux).

➤ Intoxications sub aigues (à moyen terme) :

Elle résulte de l'administration d'une substance pendant une période allant de 14 jours à 3 mois (expositions répétées pendant un temps limité). On cherche à déterminer les organes et les fonctions touchées par ce toxique.

➤ Intoxications chronique (à long terme) :

Résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long (+ 90 jours – 18 mois) de faibles doses de toxique. , il s'agit d'une toxicité qui apparaît par cumul de toxique dans

l'organisme et que l'on appelle toxicité cumulative. Elle peut causer des effets cancérigènes, mutagènes, tératogènes (toxicité génétique)

2. Selon le type d'action:

- L'effet local correspond à une action immédiate du produit au niveau de la zone de contact : tube digestif, peau, appareil respiratoire.
- L'effet systémique résulte de l'action du toxique après absorption et distribution dans différentes parties de l'organisme humain

3. Selon la nature du produit toxique:**• Toxicité Directe :**

Ce sont des produits doués d'une grande réactivité chimique. Ils agissent directement sur l'organisme (organes cibles) sans qu'aucune biotransformation. C'est le cas d'agents ~~alkylants~~ (anticancéreux) très réactifs (sulfate de méthyle, diazométhane, formaldéhyde)

• Toxicité Indirecte :

La substance n'est pas toxique tel quel mais nécessite une métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme pour qu'un effet toxique se manifeste (foie)

Des mécanismes enzymatiques de métabolisation existent également dans d'autres organes (reins, cerveau, placenta, poumons, peau, cavité nasale...). Ceci explique la toxicité sélective de certains composés.

Leur interaction avec les protéines amènera à une nécrose plus ou moins réparable, à des atteintes immunitaires. Tandis que l'interaction avec les acides nucléiques (ADN) pourra déclencher l'apparition d'une mutation suivie éventuellement d'un processus tumoral.

II. Les mécanismes de toxicité :

Les mécanismes de toxicité peuvent être simples ou complexes. On observe souvent une différence entre le type de toxicité, son mécanisme et le niveau de l'effet, selon que les effets nocifs sont dus à une seule exposition à dose élevée (cas d'une intoxication accidentelle), ou à une exposition répétée à plus faible dose (cas d'une exposition professionnelle ou environnementale). Traditionnellement, à des fins expérimentales, on administre soit une seule dose élevée ou dose aiguë par intubation directe dans l'estomac d'un rongeur, soit un gaz ou un produit volatil pendant deux à quatre heures par voie respiratoire, en choisissant la méthode qui reproduit le mieux les conditions d'une exposition humaine. Les animaux sont observés pendant une période de deux semaines après l'exposition, puis on procède à l'examen des principaux organes externes et internes pour la mise en évidence des lésions. Les études à doses répétées durent de quelques mois à plusieurs années. Chez les rongeurs, on considère qu'un suivi de deux années est suffisant pour évaluer la toxicité et la cancérogénicité en cas d'exposition chronique (sur toute une vie), alors que chez les primates non

humains, on considère que pour une exposition **subchronique** (inférieure à la durée de vie), deux années sont la norme pour évaluer la toxicité de doses répétées. Après exposition, on effectue un examen complet de tous les tissus, organes et fluides pour déterminer les effets toxiques.

A. Les mécanismes de toxicité aiguë

Les exemples suivants constituent une bonne illustration des effets aigus que l'on peut observer après une dose élevée pouvant entraîner la mort ou une incapacité grave. Dans certains cas, les effets peuvent être transitoires et complètement réversibles après traitement. Ils sont fonction de la dose ou de la sévérité de l'exposition.

Asphyxiants simples. Le mécanisme de toxicité des gaz inertes et de quelques autres substances non réactives est dû à un manque d'oxygène (anoxie). Ces produits chimiques, entraînant une privation en oxygène au niveau du système nerveux central (SNC), sont appelés **asphyxiants simples**. Lorsqu'un sujet pénètre dans un espace clos contenant de l'azote et peu d'oxygène, il va immédiatement manquer d'oxygène cérébral, ce qui va conduire à son inconscience et à son décès s'il n'est pas soustrait sur-le-champ à l'exposition. Dans des cas extrêmes (absence quasiment totale d'oxygène), cet état d'inconscience peut survenir en quelques secondes; la survie dépend donc de l'évacuation rapide vers un environnement oxygéné. Le sujet peut survivre mais présenter des dommages irréversibles au niveau cérébral si son sauvetage est retardé. Ces dommages irréversibles sont dus à la mort des neurones qui ne peuvent se régénérer.

Asphyxiants chimiques. Le monoxyde de carbone (CO) entre en concurrence avec l'oxygène pour se lier à l'hémoglobine (dans les hématies circulantes). Il prive les tissus de l'oxygène nécessaire au métabolisme énergétique, ce qui entraîne une mort cellulaire. L'intervention thérapeutique consiste à supprimer la source de CO et à traiter par de l'oxygène. L'utilisation d'oxygène est basée sur le mécanisme d'action toxique du CO. Un autre asphyxiant chimique puissant, le cyanure, perturbe le métabolisme cellulaire et l'utilisation de l'oxygène en formant de l'énergie. Le traitement par du nitrite de sodium transforme l'hémoglobine des hématies en méthémoglobine. L'ion cyanure présente une plus forte affinité pour la méthémoglobine que pour sa cible cellulaire. Par conséquent, la méthémoglobine capte le cyanure et l'éloigne des cellules cibles. C'est là la base de la thérapie antidotique.

Les dépresseurs du système nerveux central (SNC). Un grand nombre de produits, les solvants par exemple, provoquent, sous leur forme initiale ou après transformation en intermédiaires réactifs, une toxicité aiguë caractérisée par l'apparition d'une sédation ou d'un état d'inconscience. On pense que ces états sont dus à l'interaction du solvant avec les membranes cellulaires du SNC qui nuit à leur pouvoir de transmission des signaux électriques et chimiques. Bien que la sédation puisse paraître comme une forme bénigne de toxicité (on se souviendra que les premiers anesthésiques ont été développés sur ce principe), «seule la dose fait le poison». Si on administre à un animal une dose suffisante par ingestion ou inhalation, il peut mourir d'un arrêt respiratoire. Lorsque l'administration d'un produit anesthésique n'entraîne pas le décès du sujet, ce type d'intoxication est généralement facilement réversible si le patient est soustrait à l'exposition, si le produit chimique est redistribué dans l'organisme ou s'il en est éliminé.

Effets cutanés. Les effets nocifs au niveau de la peau vont, selon la substance en cause, de l'irritation à la corrosion. Les solutions acides et basiques fortes sont corrosives pour les tissus vivants et provoquent des brûlures chimiques avec cicatrices résiduelles. La cicatrisation est due à la mort des cellules dermiques responsables de la régénération. De plus faibles concentrations peuvent ne provoquer qu'une irritation de la première couche cutanée.

La sensibilisation chimique est un autre mécanisme toxique spécifique qui peut toucher la peau. Supposons, par exemple, que du 2,4-dinitrochlorobenzène se lie à certaines protéines cutanées. Le système immunitaire va alors considérer cette association comme un produit étranger et activer des cellules spéciales pour l'éliminer en sécrétant des médiateurs (cytokines), provoquant l'apparition d'un exanthème ou d'une dermatite (voir l'article «L'immunotoxicologie»). On assiste au même type de réaction du système immunitaire en présence du sumac vénéneux. La sensibilisation immunitaire est très spécifique d'un produit chimique donné et n'intervient qu'après deux expositions au moins. La première exposition sensibilise (reconnaissance du produit chimique par les cellules), les expositions suivantes déclenchant la réponse du système immunitaire. La suppression du contact et un traitement symptomatique avec des crèmes anti-inflammatoires contenant des stéroïdes suffisent généralement pour traiter les individus sensibilisés. Dans les cas sérieux ou réfractaires, on prescrit un immunosuppresseur systémique comme la **prednisone** ainsi qu'un traitement topique.

Sensibilisation pulmonaire. Le **dithiocyanate** de toluène (TDI) provoque une réaction de sensibilisation immunitaire dont la cible est le poumon. Une surexposition au TDI chez des individus sensibles produit un œdème pulmonaire (accumulation liquidienne), une constriction bronchique et une gêne respiratoire. Ces cas, sérieux, nécessitent l'éviction du sujet de toute exposition potentielle ultérieure. Le traitement est essentiellement symptomatique. La sensibilisation cutanée et pulmonaire obéit à la relation dose-réponse. En cas de dépassement du niveau admis pour une exposition professionnelle, des effets nocifs peuvent apparaître.

Effets oculaires. L'atteinte de l'œil va de la simple rougeur de la couche externe (rougeur due à l'eau de piscine par exemple) à la lésion de la cornée ou de l'iris. Des tests d'irritation oculaire peuvent être conduits chez les animaux lorsqu'on pense qu'ils n'induiront pas de lésion sérieuse. De nombreux mécanismes provoquant une corrosion cutanée peuvent également être à l'origine d'une atteinte oculaire. Les substances corrosives pour la peau, comme les acides forts (pH inférieur à 2) et les bases fortes (pH supérieur à 11,5), ne sont pas testées sur les yeux des animaux, car elles entraîneraient une corrosion et la cécité par un mécanisme semblable à celui qui provoque la corrosion cutanée. Les agents tensioactifs comme les détergents et les surfactants peuvent quant à eux provoquer une atteinte de l'œil allant de l'irritation à la corrosion. Un groupe de substances à utiliser avec précaution est constitué des surfactants chargés positivement (cationiques), qui peuvent provoquer des brûlures, une opacité permanente de la cornée et une vascularisation (formation de vaisseaux sanguins). Un autre produit chimique, le **dinitrophénol**, est connu pour causer la formation de cataracte; celle-ci paraît être reliée à une concentration du produit au niveau de l'œil, ce qui constitue un exemple de distribution pharmacocinétique spécifique.

Bien que la liste ci-dessus soit loin d'être exhaustive, elle doit permettre au lecteur d'avoir un aperçu des divers mécanismes possibles de toxicité aiguë.

B. Les mécanismes de toxicité subchronique et chronique

Certains produits chimiques ont un mécanisme de toxicité différent selon qu'ils sont administrés à dose unitaire élevée ou de manière répétée à dose plus faible quoique toxique. Lorsqu'on donne une forte dose unitaire, le sujet peut ne plus être en mesure de **détoxifier** et d'excréter le produit chimique et réagir différemment que si on lui administrait des doses répétées plus faibles. Le cas de l'alcool illustre le propos: de fortes doses d'alcool donnent lieu à des effets, principalement au niveau du système nerveux central, alors que des doses répétées plus faibles provoquent des lésions hépatiques.

Inhibition des anticholinestérasiques. La plupart des pesticides organophosphorés, par exemple, ont une faible toxicité chez les mammifères tant qu'ils ne sont pas activés par voie métabolique, essentiellement au niveau hépatique. Les organophosphorés agissent principalement en inhibant l'acétylcholinestérase (AChE) dans le cerveau et le système nerveux périphérique. L'AChE est l'enzyme normale qui inactive le neurotransmetteur acétylcholine. Une faible inhibition de l'AChE, sur une période prolongée n'entraîne pas d'effets nocifs. Par contre, lorsque le niveau d'exposition est important, l'acétylcholine en excès cause une stimulation excessive du système nerveux cholinergique du fait de la forte inactivation de l'AChE. Celle-ci s'assortit de nombreux symptômes, dont l'arrêt respiratoire, qui peut évoluer vers le décès en cas d'absence de traitement. Pour y remédier, on administre principalement de l'atropine, qui bloque les effets de l'acétylcholine, et du chlorure de pralidoxime, qui réactive l'AChE inhibée. On voit à la lumière de cet exemple que la connaissance du mécanisme d'action biochimique des organophosphorés permet à la fois de comprendre le mécanisme de leur toxicité et de proposer un traitement spécifique.

Activation métabolique. De nombreux produits chimiques, dont le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, l'acétylaminofluorène, les nitrosamines et le paraquat, sont activés par voie métabolique en radicaux libres ou intermédiaires réactifs inhibant ou perturbant le fonctionnement normal de la cellule. La mort cellulaire survient dans les expositions à fortes concentrations (voir l'article «La lésion et la mort cellulaires»). Bien que l'on ne connaisse pas encore les interactions et les cibles cellulaires spécifiques, tous les organes où a lieu l'activation de ces toxiques (foie, reins et poumons) constituent des cibles potentielles. Plus précisément, des cellules spécifiques à l'intérieur de ces organes sont douées de la propriété d'activer ou de détoxifier ces intermédiaires de façon plus ou moins efficace, propriété dont va dépendre la sensibilité intracellulaire de l'organe. Il est donc important de connaître la pharmacocinétique de ces produits, particulièrement les voies métaboliques, si l'on veut comprendre leur mécanisme d'action.

Mécanismes du cancer. Le cancer est une pathologie très hétérogène, et, bien que l'on commence à comprendre certains de ses mécanismes grâce aux techniques de biologie moléculaire mises au point depuis 1980, il reste encore beaucoup à apprendre. On sait de façon certaine que le cancer se développe selon un processus multistépé et que des gènes critiques sont à l'origine de différents types de cancer. Des lésions de l'ADN (mutations somatiques) au niveau de ces gènes critiques peuvent être responsables d'une sensibilité accrue ou de l'apparition de lésions cancéreuses (voir l'article «La toxicologie génétique»). L'exposition à divers produits chimiques d'origine naturelle (par exemple, viande ou poisson cuisinés) ou synthétique (telle que la benzidine utilisée comme colorant), ou à des agents physiques (rayonnements ultraviolets, radon du sol, rayonnements gamma d'origine médicale ou industrielle) contribue à la formation de mutations géniques somatiques. Cependant, il existe des substances naturelles ou synthétiques (les antioxydants) et des processus de réparation de l'ADN qui ont un rôle protecteur et assurent l'homéostasie. Il est clair que la génétique est un facteur important dans le cancer, ainsi que le démontrent certaines maladies génétiques comme le xeroderma pigmentosum, où l'absence de mécanisme de réparation de l'ADN accroît sensiblement le risque de cancer cutané après une exposition aux rayonnements ultraviolets.

Mécanismes au niveau des organes reproducteurs. Comme pour le cancer, on sait qu'il existe de nombreux mécanismes de toxicité touchant la reproduction ou le développement, mais ces mécanismes sont encore mal élucidés. On sait que des virus (par exemple, la rubéole), certaines infections bactériennes ou des médicaments (comme le thalidomide, la vitamine A) ont un effet nocif sur le développement. Une étude de Kheta (1991), rapportée par Çamay (1994), a démontré chez l'animal que les anomalies du développement liées à l'éthylène glycol sont dues à la formation de métabolites acides chez la mère. L'éthylène glycol est métabolisé en métabolites acides, en

particulier les acides glycolique et oxalique. Les effets sur le placenta et le fœtus paraissent en relation avec ce processus de toxification métabolique.

Conclusion

Notre propos, dans cet article, était d'examiner quelques mécanismes toxiques connus et de démontrer la nécessité de poursuivre ce type d'études. Il est à noter, cependant, que la connaissance de ces mécanismes n'est pas absolument nécessaire pour assurer la protection de la santé humaine et l'hygiène de l'environnement. Elle permet toutefois aux professionnels de mieux prévoir et gérer la toxicité. Les moyens à utiliser pour élucider les mécanismes de toxicité dépendent à la fois des connaissances de la communauté scientifique et de la réflexion des décideurs en matière de santé publique.

III. Les effets fonctionnels et lésionnels :

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

- **L'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe** (ex. : une modification de la fréquence respiratoire au cours de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles.
- **La lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes** (ex. : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles.
- **Les altérations biochimiques** peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (ex. : l'inhibition des cholinestérasés causée par les insecticides organophosphorés).

Les organes cibles :

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

IV. Classification des effets toxiques :

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

- La durée : aiguë, sub-chronique et chronique;
- Le type d'action : locale, systémique;

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

V. Les facteurs influençant l'effet toxique :

A. La toxicité :

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité. Certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, (ex : sel de table), tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités (ex : dioxine).

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

B. L'individu :

La population humaine est un groupe hétérogène au sein duquel il existe une grande variabilité entre les individus. Ceux-ci peuvent être affectés différemment par une même dose toxique, et une personne peut y réagir différemment selon le moment (relation dose-réponse).

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

- 1- **Facteurs génétiques** : Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.
- 2- **Facteurs physiopathologiques** :
 - **L'âge** : La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les enfants et les personnes âgées.
 - **Le sexe**
 - **L'état nutritionnel** : La toxicité peut être influencée par la masse de tissus adipeux, la déshydratation, etc.
 - **L'état de santé** : Les individus en bonne santé sont plus résistants, car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus facilement que ceux qui souffrent de maladies hépatiques ou rénales.
 - **La grossesse** : Il se produit des modifications de l'activité métabolique

des toxiques au cours de la grossesse

C. L'environnement :

- Certains facteurs environnementaux, c-à-d les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité : **La lumière et la température** peuvent modifier les effets d'un toxique.

- En milieu de travail, l'exposition à des **mélanges de produits chimiques** cause des problèmes très importants

Les mélanges y sont souvent complexes et peuvent être constitués de composés similaires, de produits de transformation, de produits de réaction ou de résidus (déchets).

- L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs produits peut entraîner des conséquences imprévues qui peuvent différer de la somme des réponses causées par chacun des composants du mélange. C'est ce que l'on appelle une **interaction toxicologique**.

- Les interactions toxicologiques peuvent être néfastes (augmentation de la toxicité d'un autre produit) mais aussi, dans certaines situations, avantageuses (réduction des effets toxiques d'un autre produit).

- Il existe différents termes pour décrire les interactions toxicologiques : addition, synergie, potentialisation ou antagonisme (Tableau 4) :

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