1. Généralités

1.1. Historique

La toxicologie provient du terme grec « toxicon » qui signifie « arc ». L'utilisation de flèches empoisonnées représente probablement une des premières applications intentionnelle d'une substance toxique. Bien que les effets de certains poisons aient été connus par des Grecs et des Romains et que leur emploi à des fins criminelles.

Hippocrate (460-380 AC) fut allusion à quelques maladies qui auraient pu résulter de l'activité professionnelle.

Pline l'ancien (23-79 AC) est celui qui avait décrit la première utilisation du masque protecteur devant la bouche.

Gallien (IIème siècle) fait aussi référence aux risques associés à divers professions.

Au XVIème siècle, Agricola décrit les maladies des mineurs.

Paracelse (1493-1541), parlait de l'atteinte pulmonaire et décrivait aussi l'empoisonnement au mercure dans les activités minières.

On doit la première description des risques associés à différentes professions à Bernardini Ramazini (1633-1714) dans son livre (maladies des travailleurs) et qui est considéré par la suite comme le fondateur de la médecine du travail.

L'étude scientifique des substances toxiques ne débuta cependant XXIème siècle. En 1814, Orfila publia le premier traité des poisons. Mais, ce n'est qu'au cours de ces dernières décennies, grâce aux développements de la biochimie et de la physiologie que la toxicologie est vraiment fondée.

1.2. Définition

La toxicologie est la science qui s'occupe des poisons

- Poison ou toxique est une substance qui produit une action nocive sur l'organisme vivant. Cette action se manifeste par des troubles d'une ou plusieurs fonctions vitales pouvant conduire à la destruction de celle-ci, voir la mort de l'individu.

1.3. Domaines de la toxicologie

- Toxicologie médico-légale (expertises judiciaires) ;
- Hygiène alimentaire (additifs, contaminants ...) ;
- Hygiène sociale : étude des toxicomanies et lutte contre la drogue ;
- Toxicologie professionnelle (industrie, agriculture ...) ;
- Ecotoxicologie : pollution de l'air, des eaux, et du sol et leurs répercussions sur l'homme et les équilibres biologiques.

1.4. Origines d'intoxication

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

2. Différents types de toxicité

2.1. Selon la nature de produit (toxique)

2.1.1. Toxicité directe

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

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

2.1.2. Toxicité indirecte

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

2.2. Selon les effets toxiques

2.2.1. Toxicité aiguë

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

La DL 50 ou la dose létale 50 est la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises. Elle s'exprime en milligrammes de matière active testée par kilo d'animal.

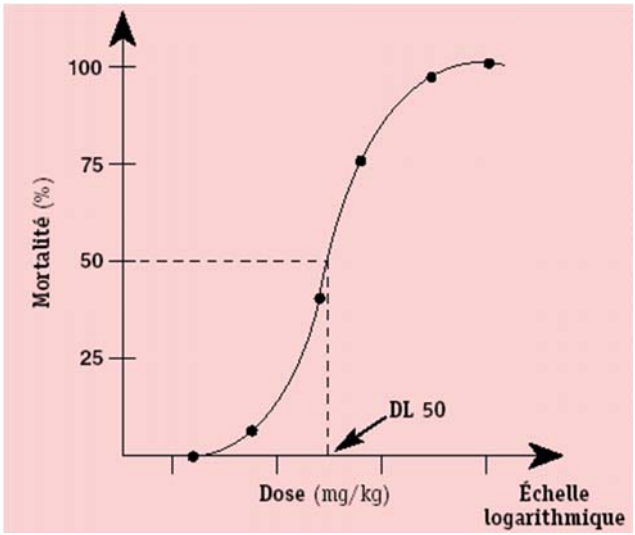


Figure : Détermination de la DL50

2.2.2. Toxicité subaiguë (à moyen termes)

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

2.2.3. Toxicité chronique (long termes)

Porte sur un temps suffisamment long

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

2.3. Toxicité chimique et métabolique

2.3.1. Toxicité chimique

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

2.3.2. Toxicité métabolique

Toxicité développé par les produits du métabolisme. Exemple : Paracétamol et Aspirine.

2.4. Toxicité génétique :

Les effets provoqués par le toxique touchent le génome humain (mutagenèse), les capacités de multiplication des cellules (cancérogenèse) ou le développement de l'embryon (tératogenèse).

- **Mutagenèse** : modifications permanentes et transmissibles dans le génome. Exemple : irradiation, radiation, méthotrexate.
- **Cancérogenèse** : apparition ou de l'accélération de développements des cellules malignes. Exemple : amiante, tabac.
- **Tératogenèse** : apparition de malformations congénitales au cours de développements de l'embryon après l'exposition ou l'ingestion de la substance pendant la gestation. Les trois premiers mois sont les plus à risque. Exemple : thalidomide, anti-vitamine K, antithyroïdiens, les hypoglycémiants.

3. Principaux types d'intoxication

3.1. Intoxication médicamenteuse

C'est l'ensemble des manifestations toxiques, indésirables, consécutives à l'administration d'un médicament.

3.1.1. Types des intoxications médicamenteuses

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

Exemple : irritation ou ulcération digestif après administration répétée des anti-inflammatoires.

3.1.2. Symptomatologie

Souvent peu de symptômes spécifiques, une attention particulière est donc à accorder aux fonctions vitales.

Il faut suspecter une intoxication médicamenteuse chez tous patients présentant :

- Des troubles de l'état de consciences d'origine indéterminés
- Des troubles du comportement ou un problème psychiatrique persistant, d'étiologie inconnue (personnes âgées)
- Une arythmie cardiaque ou un IM à moins de 40 ans
- Une acidose métabolique d'origine indéterminée
- De multiples symptômes suggérant plusieurs pathologies.

3.1.3. Prise en charge d'une intoxication médicamenteuse

Les traitements en toxicologie médicamenteuse se sont basés historiquement sur :

- la décontamination digestive : vomissements provoqués, lavage gastrique, irrigation par polyéthylène glycol, charbon activé, résine échangeuse d'ions ;
- les antagonistes et antidotes ;
- l'épuration extra-rénale et etc.

3.1.3.1. Vomissements provoqués, émétisants

On ne le fait plus depuis longtemps … que ce soit les doigts au fond de la gorge ou le sirop d'Ipeca. Même dans une situation dramatique on ne peut pas conseiller aux témoins de le faire sur un intoxiqué, le risque d'inhalation bronchique lors des vomissements étant beaucoup trop important.

3.1.3.2. Lavage gastrique :

Indications : Dans la première heure suivant l'ingestion du poison, ou si le délai à la phase hospitalière est de > de 2 heures.

Contre-indication : Sujet inconscient non intubé, convulsions, arythmies cardiaques, substances corrosives, caustiques, produits pétroliers, ou moussants ainsi que les solvants.

Technique : Sonde bucco-gastrique ou naso-gastrique, rinçage avec de petites quantités (250ml) d'eau ou NaCl, siphonnée immédiatement.

3.1.3.3. Charbon actif :

Commercialisé sous le nom Carbomix®, il a un pouvoir d'adsorption faible de l'ordre de 10/1 (10 g de charbon pour 1 g de médicament).

Contre-indication : Vomissements, obstruction, perforation, hémorragie, intoxication par substances corrosives, caustiques ainsi que par hydrocarbures aliphatiques. Complications : Vomissements, aspiration (intubation).

Dosage : Adultes 30-100 g, enfants 1-2 g/kg de pc. Ne fonctionne pas avec alcools, éthylène-glycol, métaux lourds, lithium, solvants organiques, acides et bases fortes.

3.1.3.4. Polystyrène sulfonate de sodium, Kayexalate®

Le charbon activé n'est pas actif sur le lithium. Des travaux expérimentaux ont montré que le PSS réduisait la biodisponibilité du lithium.

3.1.3.5. Irrigation digestive

Sorbitol, sulfate de magnésium.

Polyéthylène glycol ou PEG de gastroentérologie 1500 à 2000 ml/h chez l'adulte : intoxication au lithium, fer, arsenic, métaux et toxiques non adsorbables par le charbon.

3.2. Toxico-infection

3.2.1. Intoxications alimentaires

La 1ère mycotoxicose décrite en 1950 suite à un ergotisme (ergot de seigle). La découverte des aflatoxines s'ensuivit. Suite à : la maladie X du dindon en Bretagne. La gravité toxicologique des mycotoxines représentée aussi par ses effets carcinogènes. Ce qui nécessite une surveillance extrêmement sévère sur les produits alimentaires : la commercialisation et la consommation sont strictement interdites en cas de présence d'aflatoxines au-delà d'un seuil très bas.

3.2.1.1. Mycotoxines :

Molécules toxiques issues du métabolisme secondaire de certaines espèces de champignons microscopiques : moisissures, se développant sur les aliments ; du grec, *mucus*, champignon, sont des exo toxines. Les mycotoxines sont alors des toxines fongiques à faible P.M.

Mycotoxicoses : Affections dues à l'ingestion de mycotoxines, ni transmissibles, ni infectieuses ni contagieuses.

Le Effets pathogène caractérisé par :

- **Spécificité :** touchant certains organes seulement : foie (aflatoxines), rein (citrinine), cœur (acide penicillique), système nerveux (acide aspergillique).

- Effet carcinogène : sont cytotoxiques, certaines sont carcinogène Exemple : trichothécènes, patuline, acide aspergillique, aflatoxines.

3.2.1.2. Propriétés :

- Peu soluble dans l'eau ;
- Difficilement métabolisées par les organismes vivants ;
- Très stables : à l'acidité, à la chaleur (résistent même à 250°C) ;

3.2.1.3. Sources d'exposition :

Grand nombre d'espèces de moisissures : air ambiant, le sol, les cultures.

Développement sur les épis, les graines d'oléagineux (arachides, mais). 350 espèces de moisissures produisant environ 300 Mycotoxines.

Contamination des denrées alimentaires : avant, pendant, après la récolte et au moment du stockage des grains.

3.2.1.4. Aflatoxines

Découverte en 1960 en Angleterre. L'aflatoxine est une mycotoxine conservées en atmosphère chaude et humide. Elle est nuisible aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et possède un pouvoir cancérigène élevé.

a) Structure

Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches (un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes).

Elles sont produites par *Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus nomius*, dont 4 composés majeurs ont été isolés : sont des métabolites de la Bis-furanno-coumarine. Désignés par B_1, B_2, G_1, G_2 : présents à l'état naturel dans les substances végétales. Se distinguent les unes des autres par : couleur, fluorescence : B sont bleus à 450 nm, G verts à 450 nm. Les indices 1 et 2 : mobilité chromatographique relative.

Les vaches recevant des aliments contaminées par aflatoxines B_1, B_2, excrètent dans leur lait des métabolites : M_1, M_2, (M pour Milk) : Métabolites hydroxylés des aflatoxines B.

L'Aflatoxine B_1 : la + abondante suivie de l'Aflatoxine G_1, M_1.

b) Propriétés

- Sous forme de cristaux à point de fusion élevé : 240-289°C ;
- Solubles dans les solvants organiques, pratiquement insolubles dans l'eau ;
- A l'état pur, sont très stables à haute T° dans l'air ;
- La cuisson ou le chauffage des aliments (pasteurisation) ne détruit pas les aflatoxines ;

- Traitement énergique (passage à l'autoclave : ammoniaque ou traitement par hypochlorite) : destruction totale.

c) Toxicocinétique

c.1) Absorption

- **Voie orale** : par ingestion d'aliments contaminés, absorption par tractus gastro-intestinal.
- **Voie respiratoire :** Très rare, inhalation de poussières contaminées chez des ouvriers travaillants dans un moulin à cacahuètes.

c.2) Distribution

- Foie, la concentration la plus forte.
- Autres : rein, tissus musculaires et adipeux.

c.3) Métabolisme

- Au niveau du foie par les enzymes microsomiales hépatiques NADP dépendant.
- Réaction d'hydroxylation : surtout.

c.4) Élimination

- Chez l'animal : Excrétion dans le lait des animaux de ferme : corrélation positive entre la quantité ingérée d'aflatoxine B_1 par taux d'aflatoxine M_1 dans le lait.
- Chez l'homme : Urine.

d) Mode d'action et effets biochimiques

L'interaction aflatoxine hépatocytes se produit en plusieurs locus :

- Dans le noyau :

- Inhibition de l'ARN polymérase ADN dépendante ;
- Liaison covalente toxine/ADN ;
- Activation de l'aflatoxine sur la membrane externe du noyau : inhibant la synthèse de l'ARN.

- Dans les mitochondries :

- Augmentation de la perméabilité des mitochondries ;
- Transport des électrons interrompu ;

- Dans les membranes lysosomiales : deviennent perméables ; conséquences : déperdition des hydrolases acides non liées.
- Action sur les hormones : Toxine non métabolisée concurrence les hormones stéroïdiennes génitales ;
- Action sur les fonctions métaboliques : inhibition sur large gamme :

- Synthèse protéique. Synthèse du facteur II et VII de la coagulation sanguine ;
- Induction enzymatique, Transformation métabolique du glucose (glucose 6 phosphate et 1) ;
- Synthèse d'acide gras, phospholipides ralenties ;

➢ Au niveau du cytoplasme hépatique : Stimulation transitoire, suivie d'une dépression de la glycogénolyse, et du métabolisme du glucose ;

➢ Cancérogénicité/mutagénécité : Activation métabolique d'un agent alkylant l'ADN (époxyde-2,3).

e) Symptomatologie

e.1) Intoxication aigue

En 1974, en Inde, épidémie d'ictère ; 397 malades : 106 décès, par ingestion de maïs mal stockés, c'est le cas les plus convainquant d'association aflatoxine / hépatotoxicité.

➢ Vomissements, leucocytose ;
➢ Fièvre suivie de jaunisse à évolution rapide ;
➢ Syndrome de Rey : encéphalopathie avec dégénérescence graisseuse des viscères.

e.1) Intoxication chronique

Cancérogenèse hépatique : Corrélation positive entre ingestion d'aflatoxine et cancer du foie chez l'homme.

f) Détection et dosage des Aflatoxine

➢ La taille des échantillons et leur nombre doivent être importants.

- Broyage des échantillons ;
- Extraction / chloroforme ;
- Purification ;
- Séparation ;
- Détection par CCM ;
- Quantification ; CPG.

g) comment limiter la présence de mycotoxines dans les denrées

➢ Prévention au champ : utilisation raisonnée d'insecticides et/ou de fongicides ;
➢ Prévention au stockage : séchage soigneux des grains, contrôle de la T°, de l'humidité, de l'oxygénation dans les silos ;
➢ Méthodes de décontamination : Efficaces, simple à mettre en œuvre ; peu couteuses.

3.4. Intoxications par des polluants

De nombreuses activités humaines, qu'elles soient industrielles, chimiques, agricoles, voire domestiques, sont responsables de dégradations de l'environnement (réchauffement de la planète, changements climatiques et perturbations des écosystèmes, diminution de la couche d'ozone, pollution des sols et des eaux mais également de l'air, etc.).

Ces « menaces environnementales » constituent un risque majeur pour la santé de l'homme (apparition et/ou recrudescence de pathologies diverses : maladies cancéreuses, maladies infectieuses, malformations congénitales, pathologies cardio-vasculaires et respiratoires, diminution de la qualité de vie et du bien-être, etc.).

3.4.1. Toxicité par des métaux et métalloïdes

3.4.1.1. Intoxication par le plomb

A. Principales sources d'exposition

— Extractions minières : mines de plomb ;

— Fonderies : obtention du plomb par broyage et concassage des pièces métalliques ;

— Plomberie industrielle : canalisations d'eau et de gaz de ville ;

— Fabrique d'accumulateurs : batterie au plomb ;

— Incorporation de plomb dans les peintures, les produits phytosanitaires, les matières plastiques, additifs à l'essence ... etc.

B. Dérivés toxiques de plomb

a. Plomb métal

Il se trouve à l'état naturel sous forme de sulfure de plomb

b. Composés minéraux

Les plus nombreux, très peu hydrosolubles, la plupart sont des produits nocifs

Oxyde de plomb**,** Sels de plomb, Arséniates, etc.

c. Composés organiques

Ces produits sont très liposolubles. Plomb tétra éthyle et tétra méthyle.

C. Toxicocinétique

a. Voies de pénétration

- **Voie pulmonaire** Importante en milieu industriel, inhalation de vapeurs, fumées et fines poussières de Plomb.
- **Voie digestive** Soit ingestion du Plomb d'abord inhalé et ensuite transporté vers le nasopharynx par les processus de clairance pulmonaire ; soit ingestion directe du

Plomb (mains, aliments, cigarettes ou autres objets introduits dans la bouche et souillés de Plomb).

b. Absorption

En général 60 % de Plomb inhalé est déposé dans les voies respiratoires et 40 % de ce plomb passe dans l'alvéole donc absorbé alors que les mêmes composés ingérés (90 %) sont presque entièrement éliminés par les selles, donc 10 % seulement sont absorbés par le tube digestif.

c. Transport

Le Plomb est véhiculé par le sang lié aux globules rouges à 90 %, la fraction plasmatique libre diffuse vers les tissus mous, puis vers les os et les phanères.

d. Stockage 3 secteurs où le Plomb se répartit

- **Secteur I :** Comprend le sang et les organes d'excrétion ; stockage quelques jours, ½ vie : 35 jours.
- **Secteur II :** Comprend la moelle osseuse, les muscles, le poumon, le coeur, le système nerveux ; stockage quelques mois, ½ vie biologique : ~ 40 jours.
- **Secteur III :** C'est le compartiment osseux, où plus de 90 % du Plomb est stocké ½ vie biologique : des années.

Remarque

Le Plomb peut être transmis de la mère au fœtus (transfert placentaire) et plus tard à l'enfant par le lait maternel. Il est possible de produire une encéphalopathie chez le rat nouveau-né par administration de Pb à la mère.

e. Élimination

— L'élimination fécale représente 90 % du Plomb ingéré ;

— L'élimination rénale porte sur 70 % environ du plomb ingéré surtout par inhalation (la principale voie d'élimination).

Autres voies : Cheveux, ongles,….

D. Mécanisme d'action du plomb

a. Action sur le système hématopoïétique

La concentration du Plomb dans la moelle osseuse est d'environ 50 fois celle du sang circulant ce qui entraîne une altération de la maturation des globules rouges.

b. Action neurotoxique

Le Plomb exerce une action neurotoxique périphérique. Au niveau du système nerveux central le Plomb conduit à une encéphalopathie.

Il a été démontré que le Plomb interfère avec la libération d'acétylcholine.

c. Action néphrotoxique (Syndrome de FANCONI)

Atteinte importante au niveau des tubules proximaux qui conduit à une insuffisance rénale, avec hyperazotémie et hyperuricémie. Cette action évolue en trois phases :

— Inclusions intranucléaires ;

— Fibrose interstitielle ;

— Insuffisance rénale.

3.4.1.2. Intoxication par le mercure

Le mercure est le seul métal liquide à température ordinaire. Il est brillant, très mobile. Le mercure existe sous différentes formes dans l'environnement : HgO, HgS, $HgCl_2$ et MeHg (méthylmercure). Il fait l'objet d'un cycle global complexe. Une fois rejeté, le mercure persiste dans l'environnement où il circule, sous diverses formes, entre l'air, l'eau, les sédiments, le sol et l'ensemble des organismes vivants (faune, flore et microorganisme) ; il passe d'un milieu naturel à l'autre, en étant transporté à grande distance, et subissant des transformations chimiques.

A. Utilisation du mercure

Il a été retrouvé du mercure dans des peintures rupestres datant de plus de 10'000 ans. Au 19ème siècle l'industrie du miroir et du feutre à chapeau provoquaient d'importantes expositions et intoxications. Son utilisation dans l'industrie et les mines (souvent pour agglomérer les paillettes d'or) provoque encore d'importantes expositions chez les orpailleurs et à l'environnement en Amérique du Sud ou en Afrique. Il est encore utilisé dans la fabrication de nombreux instruments de mesures (manomètre, thermomètre baromètre etc.). On se souvient de son utilisation en médecine dès le Moyen Age en particulier dans le traitement de la syphilis mais également jusqu'au 20ème siècle comme diurétique ou contre le psoriasis.

B. Métabolisme du mercure

Environ 95 % du MeHg ingéré est absorbé. Le MeHg passe facilement la barrière hémato-encéphalique et ceci est généralement attribué à sa lipophilie. Le MeHg est partiellement excrété par voie biliaire, mais est en majeure partie réabsorbé dans l'intestin suite à l'existence d'un cycle entérohépatique. La flore intestinale serait capable de transformer le mercure inorganique en mercure organique et inversement. Une élévation de la concentration urinaire moyenne de mercure (7,6 µg/g créat.) observée chez des sujets ingérant du poisson contaminé par du MeHg.

La demi-vie d'élimination du MeHg est d'environ 70 jours. La $\mathbf{T_{1/2}}$ du mercure métallique se situe entre 4 et 45 jours dans le sang et de 40 jours dans l'urine.

C. Mécanisme d'action

Le mercure affecte la synthèse des protéines, la formation des microtubules, la transmission synaptique, l'homéostasie calcique, la réponse immunitaire. Il augmente la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, altère l'homéostasie du glutamate et induit un stress oxydatif. Le MeHg affecte la synthèse des protéines par les cellules nerveuses et ce avant l'apparition de toute manifestation neurologique. Dans le cerveau adulte, le MegH s'accumule dans les astrocytes, interfère avec la captation du glutamate, ce qui résulte en une concentration extracellulaire élevée en glutamate et entraîne un dommage au niveau des neurones.

D. Intoxication

La variété des formes chimiques du mercure explique celle des formes cliniques de sa toxicité. Le système nerveux et les reins en sont les principales cibles, mais les poumons, le cœur, la peau et les muqueuses ainsi que les systèmes immunitaire et digestif peuvent également être affectés en fonction de la forme et de la dose d'exposition au mercure.

A plus fortes doses les vapeurs de mercure provoquent classiquement une gingivite et des troubles mentaux.

Sous forme de vapeur, le mercure peut encore provoquer une bronchite ou une pneumonie toxique sévère, une protéinurie alors qu'ingéré, la toxicité sera essentiellement rénale avec nécrose tubulaire, mais également gastroentéritique. Chez le petit enfant, le mercure inorganique peut provoquer une acrodynie (*pink disease*), syndrome caractérisé par une coloration rose sombre voire violacée ainsi que d'une tuméfaction douloureuse de la face, des mains et des pieds.

Accompagné de desquamations et de symptômes généraux moins spécifiques, ce syndrome était tout au long du 20ème siècle essentiellement lié à l'exposition au mercure.

Sous forme organique (MeHg), les intoxications au mercure, dont la plus connue est celle de la baie de Minamata au Japon, sont secondaires à l'absorption de poissons contaminés par des polluants industriels. Les signes cliniques sont alors essentiellement neurologiques sous formes de paresthésies, d'atteinte de la vue et de l'ouïe et d'ataxie. Les fœtus sont particulièrement sensibles puisque des lésions irréversibles du SNC ont été décrites chez des enfants, dont les mères n'avaient présenté aucun signe d'intoxication. Selon le groupe de travail « Antidotes » du Centre suisse d'information toxicologique (CSIT) et de la société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), les antidotes à une intoxication au

mercure sont : le DMPS (dimercaptopropanesulfonate). 100 mg/cps et 50 mg/ml, amp. De 5 ml et le DMSA (acide dimercaptosuccinique), 100 mg/cps. Ils n'ont de sens que dans les intoxications documentées et sévères du SNC.

Dans toutes les autres situations seules des mesures d'accompagnement seront envisagées, qui passent bien entendu par l'arrêt de l'exposition au toxique.

E. Diagnostic

La concentration urinaire de mercure qui indique la quantité de mercure dans les reins, est un bon marqueur d'une exposition chronique. De manière générale, chez les personnes non exposées, les concentrations sanguines et urinaires sont inférieures à 5 µg/L, mais différentes valeurs de références existent.

Un dosage du mercure dans l'urine et dans le sang est possible. Le dosage dans les cheveux permet d'évaluer la chronicité d'une exposition.

3.4.1.3. Intoxication par l'Arsenic

Le plus grand désastre mondial provoqué par l'Arsenic, est la contamination par As de la nappe phréatique au Bangladesh met en péril la vie de 30 millions d'habitants.

Les concentrations As dans l'eau potable sont si élevées que l'OMS décrit cette situation comme "le plus vaste empoisonnement d'une population de l'histoire.

A. Arsenic et ses composes

À l'état naturel, As solide, seul ou associé à divers autres métaux, dans des composés soufrés.

L'As existe avec les degrés d'oxydation - III, 0, +III et +V…

Peut se retrouver à l'état gazeux sous forme :

-trioxyde d'arsenic volatil (As2O3),

-d'arsine (AsH3) et d'arsines méthylées.

En solution, on peut retrouver As sous forme d'As (III) et d'As (V) inorganiques ou organiques.

B. Utilisations et sources d'exposition

- L'As dans la nature, (roches) ; 99 % de l'As présent dans la croûte terrestre sous forme de minerais.
- Autres sources naturelles : l'activité volcanique.

Utilisations industrielles ou agricoles :

- complexe Cu, Cr, As (CCA) utilisé pour le traitement du bois ;
- alliages Pb-antimoine-As utilisé dans les batteries électriques ;
- agent décolorant dans l'industrie du verre ;

- pigments de peinture en association avec le cuivre.

C. Toxicocinétique

a. Absorption :

-Digestive :

Très nombreuses (viandes, volailles, poissons, coquillage, végétaux) contaminés. Absorption par le tractus gastro-intestinal de l'arsenic organique est très élevée > à 80%.

Pour les formes inorganiques (des dérivés trivalents ou pentavalents), l'absorption est également très importante (100%).

-Pulmonaire :

Inhalation des poussières d'As2O3 (très important). L'Absorption est en fonction de la taille des particules.

- Cutanée :

La peau est une voie d'absorption possible, puisque la kératine riche en thiols fixant ainsi l'arsenic.

b. Distribution :

-L'As est transporté aux tissus par le sang.

-L'As (V), s'accumule dans les hématies.

-l'As, se répartit largement dans tout l'organisme :

Les dérivés As (III) : -accumulation : foie, reins, par expositions prolongées, les taux diminuent progressivement.

-L'As accumulé dans la peau s'élimine plus lentement.

-Distribution faible : cœur, cerveau, utérus, rate, muscles…

Pour les dérivés As (V) : concentrations moins élevées dans le foie, la bile, et la peau qu'avec les dérivés As (**III**). Mais Ils passent tous les deux la barrière hémato-méningée.

L'As organique : très faible pouvoir de fixation dans l'organisme.

N.B : On note aussi le passage placentaire de l'arsenic.

c. Biotransformation :

- l'As inorganiques : métabolisé

- l'As organique : éliminé tel quel dans les urines.

- **l'oxydation d'As (III) en As (V) ;**
- **Réduction d'As (V) en As (III) (rénal) ;**
- **Méthylation (foie).**

Dérivés inorganiques As (III) ou As (V), vont subir une méthylation : les produits sont identiques (souvent, l'acide diméthylarsénique ou monométhylarsénique).

d. Excrétion :

- La voie principale : urinaire,
- Secondaires : phanères, sueur, fécès.
- La voie urinaire (Indice d'exposition à court terme).
- L'As organique (alimentaire) : 70 à 80 % sont éliminés en 8 à 10 jours.
- L'As minéral, transformé en monométhylarsénique ou diméthylarsénique, sont éliminés : 50 à 60 % en 5 jours.
- L'élimination par les phanères constitue un indice d'exposition à long terme.

D. Effets toxiques de l'Arsenic

Réagit avec les groupements SH : inhibe de nombreuses enzymes cellulaires (succinate déshydrogénase, pyruvate déshydrogénase). Il se fixe aussi sur le glutathion, la cystéine, transporteurs d'hydrogène, sont également bloqués, entraînant des altérations du métabolisme cellulaire.

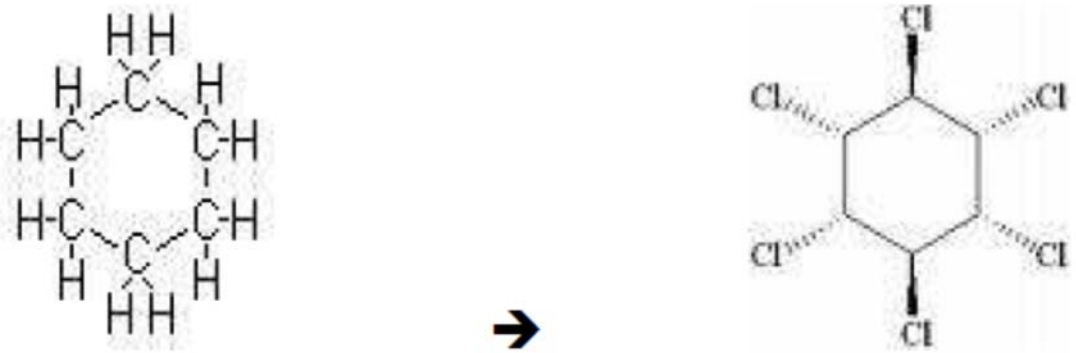
- Inhibition de la néoglycogenèse, épuisement des hydrates de carbone de l'organisme.
- Interférence avec la glycolyse.
- Peut former des esters avec le glucose.
- Inhibition de la phosphorylation oxydative

Et plusieurs d'autres formes de toxicité (mutagenese, cancerogenese, immunotoxicite et etc.).

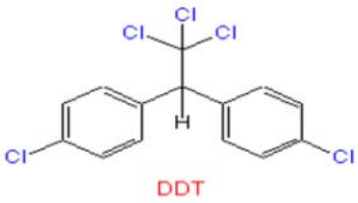
3.4.2. Pesticides organochlorés

3.4.2.1. Définition

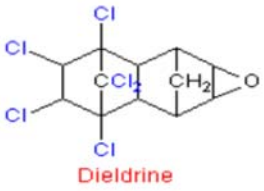
Organochlorés (pesticides de 1ère génération) composé organique auquel on a substitué 1 ou plusieurs atomes d'H par atomes de Cl.

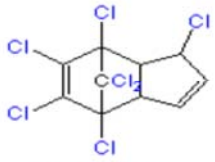


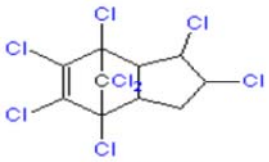
3.4.2.2. Principaux constituants famille Pesticides organochlorés (P.O.C.)

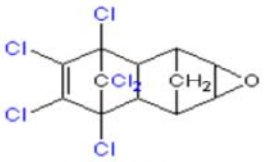

DDT

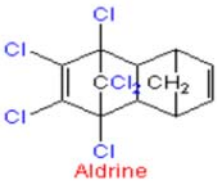

Lindane

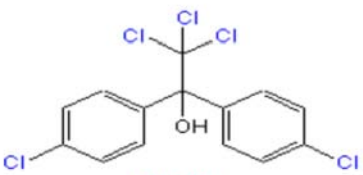

Dieldrine


Heptachlore


Chlordane


Endrine


Aldrine


Dicofol


Mirex

- ✓ ils ont une très grande stabilité chimique ;
- ✓ Peu sensibles à l'oxydation par O_2 ;
- ✓ Très peu ou pas biodégradables ;
- ✓ Excellente affinité pour sols riches en matière organique (milieu d'accumulation privilégié et de rémanence) ;

3.4.2.3. Sources d'exposition aux organochlorés (OC)

- ➢ Exposition professionnelle : Fabrication et utilisation des OC
- ➢ Exposition extra-professionnelle : Alimentaire environnemental, domestique…

3.4.2.4. Toxicocinétique :

- ✓ Lipophile : absorption par toutes les voies
- ✓ Transport : par l'albumine et les lipoprotéines.
- ✓ Distribution + accumulation : Tissus adipeux, SNC, foie : sites de stockage (toxiques cumulatifs).
- ✓ Ils passent dans le lait maternel et par la membrane placentaire.
- ✓ Métabolisme hépatique (spécifique pour chaque molécule).
- ✓ Phénomène d'induction enzymatique.
- ✓ Élimination : urinaire (voie majeure) ; biliaire ; lactée

3.4.2.5. Mécanismes d'action toxique :

Action sur le SNC :

- inhibition de la pompe Na^+, K^+ qui conduit à un trouble de la transmission de l'influx nerveux

- blocage de pompe Ca2+/Mg2+ ATPase par fixation sur la calmoduline qui provoque une perturbation de l'homéostasie calcique

- blocage récepteurs GABAergiques / lindane + chlordécone ;

Conséquence : Forte perturbation des voies de transmission nerveuse, convulsions, hyperthermie,….

• Dieldrine : initiation de la genèse de la maladie de parkinson par :

- inhibition de transfert des électrons au niveau mitochondriale

- induction d'apoptose au niveau des cellules neuronales dopaminergiques

Action sur le foie :

Induction enzymatiques prolifération microsomiales hépatiques

- inefficacité thérapeutique,

- dommages oxydatifs (nécrose hépatocytaire).

- perturbation du transport biliaire.

• Perturbateurs endocriniens :

Liposolubilité très grande qui permet leur fixation sur récepteurs stéroïdiens

3.4.2.6. Symptomatologie des intoxications

a) Intoxication aigue :

• céphalées, étourdissements ; stimulation du SNC : agitation, angoisse, désorientation ;

• nausée, diarrhées ; malaise général, vomissements ;

• contractions involontaires des muscles, convulsions…

b) Intoxication chronique :

Tremblements, anxiété, nervosité, induction de la synthèse de lipoprotéines ; Dermite, chloracné ; Atteinte rénale.

3.4.2.7. Toxicologie analytique :

→ Extraction : Extraction par des solvants :

• À partir d'un échantillon solide avec mélange : acétone + hexane / agitation mécanique.

→ Purification :

• L'extrait est filtré sur une membrane en fibre de verre et concentré à un faible volume.

→ Détection :

• L'extrait est évaporé, repris par du méthanol puis spoté sur une plaque CCM.

• Solvant de migration : cyclohexane.

• Révélateur : KMnO4 + 2-aminoéthanol. Chauffer à 100°C.

• Laisser refroidir.

• Pulvériser AgNO3.

• Exposer lumière UV.

→ Dosage :

• L'extrait est dosé / CPG.

• Comparaison gamme étalon.

Prévention :

• Eviter l'inhalation des poussières ;

• Eviter tout contact cutané ou oculaire ;

• Eviter les rejets dans les milieux aquatiques ;

• Ne pas brûler les emballages ;

• Porter des vêtements de protection lors de manipulation ;

• Savonner les zones atteintes et rincer abondamment.

3.5. Plantes toxiques

3.5.1. Différents Types D'intoxication

3.5.1.1. Intoxication accidentelle :

• Ingestion de baies ou de fragments végétaux chez l'enfant

• Confusion alimentaire

• Liée à la projection de sève ou de suc au niveau oculaire

• Induite par un contact cutanéomuqueux.

3.5.1.2. Intoxication volontaire :

• Intoxication aiguë par empoisonnement ou suicide

• Intoxication chronique par abus ou mésusage répétitif d'une plante plus ou moins toxique (phytothérapie).

3.5.2. Classification selon le principe actif :

Principe toxique		Plantes concernées	Type de toxicité
Hétérosides	Stéroïdiques	Muguet, **Laurier-rose, Digitale, Amandier, chardon à glue**	Cardiotoxique
Alcaloïdes	Dérivés de phénanthridine	Jonquille, Perce-neige, **Chélidoine**	Émétocathartique
	Noyau tropolone	**Colchique**	Émétocathartique
	Diterpénique	**Aconit,** Delphinium	Cardiotoxicité
	Dérivés tropane	**Belladone, Datura, Jusquiame**	Parasympatholytique
Résines, latex		**Dieffenbachia**, Poinsettia, Euphorbe	Irritant
Oxalates de calcium		**Dieffenbachia,** Philodendron, **Oreille d'éléphant**	Irritant
Toxine protéique		**Ricin,** Robinier, Ciguë vireuse, Œnanthe safranée	Troubles digestifs

3.5.3. Plantes à alcaloïdes :

3.5.3.1. Datura

Nom latin : Datura stramonium

Nom communs : herbe du diable, herbe des sorciers,

Noms vernaculaires : habala, Djaheneme

Famille : Solanacées

A) Principes actifs : toute la plante est toxique, elle contient de l'atropine, scopolamine, et hyocyamine (alcaloïde principal).

B) Toxicité : inhibition des effets de l'acétylcholine sans empêcher la formation de ce transmetteur.

C) Symptomatologie : syndrome anticholinergique : avec des signes neuropsychiques très important :

- excitation psychomotrice, hallucination visuelle avec propos incohérents.
- angoisse, agressivité,
- désorientation temporo spatiale,
- mydriase, sécheresse de la bouche, tachycardie,
- hyperthermie, rétention urinaire, nausées, vomissements,

Dans la forme grave on peut observer des convulsions, coma avec détresse respiratoire suivi d'un décès.

D) Traitement :

- lavage gastrique si ingestion massive et récente.

- Réhydratation, calmer l'agitation par des sédatifs,
- Traitement symptomatique : les convulsions avec des barbituriques et/ou valium, contre le délire, on peut utiliser de la chlorpromazine et/ou une butyrophénone.
- Surveillance médicale est essentielle : le patient doit être mis dans une chambre calme, peu éclairée.

3.5.3.2. Belladone :

Nom latin : Atropa belladonna

Noms vernaculaires : Tidilla, Habb el fahm

Famille : Solanacées

Principes actifs : l'hyoscyamine et l'atropine (90 %) ainsi que la scopolamine (2 %).

Toxicité, symptomatologie et traitement de même que le Datura

3.5.3.3. Colchique :

Noms vernaculaires : El bsila.

Nom commun : Le colchique d'automne

Famille : Liliacées

A) Principes : Colchicine un alcaloïde qui possède des propriétés mutagènes et antimitotiques

B) Toxicité : Le colchique, bien qu'utilisée en thérapeutique est un poison bloquant la division cellulaire. L'intoxication par ingestion se manifeste par des troubles digestifs violents, des troubles sanguins et neurologiques. L'issue peut être dramatique.

C) Symptômes : Troubles digestifs (hypersalivation, soif intense, coliques violentes, diarrhée, vomissements, constriction laryngo-pharyngée), cardiaques (hypotension), nerveux (paralysie) et respiratoires avec cyanose qui peuvent entraîner une mort par anoxie le lendemain ou le surlendemain, voir même 10 jours après l'intoxication.

3.5.4. Plantes à hétérosides :

3.5.4.1. Amandes amères

L'amandier, arbre à fleurs blanches et roses : Il existe 02 variétés

- Dulcis ou Amande douce
- Amara ou Amande amère

Nom vernaculaire : Louz mour

Nom commun : Amande amère

Famille : Rosaceae

Dose toxique : au-delà de 5 amandes amères

Principes actifs : Amygdaloside : glucoside cyanogénétique

A) Toxicité : Les amandes amères ainsi que les amandes d'autres rosacées (abricot, pêche…) contiennent le glucoside cyanogène, l'amygdaloside, dont l'hydrolyse libère dans l'organisme de l'acide cyanhydrique. L'ion cyanure est un poison cellulaire, il se lie au fer ferrique du cytochrome oxydase, il bloque la chaîne respiratoire mitochondriale Anoxie cellulaire.

B) Symptomatologie : intoxication cyanhydrique :

Nausées, vomissements, rougeur de la face, malaise avec faiblesse, dyspnée et tachycardie.

Dans les cas graves : collapsus, convulsions, coma voir décès.

C) Traitement : Si ingestion massive et récente, faire un lavage gastrique en milieu hospitalier en protégeant les voies aériennes supérieures car risque de survenue de convulsions.

- Oxygénothérapie,
- Traitement symptomatique.

-Traitement antidotique anticyanures : doit être envisagé en cas d'ingestion massive par soins intensifs.

On peut utiliser le **Thiosulfate de Na** en IV, ou **Hydroxocobalamine**

3.5.4.2. Chardon à glu

Noms communs : chardon à glu, chamaéléon blanc.

Noms vernaculaires : El added, Chuk el eulk, ladded.

Nom latin : Atractylis gummefera

Famille : Asteraceae.

Utilisation : la racine séchée est très utilisée en médecine traditionnelle.

A) Principes actifs : présence de deux glucosides terpéniques bisulfates solubles dans l'eau (Atractyloside et la gummiférine) qui sont présent à des degrés différents selon la saison et la partie de la plante.

B) Toxicité : La respiration cellulaire est perturbée après l'inhibition de la Phosphorylation oxydative.

Le toxique agirait en perturbant et en bloquant l'ensemble des systèmes de distribution d'énergie de la cellule, en particulier les mécanismes de phosphorylation oxydative au niveau des mitochondries : ADP ne peut être transformé en ATP, le cycle de Krebs est compromis.

C) Symptomatologie : après une période de latence de 12 à 24h (voir même 36 heures) après apparaissent les premiers signes d'intoxication à type de vomissements abondants, bilieux parfois hémorragiques, diarrhées, nausées, douleurs épigastriques et une hypoglycémie, hépatite fulminante, avec nécrose hépatocellulaires et insuffisance rénale peuvent se voir avec souvent un pronostic sombre.

D) Traitement : Lavage gastrique même si le patient est vu tardivement, sous intubation par ventilation en cas de troubles neurologiques.

Traitement est symptomatique selon la clinique de préférence en soins intensifs : Corriger l'hypoglycémie, l'acidose métabolique, troubles de la coagulation, surveillance de la fonction rénale.

3.5.4.3. Laurier rose

Noms communs : laurier rose, Oléandre, Nérier à feuille de laurier,

Noms arabes : Illili, Defla

Nom latin : Nerium oleander L.

Famille : Apocynacées.

A) Principes actifs : Toute la plante est toxique ; les feuilles renferment 1,5% d'hétérosides cardiotoniques dont l'oléandrine, qui a la même structure que les digitaliques.

B) Toxicité : agissent en inhibant la Na K-adénosine triphosphatases (ATPase) membranaire.

C) Symptômes :

- des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- des troubles neurosensoriels : agitation, confusion, troubles de la vision des couleurs ;
- des troubles cardiaques : trouble du rythme…

D) Traitement : Si le patient est vu précocement, une évacuation gastrique est souhaitable.

Traitement symptomatique les signes avec une surveillance de l'ECG.

Si intoxication est sévère avec troubles cardiaques ; les anticorps antidigitaliques ont été utilisés avec succès.

4. Mécanismes d'action des toxiques

4.1. Toxicocinétique

L'intensité des effets toxiques exercés par des toxiques est liée à la concentration de l'espèce toxique dans le tissu ou l'organe cible.

Dans bien des cas, la durée au cours de laquelle ces effets se manifestent dépend de la période pendant laquelle l'espèce toxique est en contact avec ce tissu ou cet organe. Par ailleurs, de nombreux exemples montrent que l'administration d'une dose identique de deux substances ayant le même potentiel toxique ne se traduit pas nécessairement par des concentrations équivalentes de chacune d'elles au point d'action. Or, ce phénomène est souvent dû au métabolisme respectif des deux substances qui peut être différent.

C'est le métabolisme qui détermine le devenir d'une substance dans l'organisme, parce qu'il est le résultat des processus d'absorption, de distribution et d'élimination (biotransformation et excrétion) qui gouvernent son cheminement dans les divers compartiments du corps humain. Par conséquent, le métabolisme joue un rôle clé dans la détermination de la concentration et de la toxicité des espèces toxiques aux endroits cibles.

La toxicocinétique peut être définie comme l'étude des mouvements dynamiques des toxiques durant leur passage dans le corps humain. En d'autres mots, la toxicocinétique renseigne sur la façon avec laquelle l'organisme agit sur une substance par l'intermédiaire des processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion.

Passage transmembranaire

Ces processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion impliquent le passage de substances à travers des membranes biologiques. Ce passage fait appel à divers mécanismes que nous décrirons sommairement. La diffusion passive est le mécanisme par lequel les molécules lipophiles et neutres (non chargées) traversent la membrane cellulaire. Le transfert se fait en fonction du gradient de concentration, c'est-à-dire du milieu le plus concentré vers le moins concentré et n'implique pas de dépense d'énergie. Les principaux facteurs pouvant influencer la diffusion passive des molécules sont : 1) leur caractère liposoluble, 2) leur degré d'ionisation et 3) leur taille moléculaire. La diffusion facilitée ressemble à la diffusion passive à l'exception qu'elle implique la participation de transporteurs de nature protéique incrustés dans la membrane cellulaire et qui font en sorte que le taux de transfert est plus rapide que dans la diffusion simple. Vu le nombre limité de transporteurs, ce mécanisme est sujet à saturation et au phénomène de compétition entre les substances.

La filtration est le mécanisme utilisé par des molécules petites, hydrosolubles et chargées électriquement (ionisées). Le transfert se fait à travers des pores ou des canaux aqueux situés dans la membrane cellulaire ; il est sous l'influence du gradient de pression osmotique et hydrostatique.

Le transport actif est un mécanisme requérant la participation de transporteurs spécialisés (protéines) et une dépense d'énergie ; il permet un transfert contre un gradient de concentration. Il est donc saturable et assujetti au phénomène de compétition.

L'endocytose (phagocytose pour les solides, pinocytose pour les liquides) est une forme spécialisée de transport limitée aux grosses molécules ou particules insolubles.

Ce mécanisme implique un processus d'invagination de la membrane cellulaire et la formation de vésicules. Plusieurs cellules participant aux défenses de l'organisme (macrophages, leucocytes) l'utilisent.

4.1.1. Absorption

La plupart des toxiques exercent leur toxicité après avoir pénétré l'organisme. L'absorption est le processus par lequel les toxiques atteignent la circulation sanguine après avoir traversé des membranes ou barrières biologiques. Les principales voies de pénétration des toxiques présents dans l'environnement sont le poumon, la peau et le tractus gastro-intestinal.

a) Poumon

L'appareil respiratoire est la porte d'entrée privilégiée des toxiques qui existent sous forme de gaz, de vapeurs ou de fines particules solides ou liquides. Trois facteurs contribuent à favoriser l'absorption des substances par le poumon : l'important volume d'air auquel un adulte est exposé quotidiennement (~10 000 à 20 000 L), la très grande surface de la région alvéolaire (~80 m2) et l'extrême minceur de la paroi alvéolaire (~1 µm). La solubilité d'un toxique détermine le point d'absorption et la quantité absorbée dans l'appareil respiratoire. Certains contaminants hydrosolubles (SO2, acétone) peuvent se dissoudre dans la phase aqueuse du mucus tapissant la muqueuse nasale - où ils pourront être absorbés par diffusion passive - avant même d'atteindre la région alvéolaire. D'autres, comme le formaldéhyde, réagissent avec des composants du mucus pour former des complexes. Les contaminants liposolubles (solvants) traversent la paroi alvéolaire par diffusion passive et se dissolvent dans le sang. La ventilation alvéolaire (fréquence respiratoire, volume de l'inspiration) joue un rôle important dans les quantités absorbées de substances très solubles dans le sang (styrène, xylène). L'absorption pulmonaire des substances peu solubles (1, 1, 1-trichloroéthane, cyclohexane), tout en étant peu sensible aux modifications de la ventilation alvéolaire, peut être significativement accrue à la suite d'une

augmentation de la perfusion sanguine des poumons résultant d'une activité musculaire intense. L'absorption des particules liquides ou solides, sous forme d'aérosols, est fonction de leur forme, taille et diamètre, ces facteurs jouant un rôle prépondérant sur la localisation de leur dépôt dans l'appareil respiratoire.

Les grosses particules se déposent principalement dans la région du naso-pharynx d'où elles seront éventuellement éliminées par la toux, l'éternuement ou le mouchage. Les particules insolubles de taille moyenne (entre 1 et
5 µm) se déposent dans la région trachéobronchique et peuvent être vidangées par l'action de l'appareil muco-ciliaire. Celles qui sont captées par le mucus peuvent être repoussées par l'action des cils vibratiles vers le pharynx et dégluties.

Les petites particules (entre 0,1 et 1 µm) se retrouvent dans la région alvéolaire où elles pourront être phagocytées par des macrophages ou transportées dans le système lymphatique pulmonaire après diffusion à travers la paroi alvéolaire.

b) Peau

La peau est une barrière efficace, relativement imperméable aux contaminants de l'environnement.

Elle est formée de deux éléments principaux : l'épiderme et le derme. Le premier comprend plusieurs couches de cellules dont une couche externe, formée de cellules mortes kératinisées, et la couche cornée ou *stratum corneum* (10 µm) dont l'épaisseur varie considérablement d'une région anatomique à l'autre.

Certaines substances peuvent traverser l'épiderme par diffusion passive. Le derme, plus facilement franchissable, est formé principalement de tissu conjonctif et de tissu adipeux ; il renferme des capillaires, des terminaisons nerveuses, des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux. Les contaminants liposolubles (insecticides organophosphorés, solvants) traversent bien la peau. Le passage est facilité par la vasodilatation cutanée, le degré d'hydratation de la peau, la présence de lésions mécaniques ou l'irritation de l'épiderme.

c) Tractus gastro-intestinal

Le système digestif est une porte d'entrée importante pour certains toxiques. Deux caractéristiques anatomiques contribuent à favoriser le passage à ce niveau : une surface de contact très grande (»200 fois la surface corporelle) et la minceur de la muqueuse.

L'absorption peut se faire tout le long du tractus (estomac ® intestin), principalement par diffusion passive, et dépend surtout du degré d'ionisation des molécules, lequel est fonction

du pKa des substances et du pH du contenu des différentes régions. Les molécules non ionisées (neutres) ayant un caractère acide faible sont absorbées dans l'estomac (pH : 1-3) alors que les bases faibles sont plutôt absorbées par le petit intestin (pH : 5-8). Cependant, le petit intestin, en raison de sa très grande surface, est une région dans laquelle l'absorption d'acides faibles est parfois importante. Certains toxiques font appel à des mécanismes spécialisés pour traverser la muqueuse gastro-intestinale : transport actif (plomb, manganèse), pinocytose (colorants, endotoxines bactériennes). Après avoir traversé la muqueuse gastro-intestinale, les toxiques passent par le foie avant d'atteindre la grande circulation sanguine. Ce passage peut donner lieu à un phénomène appelé *effet de premier passage hépatique* au cours duquel une fraction plus ou moins grande du toxiques est biotransformée en un métabolite (métabolisée).

c) Distribution

Une fois absorbés, les toxiques sont, par l'entremise de la circulation sanguine, distribués dans les divers tissus et organes, où ils exercent leur toxicité, sont stockés ou sont éliminés.

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

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

L'affinité des toxiques pour un tissu est influencée principalement par leurs caractéristiques physico-chimiques et la composition des tissus de l'organisme. Le transfert du sang vers les tissus dépend de l'efficacité des membranes biologiques à agir comme barrière. Les albumines, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains contaminants, bien que ce phénomène soit davantage connu pour les médicaments. La liaison aux protéines plasmatiques, bien que réversible, limite la distribution des substances en dehors du compartiment vasculaire vers d'autres tissus. Certains tissus agissent comme un réservoir de stockage d'où les substances peuvent cependant être libérées pour éventuellement exercer leur toxicité. Ainsi, les graisses accumulent les substances liposolubles comme les pesticides organochlorés (DDT), les biphényles polychlorés (BPC), les dioxines, une foule de solvants organiques (toluène, benzène, styrène) et des anesthésiques volatils (halothane). Les os emmagasinent le plomb, le fluor (fluorose osseuse), le strontium (cancers osseux). Certaines protéines présentes dans le foie et le rein appelées *métallothionéines* possèdent une affinité particulière pour fixer certains métaux comme le

cadmium et le zinc et constituent en quelque sorte une protection, bien que limitée, contre les effets toxiques de ces métaux.

d) Biotransformation (métabolisme)

Au cours de l'évolution, les organismes vivants ont perfectionné des outils visant à favoriser l'élimination des toxiques, ce qui constitue, en quelque sorte, un moyen de défense contre l'action néfaste de certains d'entre eux. Le processus de biotransformation est l'un de ces outils. La biotransformation désigne l'ensemble des réactions qui résultent en des modifications, par l'intermédiaire d'enzymes, de la structure chimique d'un toxique. Ces réactions ont pour effet de rendre les toxiques, qui sont plutôt liposolubles au départ, plus polaires (ionisables), les rendant plus solubles dans l'eau et ainsi plus facilement excrétables dans l'urine. Le foie est le principal organe impliqué dans la biotransformation des toxiques, bien que la peau, le rein, la muqueuse intestinale et le poumon, pour ne nommer que ceux-là, puissent également biotransformer (métaboliser) certaines substances. En règle générale, les réactions de biotransformation ont pour effet de diminuer, voire d'annuler complètement, la toxicité d'un toxique (détoxication). Cependant, il existe de plus en plus d'exemples montrant que la biotransformation rend, au contraire, certaines substances plus toxiques ou leur confère, dans certains cas, une toxicité nouvelle comparativement à celle qui est associée à la substance mère (bioactivation).

Deux classes de réactions enzymatiques peuvent intervenir pour transformer un produit en un métabolite (produit de biotransformation) : les réactions de phase I et les réactions de phase II

Réaction de phase I

Trois types de réaction sont possibles : oxydation, réduction et hydrolyse. Les réactions d'oxydation, les plus importantes, font intervenir principalement un groupe d'enzymes appelées «monooxygénases à fonction mixte» (incluant le cytochrome P-450 et la NADPHcytochrome-P-450 réductase) situées dans le réticulum endoplasmique lequel, lorsque isolé en laboratoire, est désigné sous l'appellation de microsomes. On parle alors d'oxydations microsomiques.

Il existe plusieurs formes de cytochromes P-450 (isoformes CYP2E1, CYP1A2). Chacune de ces isoformes possède une affinité pour des substrats ou des familles de substrats particuliers. D'autres enzymes, également impliquées dans des réactions d'oxydation, sont présentes dans les mitochondries ou dans le cytosol. Les principales enzymes impliquées dans les réactions d'oxydation de phase I sont, en plus des monooxygénases à fonction mixte, les mono-oxygénases (indépendantes du P-450) faisant intervenir la flavine, lesmonoamine-

oxydases, les déshydrogénases des alcools et des aldéhydes, et les peroxydases. Les réactions de réduction, moins fréquentes, présentent moins d'intérêts que les précédentes sur le plan toxicologique. Finalement, certains toxiques (esters, amides) subissent des réactions d'hydrolyse qui ont pour résultat d'introduire des groupes fonctionnels polaires (-OH, -SH, -COOH) augmentant ainsi la polarité globale des molécules. Les enzymes (microsomiques ou cytosoliques) qui assurent ces réactions d'hydrolyse sont de deux types : 1) les hydrolases des époxydes lesquelles, par exemple, transforment le benzo(a)pyrène 7-8 époxyde en benzo(a)pyrène trans- 7-8-dihydrodiol, et 2) les carboxylestérases et les amidases, qui jouent un rôle plus important dans le métabolisme de certains médicaments.

Réaction de phase II

Les réactions de phase II confèrent également un caractère hydrosoluble aux molécules et facilitent d'autant leur excrétion, sauf pour les réactions d'acétylation et de méthylation. Les réactions de phase II ont souvent comme substrat un produit de biotransformation de la phase I. Cependant, certains produits peuvent être directement impliqués dans une réaction de phase II. Ces réactions produisent des conjugués suite au couplage entre un toxique (ou un métabolite) et un produit endogène, déjà présent dans l'organisme. Les réactions de phase II sont la glucuronoconjugaison (glucuronyltransférase), la sulfoconjugaison (sulfotransférase), la conjugaison avec le gluthathion (gluthathion transférase), la conjugaison avec des acides aminés (acyltranférase), l'acétylation (N-acétyltransférase) et la méthylation (N ou O-méthyltranférase).

Induction et inhibition enzymatiques

Deux phénomènes peuvent contribuer à modifier de façon importante la biotransformation des toxiques et affecter (augmenter ou diminuer) leur toxicité: l'induction et l'inhibition enzymatiques. L'induction enzymatique consiste en une augmentation de la quantité des enzymes capables de biotransformer un ou plusieurs xénobiotiques, augmentation consécutive à un accroissement du taux de synthèse enzymatique ou à une diminution du processus de dégradation. Elle résulte souvent d'une exposition répétée ou continue à un produit et peut conduire à un phénomène de tolérance caractérisé par une diminution graduelle des effets associés à une dose donnée d'un toxique.

Plusieurs substances, dont l'éthanol, certains médicaments (barbituriques, anti-inflammatoires) de même que plusieurs contaminants (insecticides organochlorés, hydrocarbures polycycliques aromatiques, solvants) sont capables de stimuler leur propre métabolisme ainsi que celui de substances biotransformées par les mêmes enzymes.

À l'inverse, la biotransformation d'un toxique peut être inhibée par l'action d'une deuxième substance biotransformée par les mêmes enzymes ou celle-ci les inactive tout simplement. Ce phénomène suppose donc que les substances soient présentes simultanément.

L'éthanol, certains médicaments (l'isoniazide, par exemple) et une foule de contaminants (butoxyde de pipéronyle) sont capables d'inhiber le métabolisme de nombreux produits.

E) Excrétion

Le processus d'excrétion conduit à une élimination définitive d'une substance hors de l'organisme. Les substances mères et leurs métabolites sont alors principalement éliminées par le rein dans l'urine, par la bile (fèces), par les poumons dans l'air exhalé, par le lait, la salive et parfois même les phanères (cheveux, ongles). Les mécanismes de transfert trans-membranaires impliqués dans l'excrétion des toxiques et de leur(s) métabolite(s) sont ceux décrits plus haut: diffusion passive, filtration et transport actif.

La voie urinaire est sans contredit la plus importante des voies d'excrétion. Deux processus contribuent, de façon plus ou moins marquée, à la formation de l'urine et à l'excrétion urinaire des substances : la filtration glomérulaire et les mouvements tubulaires (réabsorption et sécrétion). Chacun est sous le contrôle de plusieurs facteurs, comme la pression hydrostatique (filtration glomérulaire), le pH de l'urine et l'ionisation des molécules (réabsorption), et la présence de transporteurs spécifiques pour les acides et les bases (transport actif).

Par ailleurs, certains toxiques sont éliminés de façon importante dans les fèces. C'est notamment le cas pour une substance qui est peu ou pas absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal ou pour une substance qui se retrouve dans l'intestin, après avoir été excrétée dans un premier temps dans la bile sous forme d'un conjugué de l'acide glucuronique ou du gluthathion. L'expression «cycle entéro-hépatique» désigne le phénomène par lequel un toxiques, déjà conjugué, est hydrolysé dans l'intestin puis réabsorbé dans la circulation hépato-portale pour finalement effectuer un nouveau passage au foie et éventuellement dans la grande circulation.
Les substances volatiles dont la concentration sanguine est en équilibre avec les concentrations tissulaires peuvent être excrétées dans l'air exhalé par les poumons. On exploite parfois cette voie d'excrétion pour évaluer l'exposition de travailleurs à certains solvants (styrène, toluène) ou pour estimer le taux d'alcoolémie chez les individus ayant consommé de l'alcool.

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

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