

Popular Democratic Republic of Algeria
Ministry Of High Education And Scientific Research
Abebes Laghrour University ,Khenchela
Faculty of Nature and Life Science
Departement of Molecular and Cellular Biology



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة عباس لغرور خنشلة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلية

Polycopié pédagogique

Toxicologie

Cours destiné aux étudiants de
3^{ème} année Licence Biochimie

Nom : KRIM

Prénom : Meriem

Grade : MCB

Année : 2022

Semestre : S5

Unité d'enseignement découverte 1 (UED 3.1.1)

Matière 1: Toxicologie

Crédits : 2

Coefficient : 2

Objectifs de l'enseignement

Cette matière a pour objectif non seulement d'expliquer les données générales en toxicologie, mais également l'approche biochimique des diverses phases des relations toxique-organisme. Elle vise donc l'explication des mécanismes de la toxicité, les méthodes de l'étude et de l'évaluation de la toxicité, ainsi d'expliquer les notions de phases toxico-cinétiques et toxicodynamiques de l'effet toxique,

Connaissances préalables recommandées

Physiologie, Chimie, Biochimie

Contenu de la matière :

Chapitre I : Données générales en toxicologie

Définition de la toxicologie, classification des toxiques, les différents types de toxicité, domaines de la toxicologie....

Chapitre II. Toxicocinétique

1. Modes de pénétration des substances toxiques
2. Processus de transport et de répartition des toxiques
3. Processus de la biotransformation
4. Elimination des toxiques

Chapitre III. Mécanisme d'action des toxiques- Toxicodynamique-

1. Les mécanismes d'action non spécifiques
2. Les mécanismes d'action spécifiques

Chapitre IV. Méthodes d'études de la toxicité

1. Le choix de l'animal d'expérience
2. La mise en quarantaine
3. Le choix des doses
4. Examens à effectuer

Chapitre V. Méthodes d'évaluation de la toxicité

1. Tests de toxicité aigue
2. Test de toxicité sub-aigue
3. Evaluation de la toxicité chronique

Chapitre VI. Les substances Toxiques

1. Les pesticides
2. Les métaux et leurs dérivés
3. Les additifs alimentaires et les colorants
4. Les produits chimiques organiques

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Avant-propos

Chapitre I : Données générales en toxicologie

1. Historique.....	01
2. Définition des termes principaux.....	04
2.1. Toxicologie.....	04
2.2. Poison.....	04
2.3. Toxique.....	04
2.4. Toxine.....	04
2.5. Xénobiotique.....	04
2.6. Empoisonnement.....	04
2.7. Toxémie.....	04
2.8. Toxicose.....	04
2.9. Toxicocinétique.....	05
2.10. Toxicodynamique.....	05
2.11. Antidote.....	05
2.12. Dose.....	05
2.13. Intoxication.....	05
2.14. Toxicité.....	05
3. Classification des toxiques.....	05
3.1. Selon la nature chimique.....	05
3.2. Selon le mécanisme d'action toxique.....	06
3.3. En fonction de leur usage.....	07
3.4. En fonction de la nature du danger.....	07
4. Les différents types de toxicité.....	07
5. Domaines de la toxicologie.....	08
6. Principaux types d'intoxication.....	09

Chapitre II : Toxicocinétique

1. Modes de pénétration des substances toxiques (Absorption).....	12
1.1. Voie orale (ingestion).....	12

1.2. Voie respiratoire ou pulmonaire (Inhalation).....	13
1.3. Voie cutanée.....	13
1.4. Autres voies de passage.....	14
1.4.1. Muqueuse olfactive.....	14
1.4.2. Passage placentaire.....	14
1.4.3. Voies parentérales.....	14
2. Mécanismes de passage des toxiques à travers les membranes cellulaires.....	14
2.1. Diffusion passive (simple).....	15
2.2. Diffusion facilitée.....	15
2.3. Transport actif.....	15
2.4. Filtration.....	16
2.5. Endocytose.....	16
3. Processus de transport et de répartition des toxiques (Distribution).....	16
4. Processus de la biotransformation (Métabolisme).....	18
4.1. Réactions de la Phase I : CYP450.....	19
4.2. Phase II : Réactions de conjugaison.....	19
4.3. Phase III.....	20
5. Elimination des toxiques.....	20

Chapitre III : Toxicodynamique

1. Mécanisme d'action des toxiques.....	22
1.1. Inhibition.....	22
1.2. Compétition.....	23
1.3. Effet narcotique général.....	23
1.4. Mimétisme biochimique et mécanismes connexes.....	23
1.5. Apoptose.....	24
1.6. Stimulation biochimique et mécanismes connexes.....	24
1.7. Action génotoxique.....	25
2. Effets toxiques.....	25
2.1. Définition.....	25
2.2. Diversité des effets toxiques.....	25
3. Description des effets toxiques par les organes cibles.....	26
3.1. L'hépatotoxicité.....	26
3.2. La néphrotoxicité.....	27

3.3. La neurotoxicité.....	27
3.4. La dermatotoxicité.....	28
3.5. La toxicité de l'appareil respiratoire.....	28
3.6. La toxicité cardiovasculaire.....	28

Chapitre IV : Méthodes d'étude de la toxicité

1. La mise en quarantaine.....	30
2. Le choix de l'animal d'expérience.....	30
3. Le choix des doses.....	31
3.1. La toxicité aiguë.....	31
3.2. Toxicité subaiguë.....	33
3.3. Toxicité chronique.....	34
4. Examens à effectuer.....	34

Chapitre V : Méthodes d'évaluation de la toxicité

1. Tests de toxicité aiguë.....	36
1.2. Test de Deichmann.....	36
1.3. Test de toxicité aiguë.....	36
1.4. Test d'innocuité.....	37
1.5. Test des pyrogènes.....	38
1.6. Test au LAL (Lysat d'Améboocytes de Limules).....	38
1.7. Test de Toxicité cutanée.....	38
1.8. Test de Toxicité ophtalmique.	38
1.9. Test de toxicité aiguë <i>in vitro</i>	39
2. Test de toxicité subaiguë.....	39
3. Evaluation de la toxicité chronique.	39
4. Description des manifestations selon les différents types d'effets toxiques.....	40
4.1. L'irritation et la corrosion.....	40
4.2. La cancérogénicité (effet cancérogène)	41
4. 3. La mutagénicité (effet mutagène)	41
4.4. L'embryo-toxicité et les effets sur la reproduction.....	42

Chapitre VI : Les substances toxiques

1. Les pesticides.....	43
1.1. Définition.....	43
1.2. Conception d'un pesticide.....	43

1.3. Classification des pesticides.....	43
1.3.1 Selon la cible.....	43
1.3.2. Selon l'usage agricole ou non agricole.....	44
1.3.3. Selon le groupe chimique.....	44
1.4. Toxicité des pesticides.....	45
1.4.1. Effets sur la santé.....	45
1.4.2. Effets sur l'Environnement.....	45
2. Les métaux et leurs dérivés.....	45
2.1. Définition.....	45
2.2. Source des métaux lourds.....	46
2.3. Risques sur la santé.....	46
3. Les additifs alimentaires.....	47
3.1. Définition.....	47
3.2. L'origine des additifs alimentaires.....	47
3.3. Que signifie le « E » ?	47
3.4. Classement des additifs alimentaires.....	47
3.4.1. Conservateurs.....	49
3.4.2. Antioxydants.....	49
3.4.3. Amélioration de la texture.....	49
3.4.4. Amélioration de la saveur.....	50
3.4.5. Colorants.....	51
3.4.6. Amélioration de la valeur nutritionnelle.....	51
3.5. Le risque sanitaire.....	51
4. Les produits chimiques et organiques.....	51
4.1. Définition.....	51
4.2. Différents types des produits chimiques organiques.....	52
4.2.1. Selon sa structure.....	52
4.2.2 Selon les éléments qui les composent.....	53
4.3. Toxicité des produits chimiques organiques.....	54
Références bibliographiques.....	56

Liste des tableaux

Tableau 01 : Historique de la toxicologie	02
Tableau 02 : Les différentes formes de toxicité.....	08
Tableau 03 : Classification des produits chimiques selon leurs toxicités	31
Tableau 04 : Expérience de la recherche de la DL50 du Lindane	37

Liste des figures

Figure 01 : Schéma général de la toxicocinétique.....	11
Figure 02 : Les voies d'absorption usuelles	12
Figure 03 : Inhibition par le plomb	23
Figure 04 : Les différents types d'études de la toxicité	29
Figure 05 : La courbe de Trévan	32
Figure 06 : La courbe de Litchfield et Wilcoxon	33
Figure 07 : Toxicité chronique due à une accumulation de la dose	40
Figure 08 : Exemples de produits organiques cycliques et acycliques.....	53
Figure 09 : Exemples de quelques hydrocarbures.....	54

Avant-propos

Ce travail est un recueil de cours de base enseigné dans toutes les universités algériennes, il s'adresse essentiellement aux étudiants de la troisième année Licence, spécialité Biochimie. Il s'agit de la Toxicologie, dont l'objectif est de mettre à la disposition des étudiants un document de première nécessité qui peut apporter un appui non négligeable et leurs permettre une illustration de toutes les parties enseignées en matière.

Le contenu de ce polycopié est structuré en six chapitres :

- ❖ En premier lieu seront présentées des notions de bases et des généralités sur le domaine de la toxicologie.
- ❖ En second chapitre sera présentée l'étude des mouvements dynamiques des xénobiotiques durant leur passage dans le corps humain c'est-à-dire la toxicocinétique.
- ❖ Le troisième chapitre décrira l'analyse toxicodynamique, qui s'intéresse à comprendre la relation qui existe entre la dose d'un xénobiotique et la réponse toxique. et également à expliquer les mécanismes d'action impliqués dans la production des effets toxiques.
- ❖ Dans le quatrième chapitre, nous avons donné les méthodes utilisées dans l'étude de la toxicité : Les études épidémiologiques, Les études expérimentales *in vivo*, qui utilisent des animaux (lapin, rat, souris, etc.) ; Les études *in vitro*...etc.
- ❖ Les différentes méthodes et les tests utilisés pour l'évaluation de la toxicité ont été abordées dans le chapitre cinq.
- ❖ Dans le sixième et le dernier chapitre nous avons donné des exemples sur les différentes substances toxiques, telles que : Les pesticides, Les métaux lourds, Les additifs alimentaires...etc.

Chapitre I : Données générales en toxicologie

Introduction

L'organisme humain est en relation avec son milieu par un ensemble d'échanges qui contribuent à maintenir un équilibre dynamique. Par exemple, la respiration permet d'absorber l'oxygène de l'air et d'y rejeter du dioxyde de carbone. Quoiqu'il en soit, le milieu nous influence et nous l'influons. Ce principe d'action-réaction signifie que toute action a des conséquences. Le milieu ne constitue cependant pas un tout homogène, mais plutôt un ensemble composé de nombreux éléments, comprenant les produits chimiques qui peuvent affecter la santé des organismes vivants. Chaque année, l'industrie met des centaines de nouveaux produits sur le marché, venant ainsi accroître le nombre de ceux qu'on peut déjà utiliser. Il est important de connaître l'innocuité (qualité de ce qui n'est pas nuisible) ou la nocivité (caractère de ce qui est nuisible) des produits chimiques pour bien en saisir les effets sur notre santé. Cela nécessite cependant une certaine connaissance des notions et principes propres à la toxicologie, que nous présenterons dans les prochaines sections.

La toxicologie est reconnue comme étant la science qui se préoccupe de la capacité toxique, théorique ou réelle, de divers produits en étudiant les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. C'est la science qui traite des toxiques :

- De leur nature,
- De leurs propriétés physiques et chimiques,
- De leurs actions sur l'organisme,
- Des méthodes pour les rechercher, les identifier,
- Des moyens pour traiter leurs effets nocifs.

La toxicologie est une science multidisciplinaire. Elle est à l'interface entre plusieurs disciplines : chimie, physiologie, biochimie, pharmacologie, médecine... etc.

1. Historique

Étymologiquement, le terme toxicologie qui vient du grec « Toxikon » qui veut dire poison et « Logos » qui veut dire enseignement, a été créé au XVII^e siècle. Cependant, la toxicologie est aussi vieille que l'humain. En effet, dès les débuts de l'Antiquité, l'homme a utilisé des substances toxiques de diverses provenances pour la guerre, l'exécution et/ou le

suicide. Par exemple, en Égypte antique, des papyrus datés d'environ -1500 présentent 800 recettes de poisons mortels avec des métaux tels que l'antimoine, le cuivre, l'étain et le plomb et/ou des alcaloïdes d'origine végétale. On a aussi eu recours à certains poisons en médecine. Son fondateur, Hippocrate, a écrit, en -400 en Grèce antique, des instructions pour contrôler l'absorption et le surdosage de substances toxiques employées pour des thérapies ; ce fut le timide commencement de la pharmacologie.

L'utilisation des substances toxiques pour tuer est demeurée fréquente dans la Grèce antique bien que celle-ci soit vue comme une pionnière de la démocratie. Les deux premiers faits toxicologiques décrits illustrent cette utilisation : a) en -399, le philosophe Socrate fut condamné anticonformisme à boire de la ciguë qui provoque un empoisonnement létal rapide ; son disciple Platon assista à la scène et a noté les détails des effets toxiques de la ciguë, lesquels sont dus à ses alcaloïdes végétaux ; b) Démosthène (-385 à -322), homme politique athénien, se suicida à du cyanure caché dans sa plume, à la suite de défaites successives.

Ce n'est qu'au début du XVIII^{ème} siècle et notamment au XIX^{ème} siècle que la toxicologie devient réellement une discipline scientifique. Le père de la toxicologie Paracelse (1493-1541) médecin et philosophe a largement contribué au développement de la toxicologie scientifique on lui reconnaît sa célèbre phrase « **Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison** ». A partir du 19^e siècle, la toxicologie est devenue une science sérieuse avec des bases scientifiques. L'histoire de la toxicologie est résumée dans le tableau 01 :

Tableau 01 : Historique de la toxicologie (Bounias, 1999 ; Reichl, 2010).

Intervenants	Apports
Hippocrate (-460 à -380) Grèce antique	Contrôle de l'absorption et surdosage de substances toxiques employées pour des thérapies : initiation au concept de la pharmacologie
Socrate (-399)	Condamné à boire de la ciguë
Démosthène (-385 à -322)	Suicide au cyanure
Aristote (-384 à -322) et Théophraste (-370 à -286)	Étude méthodique des poisons, surtout l'arsenic, le mercure et le plomb
Dioscorides (50)	Première classification des poisons selon leurs origines minérale, végétale ou animale

Pline l'Ancien (23 à 79)	Précise les effets toxiques des gaz de l'éruption volcanique du Vésuve, ainsi que la protection toxicovigilante des masques contre ces gaz
Maimonides (1198)	Premier essai toxicologique, intitulé <i>Les poisons et leurs antidotes</i>
Paracelsus (1534)	Premier précis toxicologique titré <i>Bergsucht</i>
Bernardini Ramazzini (1633 à 1714)	<i>De Morbis Artificium</i> (ouvrage sur les maladies des travailleurs) Fondateur de la médecine au travail
Pott (1713 à 1788)	Pionnier en cancérologie
Magendie (1783-1855) et Bernard (1813-1878)	Fondateurs de la toxicodynamique
Orfila (1787-1853)	Père de la toxicologie analytique et de la toxicologie légale
Rehn (1895)	Étude où l'aniline utilisée dans les imprimeries et les colorations fut reconnue cancérogène lorsqu'on y est exposé de manière chronique
Lewin (1929)	Étude de la toxicocinétique des alcools et publication du premier traité de toxicologie
Peters et al. (1945)	Développement de l'antidote BAL (<i>British Anti Lewisite</i>) pour l'arsenic, le mercure ou le plomb
Müller (1946)	Découverte du mécanisme d'action du DDT (dichlorodiben zotrichloroéthane) utilisé comme insecticide
Schrader (1952)	Introduction des pesticides organophosphatés
Browning (1953)	Édition du premier précis sur la toxicologie des solvants industriels organiques
Orrenius et Remmer (1965)	Démonstration du rôle central des cytochromes P450 dans les biotransformations des substances toxiques organiques
Mc Clellan (1979)	Évaluation des effets radiotoxiques des radionucléides de l'industrie nucléaire Explication de la toxicologie occupationnelle du cadmium et d'autres métaux
Lauwerijs (1990)	Explication de la toxicologie des radionucléides de l'industrie nucléaire
Klaassen (2001)	Ouvrage mondial de référence sur la toxicologie

2. Définition des termes principaux

2.1. Toxicologie

C'est la discipline scientifique qui s'occupe des toxiques, de leurs propriétés, de leur devenir dans l'organisme, de leur mode d'action, de leur recherche dans différents milieux et des moyens (préventifs et curatifs) permettant de combattre leur nocivité.

2.2. Poison

Il vient du mot latin « potio » est synonyme de toxique, provoque de façon passagère ou durable des troubles d'une ou de plusieurs fonctions, après introduction dans l'organisme, et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, il peut entraîner la mort.

2.3. Toxique

Tout agent physique ou chimique (solide, liquide ou gaz) qui provoque des effets nocifs chez un organisme vivant.

2.4. Toxine

C'est un terme réservé pour les poisons d'origine naturelle (animal ou zootoxine, plante ou phytotoxine).

2.5. Xénobiotique

Toute substance étrangère au consommateur qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Ce sont par exemple des polluants, des contaminants et des résidus de produits agrochimiques et vétérinaires.

2.6. Empoisonnement

Troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

2.7. Toxémie

Troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang.

2.8. Toxicose

Troubles dus à des substances toxiques provenant de perturbations métaboliques.

2.9. Toxicocinétique

Étude du devenir d'un toxique dans l'organisme.

2.10. Toxicodynamique

Étude du mode d'action d'un toxique dans l'organisme.

2.11. Antidote

Est une substance qui neutralise ou compense les effets d'un poison.

2.12. Dose

C'est la quantité d'une substance absorbée par le corps.

2.13. Intoxication

Action produite par un toxique après pénétration dans l'organisme que ce soit à une dose élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses répétées pendant une durée de temps longue, et qui provoque immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable des troubles d'une ou de plusieurs fonctions de l'organisme.

2.14. Toxicité

Elle englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

3. Classification des toxiques

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

3.1. Selon la nature chimique

On distingue :

- ✓ **Les toxiques gazeux** : Oxyde de carbone, ammoniac, anhydride sulfureux.
- ✓ **Les toxiques minéraux** : Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium).

- ✓ **Les toxiques organiques** : Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides.

3.2. Selon le mécanisme d'action toxique

Le mécanisme d'action de tous les toxiques n'est malheureusement pas connu. Les mécanismes d'action suivants sont intéressants à considérer.

- ✓ **Toxiques caustiques**

Les acides et les bases concentrés, les phénols, les halogènes, certains sels de métaux lourds dénaturent les protéines et causent des dommages irréversibles à toutes les cellules avec lesquelles ils sont en contact. Ces toxiques entraînent des brûlures chimiques, très voisines des brûlures thermiques. La peau et les muqueuses sont les tissus les plus exposés. Les dérivés minéraux de l'arsenic, surtout les dérivés trivalents (arsénites) exercent une action caustique nécrotique sur les muqueuses digestives, entraînant des lésions d'ulcération et de nécrose au niveau l'estomac et de l'intestin. Le plomb après ingestion unique de quantités élevées, entraîne une action caustique sur le tube digestif. A doses plus faibles et répétées, il entraîne une atteinte des tubes proximaux rénaux. Le paraquat (herbicide) est extrêmement irritant pour les muqueuses buccale, pharyngée et digestive. Chez le lièvre, des doses nettement plus inférieures aux doses létales provoquent des nécroses et des ulcérations étendues et profondes de la langue.

- ✓ **Toxiques thioloprives**

Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités. Cette inhibition enzymatique peut être levée par administration de composés riches en groupements - SH (dimercaprol, D pénicillamine) pour lesquels ces métaux présentent une plus grande affinité (chélateurs). Le complexe ainsi formé est hydrosoluble et donc facilement éliminable par le rein.

- ✓ **Toxiques méthémoglobinisants**

Nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat. Ils oxydent le fer ferreux (Fe^{++}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{+++}), inapte au transport de l'oxygène, entraînent la mort par anoxie cellulaire.

- ✓ **Toxiques convulsivants**

C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.

✓ **Toxiques anti-cholinestérasiques**

Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérasés et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel.

Les organophosphorés sont hydrolysés : mais une partie de leur molécule reste fixée sur les cholinestérasés qui sont ainsi progressivement inhibées. L'acétylcholine n'est plus détruite immédiatement après la libération dans le système nerveux s'accumule dans l'organisme provoquant des manifestations toxiques.

✓ **Toxiques provoquant des biosynthèses anormales**

Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A. Le plomb perturbe la biosynthèse des porphyrines, puis en ralentissant la transformation des coproporphyrines en protoporphyrines et des protoporphyrines en hème.

✓ **Autres manifestations toxiques**

Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales (pouvoir irritant, action allergisante, atteinte hépatique, rénale, sanguine...etc) doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique pour les animaux.

3.3. En fonction de leur usage

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

3.4. En fonction de la nature du danger

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

4. Les différents types de toxicité

On trouve plusieurs formes de toxicité :

✓ **En fonction du site d'action**

- **Toxicité locale** : c'est les effets causés par un toxique au point de contact (lésions, brûlures)

-**Toxicité systémique** : Elle survient à un endroit éloigné du point de contact initial (HCN provoque une inhibition respiration cellulaire, le CO est poison de l'hémoglobine).

-**Toxicité mixte** : (H_2SO_4 provoque des lésions et une inhibition respiration cellulaire).

✓ **En fonction du mode d'action**

- **Toxicité aiguë** (instantanée) : c'est une forme de toxicité qui résulte d'une exposition de courte durée suite à une absorption rapide du toxique par dose unique ou multiple ne dépassant pas 24 heures. Les manifestations cliniques se développent rapidement en général, la mort ou la guérison survient sans retard.

- **Toxicité chronique** (à long terme) : Elle regroupe l'ensemble des effets délétères qui touchent un organisme vivant suite à une exposition ou à une administration répétée d'un toxique à des doses multiples non létales. Ces doses, individuellement, sont insuffisantes pour provoquer un effet immédiat. L'exposition doit être répétée sur une longue période pour causer des effets néfastes.

Le tableau 02 explique les différentes formes cliniques de toxicité :

Tableau 02 : Les différentes formes de toxicité (CSST, 2004).

Forme de toxicité	Fréquence d'administration	Durée de l'exposition
AIGUË	Unique	< 24 heures
SUBAIGUË	Répétée	≤1 mois
SUBCHRONIQUE	Répétée	de 1 à 3 mois
CHRONIQUE	Répétée	> 3 mois

5. Domaines de la toxicologie

On distingue plusieurs domaines individuels au sein même de la Toxicologie, considérés parfois comme des disciplines indépendantes telles que :

- **Toxicologie clinique** : Etude des moyens d'identification de la cause et du diagnostic des intoxications ; de même des modalités de traitements.
- **Toxicologie analytique** : Etude des méthodes d'analyses des substances toxiques.

- **Toxicologie médico-légale (expertise judiciaire) :** C'est l'étude des expertises judiciaires, elle joue un rôle important.
- **Hygiène alimentaire :** Elle étudie les problèmes des additifs alimentaires, des contaminants et des résidus toxiques dans l'alimentation.
- **Toxicologie professionnelle (industrie et agriculture) :** Etude des intoxications professionnelles dans les secteurs industriel et agricole, des pollutions des ambiances de travail ; les problèmes des pesticides,...etc.
- **Toxicologie pharmacologique :** Détermination des effets secondaires toxiques des médicaments.
- **Hygiène sociale :** C'est l'étude des toxicomanies, elle lutte contre les addictions aux « drogues ».
- **Ecotoxicologie :** Ou toxicologie environnementale, elle étudie la pollution de l'air, des eaux et du sol et leurs répercussions sur l'homme et les équilibres biologiques.
- **Toxicologie réglementaire :** Contribue à établir les autorisations, les limitations ou les interdictions d'emploi des substances éventuellement toxiques, et à en définir les conditions d'utilisation.
- **Biotoxicologie :** appelée aussi toxicologie expérimentale, intervient dans plusieurs domaines, tels que les essais de toxicité que doivent subir tout nouveau médicament ou toute nouvelle substance chimique pour pouvoir obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), les études pharmacocinétiques et toxicocinétiques, la détermination du mode d'action du produit et de ses métabolites à différents niveaux de l'organisme (fonctions ou organes-cibles, action cellulaire, moléculaire : sur l'ADN, sur des enzymes,...), la connaissance des composés qu'il conviendra de rechercher dans les milieux biologiques en cas d'intoxication (composé initial et/ou ses métabolites).

6. Principaux types d'intoxication

▪ Empoisonnement criminel

Action volontaire aussi, mais les substances impliquées peuvent être invisible (cachés) pour la victime, comme quelques métaux tels que l'arsenic, le cuivre, ou des poisons volatils tels que les cyanures d'hydrogène.

- **Empoisonnement suicidaire**

Action volontaire, les substances les plus utilisées peuvent être des médicaments (psychotropes, digitaliques...etc.), le monoxyde de carbone (CO) (gaz d'échappement de voitures), des pesticides, des produits domestiques (tels que l'eau de javel).

- **Empoisonnement accidentel**

Induit par des erreurs (mauvais étiquetage, confusion, imprudence, inattention aux enfants). Les exemples les plus fréquents comprennent les intoxications par les plantes, les champignons, les intoxications médicamenteuses, et les intoxications par les produits domestiques.

- **Intoxication alimentaire**

Induite par le produit toxique lui-même, ou bien après que ce dernier soit rendu toxique sous certaines conditions.

- **Intoxication environnementale**

Due à la pollution atmosphérique et hydrique ou pollution de sol.

- **Intoxication professionnelle**

Intoxications dans le milieu de travail (industrie, laboratoire), exemples de toxiques responsables : les métaux tels que le plomb, le mercure, les solvants tels que le chloroforme.

Chapitre II : Toxicocinétique

Introduction

L'intensité des effets toxiques exercés par des xénobiotiques 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 xénobiotiques 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 (figure 01).

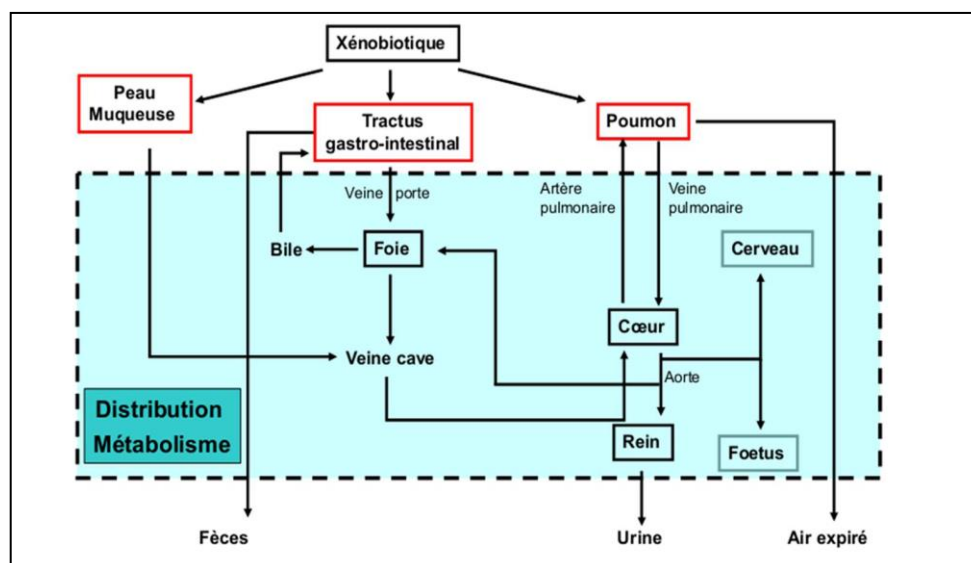


Figure 01 : Schéma général de la toxicocinétique (Reichl, 2010).

1. Modes de pénétration des substances toxiques (Absorption)

Les xénobiotiques se trouvent dans notre environnement sous différents états physiques qui conditionnent leur contact avec l'organisme. Nous pouvons globalement envisager trois grandes voies d'absorption (figure 2) :

- ✓ La voie digestive, pour toute substance ingérée ;
- ✓ La voie respiratoire pour les substances gazeuses, mais aussi pour les particules en suspension ou les aérosols, qui contaminent l'environnement et les milieux de travail ;
- ✓ La voie percutanée pour les substances capables de traverser la peau.

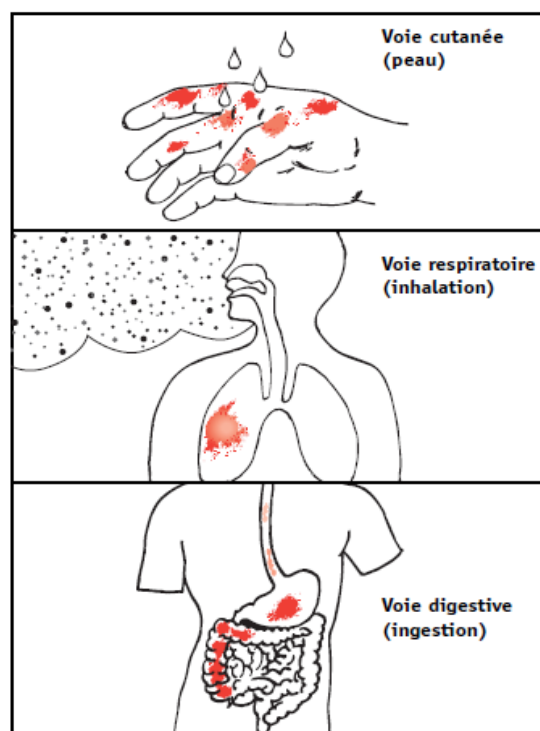


Figure 02 : Les voies d'absorption usuelles (CSST, 2004).

1.1. Voie orale (ingestion)

L'ingestion est la principale voie d'exposition de la population générale pour la majorité de toxiques. Aussi, elle est la principale voie d'exposition dans les cas d'intoxication aiguë (enfants). 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). Il est annoté que l'absorption digestive est influencée par plusieurs facteurs :

- a. Motricité du tube digestif
- b. Liposolubilité de la substance
- c. Taille des particules (poudre)
- d. pH du tractus
- e. Transformations dans le tube digestif
- f. Interactions avec le contenu du tube digestif (adsorption)

1.2. Voie respiratoire ou pulmonaire (Inhalation)

L'appareil respiratoire est la porte d'entrée privilégiée des xénobiotiques 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). C'est la principale voie d'exposition en milieu professionnel. Le poumon est l'organe le plus touché par les substances toxiques (fumée de cigarettes, polluants de l'air, toxiques industriels, solvants, allergènes,..etc). De nombreux facteurs sont à considérer dans l'absorption d'un produit par les poumons :

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

1.3. Voie cutanée

La peau est une barrière imperméable qui recouvre toute la surface du corps et qui le protège. Cette enveloppe protectrice fait obstacle à la pénétration de nombreux contaminants. Toutefois, cette barrière n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base des poils et les pores. C'est un passage important, puisque plusieurs toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme en traversant la peau à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs (ex. : certains solvants employés pour nettoyer des pièces mécaniques ou encore des diluants ou des décapants qui sont utilisés sans protection). Les risques sont surtout importants en milieu professionnel et l'absorption

survenant surtout au niveau des mains, des avant-bras ou de la face. Cette voie d'absorption est importante pour les substances organiques et souvent mineur pour les toxiques inorganiques (ex : métaux).

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

1.4. Autres voies de passage

1.4.1. Muqueuse olfactive

Située au sommet des fosses nasales, la muqueuse olfactive, composée de cellules nerveuses, est une voie de pénétration de particules de taille nanométrique ($< 0,1 \mu\text{m}$) qui migrent dans le cerveau (bulbe olfactif) à partir de la muqueuse olfactive le long du nerf olfactif.

1.4.2. Passage placentaire

Pendant la grossesse, les toxiques ont la possibilité d'atteindre l'embryon. Le passage à travers le placenta est bidirectionnel, les toxiques présents dans le compartiment fœtal peuvent rejoindre le compartiment maternel.

1.4.3. Voies parentérales

Les injections intrapéritonéales, intraveineuses, intramusculaires, intra-osseuse, sous cutanées et intrarachidiennes sont souvent utilisés dans les études toxicologiques (études expérimentales) et dans les traitements thérapeutiques. Les intoxications peuvent être dues à des injections accidentelles d'un médicament et les piqûres d'aiguilles en milieu hospitalier.

2. Mécanismes de passage des toxiques à travers les membranes cellulaires

Pour qu'une molécule chimique soit absorbée, distribuée, biotransformée et finalement excrétée, elle doit traverser des membranes cellulaires (épithélium gastro-intestinal, tubules rénaux, parenchyme hépatique, peau, placenta, structures membranaires intracellulaires, etc.). Il existe cinq mécanismes de passage d'un toxique à travers la membrane biologique.

2.1. Diffusion passive (simple)

C'est le passage des molécules au travers d'une membrane séparant des solutions de concentrations différentes (les molécules glissent le long d'un gradient de concentrations).

Seuls les toxiques lipophiles sous forme non ionisée traversent la bicouche lipidique, ce mécanisme est influencé par le pH dans la mesure où il intervient comme facteur d'équilibre qui, lorsqu'il est modifié, déplace l'équilibre entre les deux formes : ionisée non ionisée du toxique. La diffusion passive se fait dans le sens du gradient de concentration, elle ne consomme pas d'énergie, et n'implique pas des transporteurs membranaires non saturables. Cependant, les petites molécules hydrosolubles passent à travers les canaux aqueux. Selon la loi de Fick, la vitesse de diffusion est calculée comme suit :

$$V = \frac{DSK (C_{\text{ext}} - C_{\text{int}})}{E}$$

$(C_{\text{ext}} - C_{\text{int}})$: gradient de concentration

D : coefficient de diffusion dy xénobiotique (taille et ionisation)

S : surface de la membrane

K : coefficient de partage du xénobiotique (lipophilie)

E : épaisseur de la membrane

2.2. Diffusion facilitée

Le passage d'une substance peut être facilité par l'existence de transporteurs membranaires. La diffusion facilitée est comparable à un processus enzymatique dans la mesure où elle est sous la dépendance d'une protéine fortement sélective et saturable. Ce mécanisme ne nécessite pas le mouvement des molécules contre un gradient de concentration, n'est de dépense d'énergie supplémentaire. Ainsi il n'est pas bloqué par les inhibiteurs métaboliques. Ce mécanisme peut être saturé aux concentrations élevées du corps chimique (cinétique de Michaelis).

2.3. Transport actif

Certaines substances sont activement transportées à travers les membranes cellulaires. Ce transport s'effectue par l'intermédiaire de transporteurs membranaires. Le transport actif

s'apparente à la diffusion facilitée, mais il peut se produire contre un gradient de concentration. Il requiert un apport d'énergie et peut être bloqué par des substances structurellement voisines ou des inhibiteurs métaboliques (ex : le dinitrophénol bloque la production d'ATP). Ce processus nécessite l'oxygène moléculaire et est sensible à des modifications de température. La plupart des polluants environnementaux ne sont pas transportés de manière active.

2.4. Filtration

C'est le transport de liquide au travers d'un filtre biologique (ex : filtre rénal) généré par des différences de pression hydrostatique. La filtration se fait dans le sens du gradient de pression à travers des pores. Elle ne consomme pas d'énergie, et ne nécessite pas de transporteurs membranaires.

L'eau traverse les pores endothéliaux sous l'influence de la pression hydrostatique ou osmotique. Tout soluté de faible poids moléculaire sera filtré en même temps que l'eau. Une partie de la filtration se fait au niveau du lit capillaire dans tous les tissus ; elle est particulièrement importante pour la formation de l'urine primaire dans les glomérules rénaux.

2.5. Endocytose

Il s'agit d'un processus par lequel des cellules spécialisées comme les macrophages absorbent des particules en vue de les dégrader. Ce processus de transport est important, par exemple pour l'élimination de particules au niveau des alvéoles pulmonaires. Les particules peuvent être absorbées par phagocytose (particules solides) ou pinocytose (particules liquides).

3. Processus de transport et de répartition des toxiques (Distribution)

Quelle que soit la voie d'absorption, les toxiques atteignent le sang, la lymphe ou les autres fluides corporels. Le sang représente le véhicule principal assurant le transport des toxiques et de leurs métabolites. Après avoir atteint la circulation sanguine, le xénobiotique peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce que nous appelons la distribution. C'est le processus de répartition du toxique dans l'organisme, depuis son passage à la circulation générale jusqu'à sa diffusion dans les tissus. La distribution comprend : le transport sanguin (phase plasmatique) et la diffusion tissulaire (phase tissulaire) :

- **Transport sanguin**

Il se fait soit par fixation aux protéines plasmatiques par des liaisons réversibles, exemple les anti-vitamines K (AVK) (anticoagulants oraux) en tant qu'acides faibles sur l'albumine, soit par fixation au niveau des éléments figurés.

- **Diffusion tissulaire**

Processus par lequel le toxique se répartit dans l'ensemble des tissus et des organes. Le toxique peut s'affronter à des barrières biologiques à savoir hématoencéphalique et hématoplacentaire.

En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. La distribution dans le corps est fortement influencée par la liaison du xénobiotique à des transporteurs plasmatiques (des protéines peu spécifiques comme l'albumine par exemple, mais il en existe de beaucoup plus spécifiques) qui modifie la biodisponibilité. Les formes libre et liée sont à tout moment en équilibre et seule la première peut interagir avec les membranes cellulaires. La liaison à des transporteurs est un facteur qui détermine la demi-vie et le seuil de toxicité du xénobiotique. Trois éléments revêtent une importance capitale dans la distribution intracellulaire des toxiques : l'eau, les lipides et les protéines, et en particulier leur teneur dans les cellules des divers tissus et organes. Les toxiques hydrophiles sont distribués plus rapidement dans les fluides et les cellules riches en eau, alors que la distribution des toxiques lipophiles est plus rapide vers les cellules à contenu lipidique élevé (tissus gras). 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 xénobiotiques.

L'affinité des xénobiotiques 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.

L'organisme possède des barrières empêchant la pénétration de certains groupes de toxiques, surtout hydrophiles, dans des organes et des tissus :

- La barrière hémato-encéphalique (barrière cérébro-spinale), qui restreint la pénétration de molécules de poids moléculaire élevé et celle de toxiques hydrophiles dans le cerveau et le système nerveux central, cette barrière est constituée d'une couche de cellules endothéliales étroitement soudées que les toxiques lipophiles sont les seuls à pouvoir traverser.
- La barrière placentaire, qui a un effet comparable sur la pénétration des toxiques du sang maternel vers le fœtus.
- La barrière histo-hématologique dans les parois des capillaires, perméable aux molécules de petite taille et de taille intermédiaire ainsi qu'à certaines grosses molécules et aux ions.

4. Processus de la biotransformation (Métabolisme)

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer.

L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation). La biotransformation désigne l'ensemble des réactions qui résultent en des modifications, par l'intermédiaire d'enzymes, de la structure chimique d'un xénobiotique. Ces réactions ont pour effet de rendre les xénobiotiques, 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 xénobiotiques, 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 xénobiotique (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).

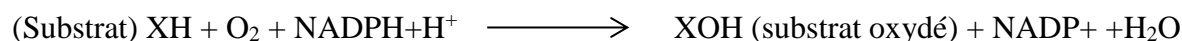
Le métabolisme des xénobiotiques se décompose en trois phases qui aboutissent au final à l'élimination des substances étrangères :

- ✓ Les réactions de la phase I : Réactions d'oxydoréduction et d'hydrolyse.
- ✓ Les réactions de la phase II : conjugaison avec un ligand comme les sulfates, l'acide glucuronique, l'acétate ou le glutathion.
- ✓ Après fonctionnalisation, les transporteurs de la phase III (P-glycoprotéine ou Pgp, multidrug resistance associated proteins ou MRP) transportent au travers des membranes les xénobiotiques conjugués en vue de leur élimination de la cellule.

4.1. Réactions de la Phase I : CYP450

Deux éléments indispensables dans la phase I : NADPH, cyp450 réductase. Les cyp 450 sont appelées mono-oxygénases, car elles incorporent un atome d'oxygène à partir d'oxygène moléculaire. Elles transforment une grande variété de composés chimiques.

CYP ou P450



4.2. Phase II : Réactions de conjugaison

Le processus de conjugaison consiste à établir un lien entre un groupement fonctionnel d'un principe actif ou d'un métabolite généré dans la phase I et une molécule polaire endogène telle que l'acide glucuronique, les ions sulfate, acétate, le groupement méthyle et le glutathion. Ces réactions sont catalysées par les transférases. Les composés formés sont très souvent inactifs, hautement polaires et très hydrosolubles. Ils sont donc rapidement excrétés par le rein dans les urines et par la bile dans les fèces. Les différents enzymes de la phase II sont : UDP glucosyl transférases, Sulfotransférases, Glutathion S transférases, N-acétyl transférases.

4.3. Phase III

Après réactions de la phase II, le métabolite conjugué est transporté au travers des membranes, grâce à des protéines de transport (Pgp, MRP) pour son élimination de la cellule.

5. Elimination des toxiques

L'élimination est la phase qui assure la disparition d'une substance de l'organisme soit parce qu'elle est excrétée, soit parce qu'elle est transformée en d'autres produits qui ne sont plus décelables. L'excrétion peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait).

- **L'élimination rénale (ou urinaire)**

La filtration glomérulaire est basée sur le diamètre des pores des capillaires du glomérule. En revanche certains composés relativement liposolubles et présentant un caractère acide, non ionisés sont réabsorbés après filtration. Certains xénobiotiques sont excrétés dans les urines par diffusion passive à travers les tubules. Cette excrétion dépend du débit urinaire c'est pour cela qu'il est nécessaire d'utiliser des diurétiques pour le traitement.

- **L'élimination digestive (ou gastro-intestinale)**

Certains xénobiotiques sont éliminés de façon importante dans les fèces. Cette excrétion permet l'élimination des molécules non résorbées dans le tube digestif ainsi que celles qui sont excrétées par la salive telles que : les alcaloïdes, les amphétamines et le mercure, par le suc gastrique telles que les molécules basique (nicotine) ainsi que par la bile qui est la voie d'élimination des dérivés conjugués et des substances de poids moléculaire élevé (au-delà de 400 daltons).

- **L'élimination pulmonaire**

Elle permet l'élimination des toxiques gazeux ou volatils tels les hydrocarbures volatils (halogène), les cyanures, les oxydes du carbone...etc. Les composés très liposolubles stockés dans le tissu adipeux, peuvent être excrétés pendant de longues périodes après l'exposition, exemple : l'halothane ou le méthoxyflurane, que l'on retrouve dans l'air expiré plusieurs semaines après une anesthésie.

- **Autres voies d'élimination**

- L'élimination par la sueur, qui se fait par diffusion passive.

- La voie mammaire, qui permet l'élimination de substances liposolubles telles que les insecticides organophosphorés et les carbamates, les pyréthriinoïdes, ou les métaux lourds.
- Les phanères (cheveux, poils, ongles), qui concerne des xénobiotiques minéraux (arsenic, plomb, etc.) ou organiques. Certaines substances comme le tabac, le cannabis, l'héroïne ou certaines formes de cocaïne, peuvent se déposer passivement à la surface du cheveu.

Chapitre III : Toxicodynamique

Introduction

Tous les effets toxiques découlent de l'interaction entre un xénobiotique (produit d'origine ou métabolite) et un constituant de l'organisme (membrane biologique, enzyme, ADN). L'analyse toxicodynamique s'intéresse spécifiquement à décrire et à comprendre la relation qui existe entre la dose d'un xénobiotique et la réponse toxique. Elle vise également à expliquer les mécanismes d'action impliqués dans la production des effets toxiques qui se manifestent dans diverses cibles biologiques (récepteur, cellule, organisme, population). En termes simples, l'analyse toxicodynamique concerne les phénomènes à l'origine de la production des effets (toxicité) exercés par les xénobiotiques sur l'organisme.

1. Mécanisme d'action des toxiques

Bien que l'étymologie du mot toxicodynamique puisse nous amener à penser qu'il s'agit du flux dynamique d'un toxique à travers un organisme biologique, la toxicodynamique concerne plutôt les mécanismes d'action d'un toxique. Elle explique pourquoi et surtout comment un toxique est néfaste, en excluant les aspects toxicocinétiques que nous avons vus précédemment.

Les mécanismes d'action des toxiques peuvent être regroupés en sept grands types :

- ✓ Inhibition d'une enzyme ou d'une fonction biochimique ;
- ✓ Compétition entre un toxique et un métabolite normal ;
- ✓ Effet narcotique général ;
- ✓ Mimétisme biochimique et mécanismes connexes ;
- ✓ Mort cellulaire programmée par apoptose ;
- ✓ Stimulation biochimique et mécanismes connexes ;
- ✓ Action génotoxique.

1.1. Inhibition

On parle d'effet inhibiteur lorsque le toxique devient néfaste en inhibant une ou plusieurs enzymes dont il bloque souvent le site actif ou en inhibant une fonction biochimique. Ce mécanisme est fréquent et varié. Les inhibitions causées par le plomb, le cyanure et méthylmercure illustrent ce phénomène.

Exemple : Inhibition par le plomb

Le plomb (Pb) inhibe trois enzymes dans la synthèse du « groupement central hème » de l'hémoglobine des globules rouges sanguins, lesquels ont alors une couleur affaiblie, un format réduit, ce qui entraîne une anémie. Le schéma suivant (figure 03) illustre ce mécanisme :

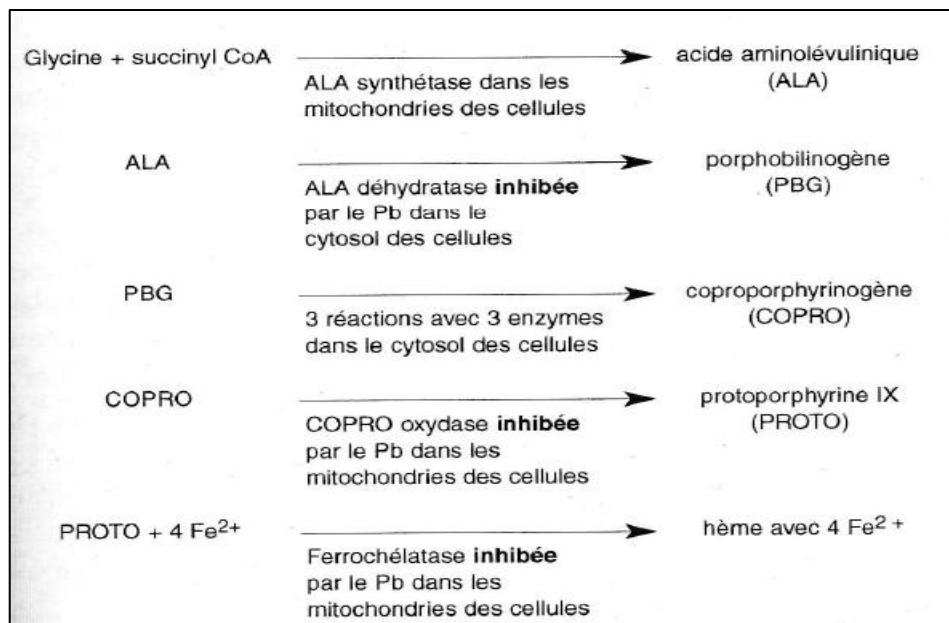


Figure 03 : Inhibition par le plomb (Reichl, 2010).

1.2. Compétition

Les toxiques peuvent aussi agir en compétition avec des métabolites endogènes.

Exemple : le monoxyde de carbone (CO) se lie à l'hémoglobine (Hb) au détriment de l'oxygène (O₂) dans le sang, provoquant ainsi rapidement l'asphyxie :



1.3. Effet narcotique général

Une narcose est un déclin physiologique général causé par un toxique organique. Ce déclin se manifeste d'abord par des effets sublétaux souvent réversibles et évolue ensuite vers la mort. Les substances narcotiques sont nombreuses et diverses. Parmi celles-ci, citons les hydrocarbures, les alcools, les phénols, les aldéhydes, les esters, les carbamates...etc.

1.4. Mimétisme biochimique et mécanismes connexes

Certains toxiques peuvent imiter ou « mimer » des hormones et/ou des métabolites normaux et prendre leur place dans leurs récepteurs cellulaires et/ou leurs cheminements métaboliques.

Exemple : Les perturbateurs endocriniens

Des perturbateurs endocriniens miment des hormones œstrogènes femelles telles que l'œstradiol 17 B. Ces perturbateurs se lient à des récepteurs spécifiques dans les ovaires et autres organes et tissus, et y déclenchent plusieurs phénomènes qui caractérisent la physiologie et la morphologie des femelles.

1.5. Apoptose

Ce mécanisme d'action toxique, l'apoptose, est une décomposition cellulaire générale qui survient à la suite d'une augmentation anormalement rapide et importante de la concentration des ions Ca^{2+} dans le cytosol intracellulaire. Cette augmentation entraîne une mort cellulaire qui franchit les étapes suivantes :

- Activation des endonucléases de digestion de l'ADN, fragmentation subséquente de ce dernier et de la chromatine environnementale, puis brisure ultérieure du noyau.
- Activation des enzymes du catabolisme des protéines, entre autres des caspases qui digèrent des protéines possédant des cystéines avec radical SH telles que des microtubules de l'endosquelette intracellulaire.
- Activation des phospholipases qui dégradent des phospholipides dans les membranes cellulaires et dans les membranes des mitochondries et des canaux du réticulum endoplasmique ; ces membranes perdent leur intégrité et les organites intracellulaires sont détériorés.
- Fragmentation de la cellule en « corps apoptiques » qui contiennent des morceaux de noyau et des organites intracellulaires altérés.
- Phagocytose des corps apoptiques par des globules blancs, macrophages ou autres cellules phagocytaires.

1.6. Stimulation biochimique et mécanismes connexes

Plusieurs toxiques exercent leurs effets néfastes en stimulant certaines fonctions ou réactions métaboliques. Illustrons cette stimulation par trois cas types : les porphyries, les allergies et la formation d'un excès de radicaux libres.

Exemple : Formation d'un excès de radicaux libre ou stress oxydatif

Certains toxiques stimulent une formation excessive de radicaux libres, ce qui crée un stress oxydatif. Les principaux radicaux libres qui font partie du métabolisme normal sont :

l'ion oxyde, l'ion hydroxyle et l'ion peroxyde. Les peroxysomes renferment non seulement du H₂O₂, mais aussi des enzymes catalases et superoxyde-dismutases associées au H₂O₂, ainsi que diverses oxydases et déshydrogénases pour l'oxydation des acides gras à longue chaîne, pour le catabolisme des acides aminés et des purines pour la synthèse du cholestérol.

1.7. Action génotoxique

Comme le mot l'indique, la génotoxicité affecte les gènes de l'acide desoxyribonucléique du génome, communément appelé ADN. Plusieurs mécanismes différents peuvent intervenir et occasionner des manifestations variées ; ils sont souvent regroupés en trois types : la mutagénicité, l'endommagement de l'ADN et la clastérogénicité; ces mécanismes induisent parfois une tératogénicité pendant la vie embryonnaire ou une cancérogénicité durant la vie postembryonnaire.

2. Effets toxiques

2.1. Définition

Les effets toxiques varient considérablement par leur nature, l'organe cible et le mécanisme d'action. Une meilleure connaissance de ces caractéristiques peut améliorer l'évaluation des risques potentiels pour la santé et faciliter le développement de mesures rationnelles sur le plan préventif et thérapeutique. Tous les effets toxiques sont la résultante d'interaction biochimiques entre la molécule toxique (et/ou ses métabolites) et des structures de l'organisme.

2.2. Diversité des effets toxiques

La diversité des effets toxiques varie en fonction de plusieurs critères :

a. Effets directs : le toxique produit ses effets néfastes sans aucune biotransformation, sa nature chimique est responsable de sa toxicité, tel les acides forts et bases fortes, les oxydants (ingestion d'eau de javel, CO, etc.) ;

b. Effets indirects : le toxique n'est pas toxique tel qu'il est, mais nécessite une biotransformation pour révéler sa toxicité (le paracétamol) ;

c. Effet local : c'est lorsqu'un xénobiotique provoque une atteinte immédiate au point de contact avec l'organisme (peau, tube digestif, voie respiratoire). Il est responsable d'une destruction généralisée de cellules vivantes ;

d. Effet systémique : résulte de l'action du toxique après que celui-ci ait été absorbé et distribué dans d'autres parties du corps (liée à la circulation sanguine) ;

e. Effets réversibles : sont ceux qui disparaissent après suppression de l'exposition à la molécule toxique ;

f. Effets irréversibles : sont ceux qui persistent ou même progressent lorsque l'exposition a cessé ;

g. Effets immédiats : sont ceux qui se développent rapidement après une exposition unique ;

h. Effets retardés : sont ceux qui apparaissent en retard (effets cancérogènes) ;

i. Effets fonctionnels, morphologiques et biochimiques : les effets causés par un toxique peuvent se traduire en changements fonctionnels ou morphologiques (lésionnels). Les premiers, touchent l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (exp. Une 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 (exp. 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 (exp. L'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

j. Effets allergiques et effets idiosyncrasiques : les réactions d'allergie, d'hypersensibilité ou de sensibilité, proviennent souvent d'une sensibilisation préalable à la molécule ou à une molécule apparentée. Une réaction idiosyncrasique, correspond à une sensibilité anormale, d'origine génétique à une molécule toxique.

3. Description des effets toxiques par les organes cibles

3.1. L'hépatotoxicité

C'est une atteinte du foie. Le foie est un organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. Il joue aussi un rôle très important dans la transformation des substances circulant dans le sang, dont les substances toxiques qui y sont véhiculées et qui dans plusieurs cas peuvent y être neutralisées. C'est une cible pour de nombreux toxiques à

cause de son important débit sanguin et de sa situation par rapport à la circulation sanguine.

3.2. La néphrotoxicité

C'est un effet toxique sur le rein. Le rein est l'organe d'élimination responsable de la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle dans la régulation de l'équilibre des liquides du corps et contribue à débarrasser le sang de ses impuretés, et notamment de certains toxiques. L'insuffisance rénale peut se définir par une altération de la fonction émonctoaire du rein empêchant l'équilibre interne de l'organisme, soit par diminution du débit sanguin rénal, soit par atteinte du tissu rénal avec troubles de la filtration, soit encore par anomalie à l'excrétion de l'urine formée.

3.3. La neurotoxicité

C'est un effet toxique sur le système nerveux. Le système nerveux est un ensemble de cellules spécialisées ou non dont l'unité fondamentale est le neurone. Les neurones assurent le transfert de l'influx nerveux d'une partie du corps à une autre afin d'assurer le fonctionnement interne de l'organisme et ses relations avec le milieu extérieur. Le système nerveux est formé de deux ensembles, le système nerveux central (S.N.C.) et le système nerveux périphérique (S.N.P.). Le système nerveux central comprend l'encéphale, lequel est constitué des organes situés dans la boîte crânienne (cerveau, cervelet et tronc cérébral) et de la moelle épinière. Le système nerveux périphérique est quant à lui constitué par les nerfs et leurs renflements (ganglions nerveux).

Il existe diverses catégories d'effets neurotoxiques. Donnons comme exemples :

- La dépression du système nerveux central, dont les symptômes sont des maux de tête, des nausées, des vomissements, des étourdissements, etc. qui se manifestent à la suite d'une exposition à des solvants tels que le toluène et le xylène ;
- La neuropathie périphérique (affection du système nerveux périphérique) qui peut être produite par des solvants tels que le n-hexane ;
- Le tétanos, qui consiste en des contractures musculaires et qui est causé par une toxine biologique produite par le *Clostridium tetani*. Cette dernière peut pénétrer dans l'organisme à la suite d'une lésion de la peau ou des muqueuses (ex. : blessure avec un clou) ou à l'occasion de travaux agricoles ;

- La paralysie musculaire causée par une toxine biologique produite par le *Clostridium botulinum* et qui peut résulter de l'ingestion de certains aliments avariés ou de la contamination d'une plaie faite au moment de la manipulation d'un objet contaminé.

3.4. La dermatotoxicité

On regroupe sous ce terme l'ensemble des effets toxiques des substances sur la peau (dermatose, sensibilisation cutanée). On utilise généralement l'expression dermatoses professionnelles pour les affections de la peau pour lesquelles un lien a été établi entre la cause et le milieu de travail. Ce sont :

- Les dermatoses qui proviennent exclusivement du milieu de travail, à l'occasion d'un contact cutané avec des produits, irritants et corrosifs, ou qui sont consécutives à une intoxication systémique.
- Les dermatoses aggravées par le milieu de travail, comme celles qui peuvent être aggravées par un travail en milieu humide.

3.5. La toxicité de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est constitué des voies aériennes supérieures (nez, pharynx ou gorge), de la trachée, des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires. L'humain est exposé par inhalation à divers agents qui existent sous plusieurs formes (gaz, vapeur, gouttelettes, fines particules) et en diverses tailles. Les toxiques présents dans l'air inspiré sont absorbés dans l'organisme par les voies respiratoires pour ensuite se distribuer dans d'autres tissus et y exercer un effet systémique (dépression du système nerveux central causée, par exemple, par l'inhalation de fortes doses de toluène ou d'essence). Outre les effets de certains gaz et de certaines vapeurs, signalons également la pneumoconiose, maladie pulmonaire causée par l'inhalation prolongée de poussières, la silicose, causée par l'inhalation de silice cristalline (maladie qui apparaît généralement après plus de 20 ans d'exposition), l'emphysème et le cancer du poumon, causés par la fumée de cigarette, et l'asthme, induit par des spores de moisissures (ex. : *aspergillus*) ainsi que par certains enzymes contenus dans des détergents (ex. : les subtilisines).

3.6. La toxicité cardiovasculaire

Ce sont les effets sur le cœur et les vaisseaux sanguins. L'exposition aiguë à des doses élevées de certains fréons, comme le fréon 113, peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, tels qu'un ralentissement des battements du cœur (bradycardie).

Chapitre IV : Méthodes d'étude de la toxicité

Introduction

Pendant longtemps, l'étude toxicologique visait essentiellement à reconnaître et à décrire les effets néfastes pouvant découler d'expositions aux xénobiotiques. Plus tard, la disponibilité de techniques et d'instrument de mesure a permis, par le biais d'études mécanistes, de mieux comprendre comment les xénobiotiques exercent leur action toxique. Aujourd'hui, la dimension prédictive de la toxicologie s'impose de plus en plus et vise entre autres à établir l'innocuité des substances et à définir des niveaux d'exposition sécuritaires et acceptables pour la population. Une part importante des connaissances sur la toxicité des xénobiotiques provient des études au cours desquelles des animaux d'espèces variées reçoivent plusieurs doses d'un même xénobiotique, selon des conditions d'exposition et des durées qui peuvent être très variables. Ces études ont pour objectif de renseigner sur la nature des effets toxiques et sur la relation quantitative entre les niveaux d'exposition et les effets mesurés (physiologiques, morphologiques...etc).

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études qualitatives (non mesurables) ou quantitatives (mesurables) adéquates. On peut classer ces études dans quatre catégories :

- ✓ Les études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus.
- ✓ Les études expérimentales *in vivo*, qui utilisent des animaux (lapin, rat, souris, etc.).
- ✓ Les études *in vitro*, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules et sont surtout utilisés pour la détection d'effets mutagènes.
- ✓ Les études théoriques par modélisation (structure-activité, etc.) (figure 04).

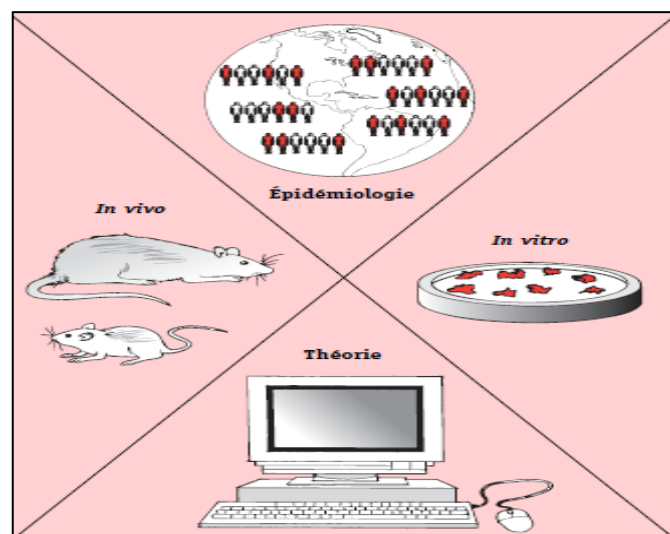


Figure 04 : Les différents types d'études de la toxicité (CSST, 2004).

1. La mise en quarantaine

Lors de la commande des souris, l'analyste devrait préciser l'espèce, la souche, le sexe, l'âge, le poids, le type de cage, le nombre des animaux et la date de livraison. La réception des souris devrait se faire durant l'horaire de travail normal.

Dès leur arrivée, les animaux devraient être examinés par un inspecteur vétérinaire ou son représentant officiel et tenus en quarantaine pendant au moins une semaine, ou plus selon les indications de l'inspecteur, dans les mêmes conditions environnementales et nutritionnelles qui seront appliquées durant l'étude. La quarantaine s'effectuera dans un local distinct de l'animalerie. Les animaux nés au laboratoire ne nécessitent pas de quarantaine. A la fin de la quarantaine, l'inspecteur devrait remettre les animaux au chercheur, avec un certificat sanitaire vétérinaire.

2. Le choix de l'animal d'expérience

La toxicité peut être abordée sur le plan expérimental soit dans des modèles cellulaires *in vitro*, soit *in vivo* en utilisant différentes espèces animales. Les indications ne sont pas les mêmes et les informations obtenues non plus. Sur le plan réglementaire, les études animales sont obligatoires. Selon la toxicité étudiée, une ou deux espèces devront être utilisées, presque toujours des rongeurs (souris, rat). Cependant, il faut garder en tête que les variations entre espèces peuvent être considérables.

Les DL50 présentent une différence d'un facteur 1000 entre le cochon d'inde (espèce la plus sensible) et le hamster (espèce la plus résistante). La souris, espèce la plus couramment utilisée pour les tests *in vivo*, est 100 fois plus sensible à certains toxiques que le hamster. Pour cela, des modèles animaux différents peuvent être préconisés, selon le type de toxicité étudiée. Généralement, dans le cas de la toxicité aiguë, c'est le rat et la souris qui sont les deux espèces de rongeurs les plus employées et qui sont sélectionnées pour déterminer la DL50 pour des raisons de coût (prix de revient acceptable, besoins nutritifs réduits) et de commodité (petite taille, courte durée de gestation). Parfois, une espèce autre qu'un rongeur est utilisée lorsque les schémas métaboliques chez le rat et la souris sont différents de celui de l'homme.

Dans la toxicité chronique, les essais sont effectués sur des animaux présentant des paramètres toxicocinétiques aussi proches que possible de ceux chez l'homme. Les essais doivent porter sur deux espèces animales dont l'une n'appartient pas à l'ordre des rongeurs pour réduire autant que possible les erreurs d'extrapolation. Plusieurs espèces animales

sont utilisées, mais le rat et le chien restent les deux animaux de choix suivis des primates. Les souris sont moins utilisées. L'extrapolation des résultats expérimentaux à l'homme n'est pas toujours immédiate. Plusieurs particularités physiologiques, propres à une espèce peuvent influencer les conclusions d'un modèle expérimental.

3. Le choix des doses

3.1. La toxicité aiguë

Elle permet l'évaluation qualitative et quantitative des phénomènes toxiques et leur évolution dans le temps suite à l'administration d'une dose unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament. Généralement on détermine la dose minimale mortelle (DMM) et la dose létale 50 (DL50).

a. Détermination de la dose minimale mortelle DMM

C'est la dose minimale de la substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente et continue. La quantité injectée au moment de l'arrêt cardiaque est la DMM. Cette dose permet de choisir les doses à utiliser pour déterminer la DL50.

b. Détermination de la dose létale 50

✓ Définition

La DL50 est une estimation statistique d'une dose unique capable de tuer la moitié des animaux mis en expérience dans une même espèce animale. La détermination de DL50 est nécessaire dans le cadre légal, elle permet la classification des produits chimiques selon leurs toxicités (tableau 03).

Tableau 03 : Classification des produits chimiques selon leurs toxicités (Hodge et Sterner 1949).

Classes de toxicité : Échelle de Hodge et Sterner	
DL50 orale (rat)	Indice de toxicité
Jusqu'à 1 mg/kg	1 = extrêmement toxique
De 1 à 50 mg/kg	2 = hautement toxique
De 50 à 500 mg/kg	3 = modérément toxique
De 500 à 5 000 mg/kg	4 = légèrement toxique
De 5 000 à 15 000 mg/kg	5 = presque pas toxique
Plus de 15 000 mg/kg	6 = relativement inoffensif

✓ Protocole expérimental

Comme il est impossible d'obtenir immédiatement 50 % de morts à partir d'un seul groupe, la méthode consiste à expérimenter sur 6 lots de 10 animaux auxquels sont administrés des doses croissantes de la substance pour que le pourcentage de mortalité varie entre 0 et 100 %.

L'essai peut être effectué sur des mammifères. Habituellement, ce sont les rongeurs (rat ou souris) qui permettent l'extrapolation à l'homme. Une gamme de 6 doses ou plus est sélectionnée. Le rapport entre deux doses successives doit être compris entre 1.2 et 1.5. La durée d'observation est de 14 jours.

✓ Examens

On doit noter l'heure de la mort, le nombre de morts ainsi que les symptômes observés. Une autopsie est obligatoire pour tous les animaux morts au cours de l'essai.

✓ Calcul de la DL50 :

❖ Méthode de Trévan (1927) (méthode graphique)

Le protocole opératoire consiste en l'administration de doses croissantes du produit à examiner à tous les animaux du lot, ensuite, le pourcentage de mortalité est noté. Le pourcentage est ainsi représenté graphiquement en fonction de la dose administrée, une courbe en sigmoïde est ainsi obtenue : c'est la courbe de Trévan. La détermination de la DL50 se fait graphiquement par extrapolation (figure 05).

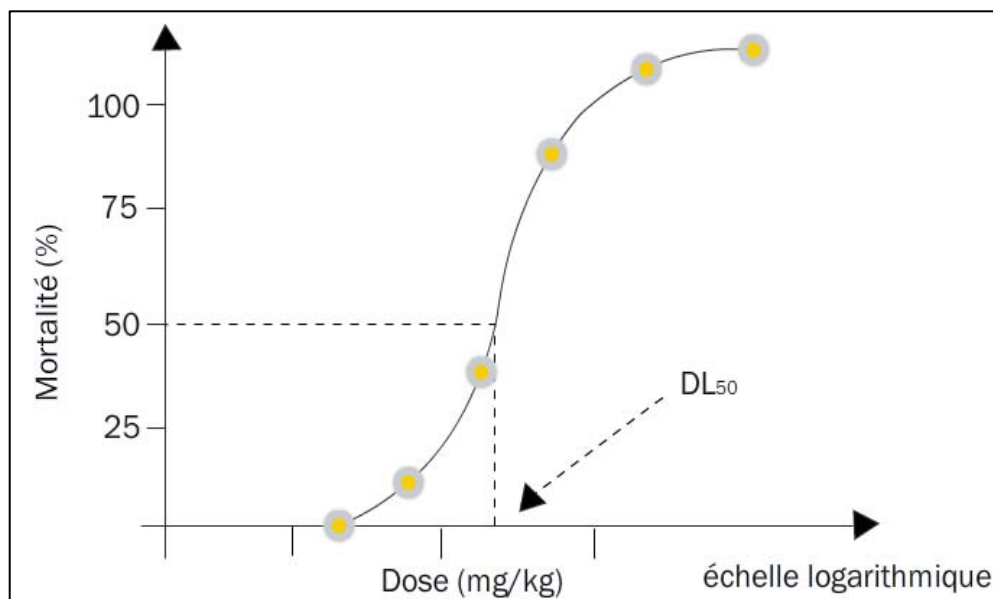


Figure 05 : La courbe de Trévan (Trevan, 1927).

❖ Méthode de Karber et de Behrens (1935) (méthode mathématique)

Il s'agit d'une méthode d'approximation par calcul rapproché, la DL₅₀ est donnée comme suit : $DL_{50} = DL_{100} - (\sum AB/N)$

A : la différence entre 2 doses successives.

B : la moyenne de mort entre 2 doses successives.

N : le nombre moyen d'animaux par lot.

❖ Méthode de Miller et Tainter (1944) (méthode graphique)

La méthode consiste à porter sur un papier log-probits, les pourcentages (%) de mortalité (en Probits) en fonction du Log (dose).

❖ Méthode de Litchfield et Wilcoxon (1949) (méthode graphique)

La méthode de Litchfield et Wilcoxon permet, grâce à l'utilisation d'un test de signification statistique, appelé X² (ki deux) de Pearson, de tracer la droite de régression dose-mortalité d'une façon simple. La vérification de la droite est faite à l'aide d'une table de données (figure 06).

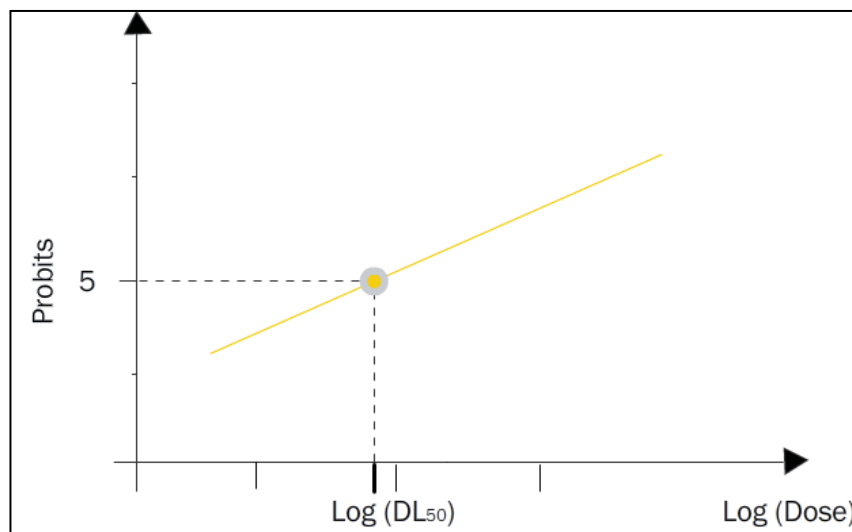


Figure 06 : La courbe de Litchfield et Wilcoxon (Litchfield et Wilcoxon, 1949).

3.2. Toxicité subaiguë

Dans ce type de toxicité, trois niveaux de doses sont utilisés

- ✓ **Dose forte** : elle doit faire apparaître des symptômes de toxicité, mais insuffisante pour tuer l'animal.
- ✓ **Dose faible** : sans effets toxique mais produit des effets pharmacodynamiques.
- ✓ **Dose intermédiaire** : moyenne géométrique des doses précédentes.

Les animaux d'expérience subissent des administrations journalières des différentes doses (Lots séparés). Cependant, la durée de l'expérience dépend du temps pendant lequel il sera donné à l'homme :

- 1 ou plusieurs administrations par jour pendant 2 semaines.
- Doses répétées jusqu'à 7 jours pendant 4 semaines.
- 30 jours à 3 mois.
- Plus de 30 jours à 6 mois.

3.3. Toxicité chronique

Elle permet de compléter les informations sur la toxicité du produit en déterminant les organes cibles (altérations fonctionnelles et anatomopathologiques), en mettant en évidence les effets réversibles et non réversibles et l'existence ou non d'effets cumulatifs ou retard. La durée d'administration peut aller de 2 ans à 7 ans ou plus.

Les données quantitatives des essais chroniques ont pour but de déterminer la dose sans effet observé ou NOEL « No Observed Effect Level ». C'est la dose la plus élevée pour laquelle aucun effet toxique significatif, clinique, biologique ou anatomopathologique n'est relevé par rapport aux lots témoins. Aussi, on peut déterminer 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 relevé par rapport au lot témoin.

4. Examens à effectuer

Après administration, les animaux sont mis en observation une période bien précise, selon le type de la toxicité étudiée. S'il y a apparition des signes de toxicité, la durée d'observation sera donc indéterminée. Les animaux sont observés avant l'essai et au cours des études. Sur le plan clinique, on apprécie les paramètres suivants : l'aspect, le comportement, le poids corporel, la consommation de nourriture et de boissons. Sur le plan biologique : selon l'impact du toxique sur l'organisme, on peut évaluer des paramètres biochimiques tels que l'inhibition des enzymes (action des esters organophosphorés sur l'acétylcholine estérase), la libération des enzymes tissulaires dans la circulation. On outre, l'heure de la mort et le nombre d'animaux morts doivent être notés ainsi que les symptômes observés, des examens macroscopiques doivent être faits sur tous les animaux morts et au moins sur les survivants (pour les animaux qui présentent des signes de

morbidité). L'autopsie, quant à elle, est en mesure de fournir des informations sur l'organe cible. Les examens à effectuer peuvent être résumés en :

- Observations générales quotidiennes du comportement,
- Contrôle de la croissance (évolution pondérale) et de la consommation alimentaire (eau et nourriture) qui sont des indices sensibles d'effets toxiques.
- Comptabilité du nombre de morts.
- Examens fonctionnels (Tests physiologiques) : Tels que les tests d'irritation pulmonaire par des EFP « épreuves fonctionnelles pulmonaires ». L'évaluation de la fonction rénale, l'électrocardiogramme ECG, et l'électroencéphalogramme EEG sont aussi faits.
- Analyses biologiques au début, milieu et fin de l'essai. : dans le sang telles que la formule de numération FNS, l'hémogramme, le taux d'urée, la créatinine, la bilirubine, le cholestérol, et dans les urines telles que les sucres, l'albumine, des sédiments, etc.
- Examens post mortem : tous les animaux morts doivent être autopsiés, même les survivants doivent être sacrifiés et examinés à la fin des études, les organes sont pesés, lorsque ces derniers présentent une anomalie.
- Examens anatomopathologiques
- Études spéciales : des essais de cancérogénicité, de la mutagénicité et de génotoxicité sont nécessaires dans des cas particuliers de toxicité chronique tels que le cancer.

Chapitre V : Méthodes d'évaluation de la toxicité

Introduction

L'apparition des effets toxiques d'une substance (médicament, colorant, additif) est évaluée par plusieurs tests à savoir : l'examen du comportement, l'examen de la croissance, les examens biochimiques, les épreuves fonctionnelles ; particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs (rein et foie et poumon) ; les examens histologiques des différents organes (foie, rein...) ainsi que les examens spécialisés tels que : la cancérogénécité, la mutagénécité...etc.

L'évaluation de la toxicité s'effectue *in vivo* sur l'animal entier (souris, rat, hamster, lapin, chien, oiseau, poisson, lombric...). Elle peut être évaluée aussi *ex vivo*, c'est-à-dire sur organe isolé (foie, muscle, cœur, intestin...). L'évaluation de la toxicité *in vitro* se fait sur cellules en culture, sur organites et constituants cellulaires (mitochondrie, lysosomes, microsomes, membranes...), ou aussi sur des macromolécules et molécules (ADN, protéines, enzymes...).

1. Tests de toxicité aigue

1.1. Test de Lorke

Ce test consiste à déterminer la toxicité aigüe avec seulement 09 animaux (au lieu de plusieurs dizaines) répartis en 03 lots. Selon la mortalité le test prévoit 10 niveaux de toxicité (10 étant le plus toxique).

1.2. Test de Deichmann

Il consiste à administrer une unité (ml, g ou mg) = D1 à deux souris :

- Si elles restent vivantes 24 heures après, on administre 1,5 fois D1 à deux autres souris.
- Si les souris meurent après le premier traitement, les doses sont diminuées de 2/3. Il est admis que les doses de 5 g/kg per os et 2 g/kg en IV la substance est reconnue comme non toxique.


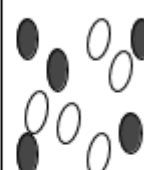
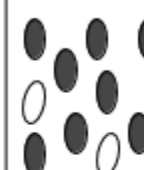
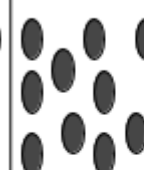
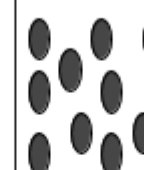





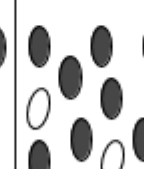

1.3. Test de toxicité aigüe

La DL50 est la dose qui donnée en une seule fois provoque dans un délai de 14 jours la mort de la moitié des animaux. Le test de toxicité aigüe est effectué en administrant à 1 lot d'animaux, 1 dose unique de la substance à tester et on recherche expérimentalement la dose qui tue 50 % de la population.

Plus la substance est toxique, moins il en faut pour provoquer la mort, plus la DL50 est faible. Elle s'exprime en mg/kg de poids de l'animal.

Exemple : le tableau 04 résume l'expérience de la recherche de la DL50 d'un insecticide (le lindane) réalisée sur le rat.

Tableau 04 : Expérience de la recherche de la DL50 du Lindane (Boyd et Chen, 1968).

	6 lots au moins de 10 individus (jeunes individus en excellente santé recevant une nourriture équilibrée)					
Espèce A						
Espèce B						
Dose en une fois	Lot témoin 0 mg	15 mg	18 mg	20 mg	23 mg	26 mg

Pour être significative, la mortalité dans au moins 3 lots doit être comprise entre 1 et 99 %.

Est-ce que c'est le cas ?

Oui, pour l'espèce B : résultats significatifs et donc exploitables.

Non, pour l'espèce A : résultats non significatifs et donc inexploitable.

Quelle dose a tué au bout de 14 jours la moitié des animaux ? C'est la dose : 18 mg.

Remarque : L'indice DL 50 sert fréquemment pour exprimer la toxicité aiguë ainsi que pour classer et comparer les toxiques. Il a cependant une valeur très limitée, car il ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions.

Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le moment de la journée...etc.

1.4. Test d'innocuité

Ce test est appelé aussi essai de toxicité anormale. Il est surtout utilisé pour tester les produits nouveaux en industrie pharmaceutiques, en cosmétologie...etc. Par définition, est

considéré comme essai de recherche de toxicité anormale. Tous essai ou ensemble d'essai permettant de relever par des méthodes biologiques, la présence d'une ou plusieurs anomalies de nature variée et à priori non connue, d'un produit, d'une matière première ou d'un médicament terminé par rapport au produit de référence correspondant, dont les normes de conformité accompagnées de tolérance, ont été établies lors des recherches préliminaires à l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

Le test consiste à administrer à des souris une dose unique de la substance par la voie appropriée. Durant la période d'observation, qui est de 72h, aucune anomalie ni mortalité ne doit être constatée. Pour la dose administrée, des essais préliminaires précis permettent la détermination de la dose optimale. Deux cas sont possibles :

- ✓ Les produits à DL50 connue : il n'est administré qu'une fraction de la dose correspondant à la DL50, en général la DL0 (ou DMT).
- ✓ Les produits sans DL50 : dans ce cas, la plus grande quantité de produit est administrée afin que le rapport dose souris/dose humain soit le plus grand possible.

1.5. Test des pyrogènes

Il est réalisé chez le lapin pour vérifier que les solutés injectables sont apyrogènes. L'effet recherché est l'augmentation de températures. L'administration est réalisée par injection dans la veine marginale de l'oreille d'une dose égale à 5 ml/kg. La mesure de température se fait : - Avant l'administration de la solution : prendre la moyenne de plusieurs mesures.

- Après l'administration : prendre les températures les plus élevées durant les 3 heures qui suivent.

1.6. Test au LAL (Lysat d'Améboocytes de Limules)

C'est un test réalisé *in vitro* en utilisant un réactif préparé à partir des améboocytes et qui réagissent avec les endotoxines : test d'agglutination et de gélification.

Il est réalisé en prenant 02 gouttes de la solution à tester et en lui rajoutant 02 gouttes du LAL. Le test est positif s'il y a une agglutination et négatif s'il n'y a pas d'agglutination.

1.7. Test de Toxicité cutanée

Il s'agit de l'application de la substance sur la peau rasée et l'observation ; entre 24 à 48 heures ; des variations : rougeur, ulcérations, inflammation, prurit...etc.

1.8. Test de Toxicité ophtalmique

Il s'agit de l'application d'une goutte dans le cul de sac d'un œil, l'autre servira de témoin. Compter le nombre de fermetures et d'ouverture de l'œil test/minute.

1.9. Test de toxicité aigüe *in vitro*

Il peut être effectué par l'évaluation des doses létales sur cellules en cultures (fibroblastes, cellules rénales, hépatiques) : CL50. Aussi, l'évaluation des concentrations sur organites subcellulaires par la mesure des niveaux d'inhibition de ces organites : Concentrations toxiques.

2. Test de toxicité subaiguë

Par définition, les expériences de toxicité par administrations répétées ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomopathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Le principe de ce test est l'administration à 1 lot d'animaux 1 dose journalière de la substance à tester pendant une durée qui correspond à 10 % de sa vie (soit 90 Jours chez un rat). Pendant cette durée : on étudie la croissance, la reproduction et le comportement des animaux. Au terme du traitement : on tue les animaux et on examine les tissus pour voir les lésions éventuelles. L'intérêt de ce test est l'obtention des informations sur les risques d'une exposition répétée (mais sur une durée courte) à telle substance toxique et sur les effets cumulatifs possibles.

3. Evaluation de la toxicité chronique

Le principe est d'administrer aux animaux des doses de substances connues pendant toute la vie voire sur leur descendance. On étudie pendant toute l'expérience la croissance, la reproduction, le comportement et la descendance. L'intérêt de cette évaluation est de mettre en évidence si la substance est tératogène (entraîne des malformations fœtales), mutagène (mutation des gènes) ou cancérogène (tumeurs).

Ce test permet la détermination de la dose sans effet (DES : dose sans effet) qui est définie par la quantité maximale d'une substance toxique qui peut être ingérée par un animal quotidiennement, pendant toute sa vie, sans provoquer de troubles physiologiques (en mg/Kg de poids corporel). Il permet aussi l'établissement de la DJA (dose journalière admissible) qui est calculée à partir de la DES : $DJA \text{ humaine} = DSE / 100$ (en mg/Kg de poids corporel) (figure 07).

NB : Un facteur x 10 = facteur spécifique : on suppose que l'espèce humaine est 10 fois plus sensible que l'espèce animale testée la plus sensible. Un facteur x 10 = facteur de sécurité individuel : dans un groupe humain, tous les individus n'ont pas la même

sensibilité ; certains peuvent être 10 fois plus sensibles que la moyenne (enfants, femmes enceintes, personnes âgées...etc.).

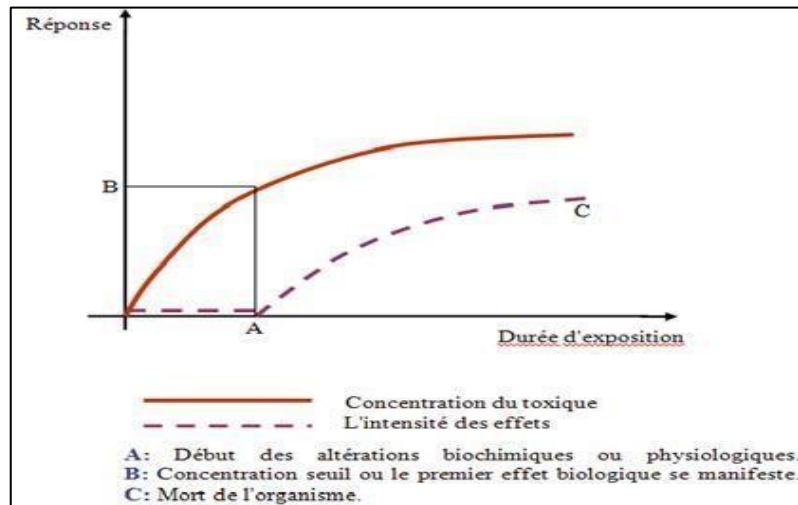


Figure 07 : Toxicité chronique due à une accumulation de la dose (Ramade, 2007).

4. Description des manifestations selon les différents types d'effets toxiques

4.1. L'irritation et la corrosion

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

- ✓ La peau (le contact avec des produits tels que les décapants à peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation).
- ✓ Les yeux (le contact avec une eau savonneuse peut causer une conjonctivite).
- ✓ Les voies respiratoires (l'inhalation de gaz tels que l'ammoniac ou le chlore peut causer de la bronchoconstriction, un œdème pulmonaire et de la difficulté à respirer).
- ✓ Les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

La corrosion consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus par suite du contact avec un produit. On qualifie de corrosifs les produits qui peuvent causer la destruction des tissus vivants et de matériaux tels que les métaux.

Le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose. Le contact de l'acide chlorhydrique avec les yeux peut causer

une brûlure qui se manifeste par un larmolement, une conjonctivite et une possibilité de lésions permanentes de la cornée.

4.2. La cancérogénicité (effet cancérogène)

Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elles-mêmes. Ce sont les cellules cancéreuses.

L'évaluation de la cancérogénicité est effectuée chez le rat et la souris, l'interprétation reste toujours délicate malgré la multiplicité des rats mis en évidence. Il existe d'autres tests prédictifs tels que :

- L'étude de la cancérogénicité transplacentaire.
- L'étude des aberrations chromosomiques dans différentes lignées cellulaires.
- L'étude de l'activité mutagène.
- La vitesse de synthèse de l'ADN *in vitro* après injection d'un corps chimique.
- La capacité de transformation de lignées cellulaires *in vitro*...

Le Centre International de Recherche du Cancer (CIRC) a pu définir sur le plan du pouvoir cancérogène 5 groupes de substance chimiques :

G1 : agents cancérogènes pour l'homme.

G2A : agents probablement cancérogène pour l'homme (Cd, formaldéhyde...).

G2B : agents pouvant être cancérogène pour l'homme.

G3 : agents ne pouvant être classés du point de vue de leur cancérogénicité.

G4 : agents probablement non cancérogène pour l'homme.

4.3. La mutagénicité (effet mutagène)

Une mutation est un changement qui se produit dans le matériel génétique de la cellule, c'est à dire l'ADN. On peut dire que la mutagénèse est le phénomène résultat des interactions entre une substance chimique et le matériel génétique des organismes.

Les tests de mutagénèse sont regroupés en 03 catégories :

- Tests de mutations géniques : test d'AMES sur microorganisme *in vitro*, tests *in vitro* sur microorganismes, sur cellules de mammifères ou sur des insectes...etc.
- Tests de détection des anomalies chromosomiques : sur les levures, les plantes, insectes, lymphocytes humains, cellules des mammifères *in vitro*...
- Tests d'altération de l'ADN.

4.4. L'embryo-toxicité et les effets sur la reproduction

A. Les études des fonctions de reproduction avec étude de la fertilité du mâle et de la femelle

Ces études permettant de calculer différents index :

- **Index de fertilité** : % des accouplements résultant en grossesse.
- **Index de gestation** : % de grossesse aboutissant à la mise en bas.
- **Index de viabilité** : % de NN qui survient au moins 4 jours.
- **Index de lactation** : % d'animaux en vie au moment du sevrage à 21 jours.

B. Les examens de la toxicité fœtale

Il s'agit de l'étude des effets de l'embryo-toxicité sur le développement prénatal et postnatal.

Elle se traduit par : l'embryo-létalité ; qui est la mort de l'embryon ou de fœtus, elle survient lorsque le produit a pu exercer sa toxicité dans les premiers stades de multiplication de l'œuf (stade blastula). Aussi, on trouve la tératogénicité qui survient lorsque le produit exerce son action pendant l'organogénèse. La tératogénicité peut se manifester par :

- ✓ Une anomalie : altération morphologique permanente d'un organe ou d'un tissu et qui n'affecte pas les fonctions physiologiques.
- ✓ Une malformation congénitale non héréditaire : altération morphologique permanente qui affecte une fonction physiologique.
- ✓ Une monstruosité : une altération morphologique permanente très grave qui affecte plusieurs fonctions physiologiques et peut induire la mort.

Chapitre VI : Les substances toxiques

1. Les pesticides

1.1. Définition

Pesticide est le terme générique utilisé pour désigner toutes les substances naturelles ou de synthèse capables de contrôler, d'attirer, de repousser, de détruire ou de s'opposer au développement des organismes vivants (microbes, animaux ou végétaux) considérés comme indésirables pour l'agriculture, l'hygiène publique (par exemple les cafards dans les habitations), la santé publique (les insectes parasites (poux, puces) ou vecteurs de maladies telles que le paludisme).

1.2. Conception d'un pesticide

Un pesticide est composé d'un ensemble de molécules comprenant :

- Une (ou plusieurs) matière active à laquelle est due, en tout ou en partie, l'effet toxique.
- Un diluant qui est une matière solide ou un liquide (solvant) incorporé à une préparation et destiné à en abaisser la concentration en matière active. Ce sont le plus souvent des huiles végétales dans le cas des liquides, de l'argile ou du talc dans le cas des solides. Dans ce dernier cas, le diluant est dénommé charge.
- Des adjuvants qui sont des substances dépourvues d'activité biologique, mais susceptibles de modifier les qualités du pesticide et d'en faciliter son utilisation.
- Les propriétés d'un pesticide découlent pour l'essentiel de la structure de sa matière active. Celle-ci présente 3 parties (ce découpage est artificiel, aucune partie ne pouvant être littéralement séparée) : une structure active, qui assure le pouvoir pesticide, des fonctions chimiques assurant la plus ou moins solubilité dans l'eau et une partie support pour les deux autres conditionnant et assurant la solubilité dans l'huile.

1.3. Classification des pesticides

Les pesticides sont classés selon plusieurs critères :

1.3.1 Selon la cible

On trouve plusieurs classes :

- ✓ Les insecticides (utilisé contre les insectes),
- ✓ Les herbicides (utilisé contre les mauvaises herbes),
- ✓ Les fongicides (utilisé contre les champignons),
- ✓ Les acaricides (utilisé contre les acariens),
- ✓ Les molluscides (utilisé contre les mollusques),
- ✓ Les aphicides (contre les pucerons),
- ✓ Les nématocides (utilisé contre les nématodes),
- ✓ Les raticides ou rodenticides (contre les rats, souris et petits rongeurs),
- ✓ Les avicides (utilisé contre les oiseaux granivores),
- ✓ Les bactéricides (utilisé contre les bactéries).

1.3.2. Selon l'usage agricole ou non agricole

On trouve :

- ✓ L'usage agricole : c'est l'usage le plus connu, celui qui, en quantité, utilise le plus fort tonnage de matières actives. Les pesticides ont eu un rôle très important dans l'intensification de l'agriculture depuis plusieurs années.
- ✓ L'usage non agricole : généralement sous-évalué, il concerne surtout le désherbage des domaines publics et privés. Cet usage n'est pas à négliger car les pesticides sont épandus sur des zones souvent imperméables et donc parviennent, par ruissellement, très rapidement aux rivières et au milieu marin.

1.3.3. Selon le groupe chimique

a. Les organochlorés (OC) : Ce sont des composés constitués d'une molécule organique avec l'ajout de chlore. L'inconvénient de ce type d'insecticide, c'est qu'ils sont très persistants. Certaines études ont montré que lorsque le lindane a été utilisé, il est toujours actif après un certain nombre d'années. En conséquence, ces composés sont largement interdits car ils menacent l'environnement. Ils sont surtout utilisés comme insecticides en agriculture et dans les métiers du bois (Ex : lindane, chlordane, DDT= dichloro-diphényle-trichloro-éthane,..etc).

b. Les organophosphorés (OP) : Ce sont des composés constitués d'une molécule organique à laquelle on a ajouté du phosphore. Il existe de nombreux composés utilisés comme insecticides (Ex : parathion, malathion,...etc).

c. Les carbamates (C) : Ces molécules sont efficaces contre un large éventail d'organismes nuisibles. Modérément résiduelle et efficace à des températures plus élevées. Il y a plein de carbamates utilisés comme fongicides et insecticides (Ex : carbaryl, methomyl, propoxur,....etc).

d. Les pyréthrinoïdes (P) : Ils se répartissent en deux catégories : ceux qui sont photostable et ceux qui ne sont pas photostable et chimiquement stable. Ils sont utilisés comme insecticides (Ex : allethrine, fluméthrine,...etc).

e. Les organo-azotés : principalement utilisés comme herbicides (Ex : atrazine, simazine,...etc).

f. Les urées : utilisés comme herbicides et fongicides (Ex : diuron, isoproturon,...etc).

1.4. Toxicité des pesticides

1.4.1. Effets sur la santé

Les effets se manifestent par des intoxications aiguës et chroniques. Diverses maladies sont liées à l'utilisation des pesticides allant de la simple inflammation et brûlure jusqu'au cancer en passant par les maladies neurologiques très liées aux pesticides. La toxicité aiguë peut se manifester par des : brûlures, eczéma, vomissements, migraines, perte de conscience...etc. La toxicité chronique peut causer des : Cancers, troubles neurologiques, maladies de Parkinson.

1.4.2. Effets sur l'Environnement

Les pesticides ont des effets directs et indirects sur l'Environnement. Au nombre de ces effets l'on peut noter : l'incidence sur la fertilité du sol ; la destruction de l'équilibre environnemental ; la perte de biodiversité ; la dégradation des écosystèmes ; la destruction ou contamination des aliments à la source ; les niveaux critiques de bioaccumulation.

2. Les métaux et leurs dérivés

2.1. Définition

Les métaux lourds ou éléments-traces métalliques (ETM) sont des éléments chimiques métalliques tels que l'aluminium, le mercure, le plomb, le nickel, le cadmium, le chrome, le cuivre ou encore le zinc. Certains d'entre eux sont nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme (comme le zinc et le cuivre par exemple), mais ils doivent être absorbés en petites quantités. Ils sont donc tous toxiques ou toxiques au-delà d'un certain seuil.

2.2. Source des métaux lourds

Les métaux lourds peuvent se trouver dans leur forme métallique mais aussi comme ingrédient dans certains produits. Ils sont persistants dans la nature : ils se dégradent mal. La production mondiale de nourriture dépend directement de la qualité des sols, et que nous continuons à y déverser des pesticides et des déchets en tous genre, en quantité massive, quotidiennement. Les pesticides peuvent d'ailleurs contenir des métaux lourds, ce qui participe doublement à la contamination des eaux et des sols.

Les ETM sont bioaccumulables. De ce fait, plus un animal est haut dans la chaîne alimentaire, plus il sera exposé aux métaux lourds (il stockera les métaux lourds de ses proies en les mangeant). L'homme, qui consomme de nombreux animaux en haut de chaîne, se retrouve particulièrement exposé aux ETM via la nourriture.

Certaines régions du monde sont bien plus exposées, là où l'extraction des métaux lourds est pratiquée, notamment pour la fabrication d'appareils électroniques et les bijoux. Ces extractions se font souvent dans des pays pauvres où les travailleurs ne disposent pas des protections nécessaires. La production de nourriture étant majoritairement industrielle aujourd'hui, il n'est pas rare de retrouver ces métaux lourds dans nos assiettes. C'est pourquoi un règlement au niveau européen a été mis en place, de sorte à contrôler les teneurs en métaux lourds dans les aliments.

2.3. Risques sur la santé

Les métaux sont présents naturellement dans le corps humain sous forme de traces. Ils sont indispensables au bon fonctionnement de notre organisme. Ainsi, nous possédons des traces de calcium, de potassium, de fer, zinc, magnésium ...etc. En revanche, lorsqu'ils sont présents en trop fortes quantités, ils peuvent s'avérer toxiques. Les symptômes sont nombreux et il est souvent difficile d'identifier une contamination aux métaux lourds. Voici quelques exemples :

- ✓ Le cadmium dégrade le foie.
- ✓ Le plomb provoque le saturnisme, particulièrement grave chez l'enfant.
- ✓ Le mercure (et potentiellement l'aluminium) est neurotoxique.
- ✓ Certaines formes du chrome et du cuivre sont toxiques.

Une exposition chronique aux ETM se manifeste souvent par de la fatigue, des maux de tête, des troubles du sommeil, des troubles de la concentration, des troubles psychiques et

des troubles digestifs. Les ETM semblent liés au développement de pathologies graves comme la sclérose en plaque, mais aussi de maladies neurodégénératives comme Alzheimer ou Parkinson. Aussi, ils dégradent les voies respiratoires, le système digestif, et peuvent causer des insuffisances rénales.

3. Les additifs alimentaires

3.1. Définition

On entend par additif alimentaire toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi, habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive ; son adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires est faite dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage : elle a pour effet de devenir elle-même, ou ses dérivés, un composant des denrées alimentaires.

3.2. L'origine des additifs alimentaires

Les additifs peuvent être :

- ✓ D'origine naturelle : ex. rouge de betterave (colorant) ;
- ✓ Identiques aux produits d'origine naturelle mais obtenu par synthèse ou bio-synthèse : ex. acide ascorbique (vitamine C) des fruits (antioxydant) ;
- ✓ Obtenus par modification de substances naturelles : ex. amidons modifiés (épaississants) ;
- ✓ D'origine artificielle : ex. saccharine (édulcorant).

3.3. Que signifie le « E » ?

Dans le but d'avoir une législation et une réglementation très précises concernant les substances volontairement ajoutées aux aliments (les additifs), dans le but également de faciliter l'information des consommateurs, l'Union européenne a décidé, en 1979, que chacun des additifs autorisés serait désigné, sur les étiquettes et les emballages, par la lettre « E » suivie d'un nombre de trois chiffres.

3.4. Classement des additifs alimentaires

D'après Moll et al (1998), les additifs alimentaires regroupent :

- ✓ **Acidifiants** : des substances qui augmentent l'acidité d'une denrée alimentaire et /ou lui donnent un goût acide.

- ✓ **Affermissants** : des substances qui permettent de rendre ou de garder les tissus des fruits et des légumes fermes ou croquants, ou qui, en interaction avec des gélifiants, forment ou raffermissent un gel.
- ✓ **Agents de charge** : des substances qui accroissent le volume d'une denrée alimentaire, sans pour autant augmenter de manière significative sa valeur énergétique.
- ✓ **Agents d'enrobage** : substances qui, appliquées à la surface d'une denrée alimentaire, lui confèrent un aspect brillant ou constituent une couche protectrice.
- ✓ **Agents de traitement de la farine** : substances qui, ajoutées à la farine ou à la pâte, améliorent sa qualité boulangère.
- ✓ **Agents moussants** : substances qui permettent de réaliser la dispersion homogène d'une phase gazeuse dans une denrée alimentaire liquide ou solide.
- ✓ **Amidons modifiés** : substances obtenues au moyen d'un ou plusieurs traitements chimiques d'amidons alimentaires, qui peuvent avoir été soumis à un traitement physique ou enzymatique, et peuvent être fluidifiés par traitement acide ou alcalin ou blanchis.
- ✓ **Antiagglomérants** : substances qui, dans une denrée alimentaire, limite l'agglutination des particules.
- ✓ **Antimoussants** : substances qui empêchent ou limitent la formation de mousse.
- ✓ **Antioxygènes** : substances qui prolongent la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations provoquées par l'oxydation, telles que le rancissement des matières grasses et les modifications de couleur.
- ✓ **Colorants** : substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur à des denrées alimentaires.
- ✓ **Conservateurs** : substances qui prolongent la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes.
- ✓ **Correcteurs d'acidité** : substances qui modifient ou limitent l'acidité ou l'alcalinité d'une denrée alimentaire.
- ✓ **Édulcorants** : substances introduisant une saveur sucrée dans les denrées alimentaires.
- ✓ **Émulsifiants** : substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, permettent de réaliser ou de maintenir le mélange homogène de deux ou plusieurs phases non miscibles telles que l'eau et l'huile.

- ✓ **Épaississants** : substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, en augmentant la viscosité.
- ✓ **Exhausteurs de goût** : substances qui renforcent le goût et/ou l'odeur d'une denrée alimentaire.
- ✓ **Gaz d'emballage** : gaz autre que l'air, placé dans un contenant avant, pendant ou après l'introduction d'une denrée alimentaire dans ce contenant.
- ✓ **Gélifiants** : substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, lui confèrent de la consistance par la formation d'un gel.
- ✓ **Humectants** : substances qui empêchent le dessèchement des denrées alimentaires en compensant les effets d'une faible humidité atmosphérique, ou qui favorisent la dissolution d'une poudre dans un milieu aqueux.

3.4.1. Conservateurs

- **Les agents conservateurs minéraux** : Nitrates et nitrites (E249 et E 252) : utilisés dans les charcuteries pour éviter la croissance de *Clostridium botulinum*. Anhydride sulfureux et sulfites (E220 à E 228) : ils inhibent la croissance bactérienne dans le vin et les aliments fermentés.

- **Les agents conservateurs organiques** : Acide acétique (E 260) : actif sur levures et bactéries, il peut être utilisé dans la fabrication du pain, des fromages, des condiments. Acide propionique et ses sels de sodium, calcium et potassium (E280 à E283), acide sorbique (E200 à E203), acide benzoïque (E210 à E219) Effet conservateurs primaire.

3.4.2. Antioxydants

Les principaux antioxydants utilisés dans les produits alimentaires sont : l'acide ascorbique et ses sels de sodium et de calcium ainsi que ses esters, les tocophérols (E306 à E309), les esters de l'acide gallique (E310 à E312). Il existe par ailleurs des substances à effet antioxydants secondaire citons notamment, l'anhydride sulfureux et les sulfites.

3.4.3. Amélioration de la texture

Les agents de texture comprennent les émulsifiants, les épaississants, les gélifiants, les stabilisants et les amidons chimiquement modifiés. Ils sont utilisés pour maintenir ou améliorer la consistance des produits alimentaires, leur viscosité leur rhéologie ou leur souplesse. Ils permettent ainsi d'assurer la régularité en matière de présentation des

denrées tout au long de la chaîne de fabrication/distribution et la stabilité des produits renfermant des graisses et de l'eau non miscible entre elles.

D'après MULTON (2002) les hypocyloïdes d'origine végétale, sont une très large famille de substances, sont représentatives des catégories « épaississants », « gélifiant », « stabilisants » : Pectines (E440) ; Acide alginique et ses sels de sodium, potassium, ammonium et calcium (E 400 à E 404).

3.4.4. Amélioration de la saveur

Selon MULTON (2002), il existe traditionnellement 4 saveurs perceptibles par la langue :

- Le sucré ;
- Le salé ;
- L'amer ;
- L'acide ;

Mais des recherches menées dans les années 70 et 80 en physiologie du goût (électrophysiologie, psychosociologie, etc.) ont montré qu'il existe probablement plus de 4 dimensions pour expliquer le goût. Le goût du glutamate, par exemple, ne peut être reproduit par la seule combinaison de ces 4 saveurs. Une 5e dimension est à prendre en compte : la saveur umami (essence du goût).

Parmi les additifs qui contribuent à restaurer ou renforcer ces saveurs, nous pouvons citer :

- ✓ **Les édulcorants** : communiquent une saveur sucrée aux produits alimentaires et sont utiles dans les aliments allégés, diététiques ou destinés aux diabétiques. Ils se divisent en deux catégories : intenses (saccharine) et massiques (sorbitol E420, maltitol E965).
- ✓ **Les exhausteurs de goût** : sont employés pour augmenter les saveurs. Le plus connu d'entre eux est le glutamate monosodique (E621). Le tableau ci-dessous regroupe les exhausteurs de goût.
- ✓ **Sels** : Contrairement à la saveur sucrée, il semblerait que la saveur salée ait été beaucoup moins « travaillée ». Il s'ensuit que, contrairement aux édulcorants. On ne peut pas parler d'une gamme de produits à saveur salée. Traditionnellement le sel de cuisine reste roi en matière. Consommé comme ingrédient en soi, le sel de cuisine n'est pas un additif au sens réglementaire du terme.

- ✓ **Acidifiants** : Ils appartiennent pour la plupart à la famille des acides organiques : acide citrique (E 330), acide tartrique (E 334), acide acétique (E260), acide ortho phosphorique (E 338), etc...

3.4.5. Colorants

La technologie alimentaire utilise les colorants alimentaires pour renforcer les colorants naturellement présents dans les denrées alimentaires ou pour restaurer la couleur que les aliments ont perdu au cours de leur fabrication ou encore pour identifier des arômes normalement associés à certaines denrées alimentaires.

3.4.6. Amélioration de la valeur nutritionnelle

Une meilleure connaissance de la composition des aliments a été génératrice d'efforts de recherche pour conserver une teneur suffisante en certains éléments qui jouent un grand rôle dans la nutrition. Ce sont les vitamines, les minéraux, les acides aminés, les fibres, les ferments lactiques. Ces substances contribuent par leur présence, à satisfaire un besoin reconnu pour l'organisme ou à équilibrer un régime alimentaire déficient.

3.5. Le risque sanitaire

Les additifs alimentaires ne sont généralement pas nocifs pour la santé dans les conditions d'utilisation spécifiques autorisées. Cependant, un certain nombre de colorants et de conservateurs sont suspects ou dangereux et il convient de les éviter. Certains additifs sont allergènes ou/et cancérigènes. Parmi les conservateurs et les émulsifiants, certains agissent sur l'appareil digestif en provoquant des irritations du tube digestif ou des ralentissements de la digestion ; d'autres ont une action sur la fixation de la vitamine B1 ou sur le taux sanguin de cholestérol.

4. Les produits chimiques et organiques

4.1. Définition

Un produit chimique organique, également appelé composé organique, est défini comme étant constitué de molécules qui possèdent des atomes à base de carbone. Plus précisément, il est composé d'atomes de carbone attachés à des atomes d'hydrogène, ainsi que d'une variété d'autres éléments de groupes fonctionnels, tels que l'oxygène, l'azote, le soufre, etc. Habituellement, un produit chimique organique est lié de manière covalente, ce qui signifie que les électrons sont partagés entre les atomes. Cette caractéristique est la raison

pour laquelle les produits chimiques organiques peuvent être structurés en une variété de longues chaînes et anneaux et former des liaisons avec une grande stabilité.

4.2. Différents types des produits chimiques organiques

Il existe de milliers de produits chimiques organiques qui peuvent être classés dans plusieurs catégories :

4.2.1. Selon sa structure

Les composés organiques sont organisés en chaînes de carbone. Selon la structure des chaînes, on peut parler de composés de chaînes ouvertes ou de chaînes fermées.

a. Composés à chaîne ouverte

Les composés à chaîne ouverte sont également appelés acycliques. Dans ce type de composés, les atomes de carbone se lient aux autres formant des lignes qui ne se ferment pas. L'exemple suivant montre comment ce lien est donné : -C-C-C-C-C- (Les cinq atomes de carbone sont liés mais ne se ferment à aucun moment). Les chaînes ouvertes peuvent être linéaires ou ramifiées. Elles seront linéaires si elles suivent la structure de l'exemple précédent. D'autre part, il s'agira de chaînes ouvertes ramifiées si une autre chaîne est formée à partir de l'un des atomes de carbone de la chaîne principale.

b. Composés à chaîne fermée

Les composés à chaîne fermée, également appelés cycliques, sont ceux qui contiennent au moins un cycle d'atomes. Contrairement aux chaînes ouvertes, dans ce type de composés, les éléments sont liés par la fermeture. Quand un composé organique est formé par un seul anneau, on parle de monocycle. S'il est composé de deux anneaux ou plus, alors ce sera un polycycle. Les composés à chaîne fermée peuvent être subdivisés en d'autres catégories en fonction des éléments composant les anneaux (figure 08) :

- **Les homocycles** sont des composés comportant un ou plusieurs cycles composés uniquement d'atomes de carbone. Ils sont également connus sous le nom de carbocycles.
- **Les hétérocycles** sont des composés cycliques dans lesquels il y a au moins un atome autre que le carbone (peut-être de l'oxygène, l'azote, le soufre, etc.).


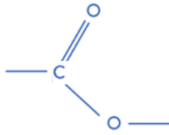

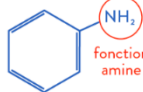
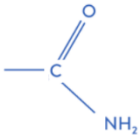
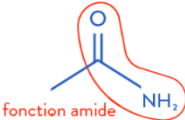
groupe caractéristique	famille fonctionnelle	exemple
— F — Cl — Br — I	composés halogénés	
	ester	
— NH ₂	amine	
	amide	

Figure 08 : Exemples de produits organiques cycliques et acycliques (Reichl, 2010).

4.2.2 Selon les éléments qui les composent

La base de tous les composés organiques est le carbone (élément primordial) et l'hydrogène. Si d'autres éléments sont ajoutés à cette base, différents types de composés seront alors présents.

a. Hydrocarbures

Les hydrocarbures sont des composés organiques formés uniquement d'atomes de carbone et d'hydrogène, d'où son nom. À leur tour, les hydrocarbures peuvent être divisés en d'autres groupes :

- **Les hydrocarbures saturés**, qui peuvent être à chaîne ouverte ou fermée. Les atomes de carbone qui les font sont liés entre eux par des liens simples.
- **Les hydrocarbures alcènes**, également appelés éthylène. Ils se forment lorsqu'un composé perd deux hydrogènes appartenant à des atomes de carbone adjacents. En conséquence, une double liaison carbone est créée, la principale caractéristique de ce groupe
- **Les hydrocarbures alcyne**, qui sont créées lorsqu'un composé perd quatre atomes d'hydrogène appartenant à des atomes de carbone adjacents, résultant en une triple liaison entre deux atomes de carbone. Ils sont également appelés carbures acétyléniques.

- **Les hydrocarbures aromatiques**, qui ont un noyau benzénique dans leur structure. Ils s'appellent des aromatiques parce qu'ils dégagent un arôme particulier.

- **Les radicaux organiques**, composés créés lorsqu'un hydrocarbure perd un atome d'hydrogène (figure 09).

GROUPEMENT	ALCANE (C_nH_{2n+2})	ALCÈNE (C_nH_{2n})	ALCYNE (C_nH_{2n-2})
méthyle	méthane $-C-$	—	—
éthyle	éthane $-C-C-$	éthène $C=C$	éthyne (acétylène) $-C\equiv C-$
propyle	propane $-C-C-C-$	propène $C=C-C-$	propyne $-C\equiv C-C-$
butyle	n-butane $-C-C-C-C-$	1-butène $C=C-C-C-$	1-butyne $-C\equiv C-C-C-$
pentyle	pentane $-C-C-C-C-C-$	1-pentène $C=C-C-C-C-$	1-pentyne $-C\equiv C-C-C-C-$

Figure 09 : Exemples de quelques hydrocarbures (Bounias, 1999).

b. Composés oxygénés

Les composés oxygénés sont ceux qui contiennent au moins un atome d'oxygène dans leur structure, en plus du carbone et de l'hydrogène.

c. Composés azotés

Les composés azotés sont ceux qui contiennent un ou plusieurs atomes d'azote dans leur structure. Ceux-ci sont fréquemment utilisés dans l'industrie des explosifs et des colorants artificiels.

4.3. Toxicité des produits chimiques organiques

Une exposition unique à des quantités relativement importantes d'un produit chimique peut avoir un effet toxique sur l'organisme. Les effets nocifs sur la santé d'une exposition unique, soudaine et importante sont souvent appelés effets de « toxicité aiguë ». Voici des exemples de toxicité aiguë :

- ✓ L'inhalation de vapeurs acides en concentrations élevées peut causer de graves brûlures à la bouche et aux voies aériennes qui mènent aux poumons.
- ✓ Le contact de la peau avec des quantités importantes de certains solvants organiques qui sont absorbés par la peau peut causer des étourdissements et des nausées.

Une exposition répétée sur une longue période peut entraîner une grande absorption du produit par l'organisme et causer une intoxication. Ce type d'intoxication se produit parce que l'exposition se fait de manière répétée, jour après jour, pendant de nombreuses années.

Voici quelques exemples de toxicité chronique :

- ✓ L'inhalation de certaines vapeurs acides en concentrations peut, sur une longue période, causer la perte de l'émail dentaire.
- ✓ L'inhalation et l'absorption par la peau de certains solvants organiques peuvent, sur une longue période, causer des dommages aux tissus nerveux.

Références bibliographiques

- Bounias M., 1999, Traité de toxicologie générale. Ed. Springer, New York.
- Boyd E.M., Chen C.P., 1968, Lindane Toxicity and Protein-Deficient Diet. Archives of Environmental Health: An International Journal. Vol : 17, Iss : 2.
- CSST (Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec), 2004. Notions de toxicologie. Bibliothèque nationale du Québec ISBN 2-551-22538-8.
- Ramade F., Introduction à l'écotoxicologie ; Fondements et applications. Ed. Tech and Doc, Paris.
- Hodge H.C., Sterner J.H., 1949. Tabulation of Toxicity Classes, American Industrial Hygiene Association Quarterly, 10:4, 93-96.
- Jones A.L., Dargan P.I., 2008, Toxicologie d'urgence. Ed. Elsevier Masson, Paris.
- Lauwerys R., 2007, Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Ed. Elsevier Masson. Paris.
- Litchfield J.T., Wilcoxon F., 1949, A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 96(2), 99-113.
- Mehring M., Menu E., 2019, Toxicologie. Ed. De Boeck, Louvain-la-Neuve.
- Mura P., Kintz P., 2011, Drogues et accidentalité. Ed. EDP sciences, Les Ulis.
- Reichl F.X., 2010, Guide pratique de toxicologie. Ed. De Boeck, Louvain-la-Neuve.
- Testud F., 2018, Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. Ed. ESKA, Paris.
- Trevan J.W., 1927, The error of determination of toxicity. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character, Vol : 101, Iss : 712, 438-514.
- Visseaux C., Cohen L., 2020. Toxicologie clinique. Ed. VG éditions, Paris.
- Emma A.A., Faustine K.A., 2015. Evaluation de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux des feuilles de *Thunbergia atacorensis*, une espèce nouvelle. European Scientific Journal, Vol 11, Num 12.