

## Chapitre I : INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE

### 1- Historique

Depuis les temps les plus reculés, l'homme a utilisé les substances d'origine naturelle susceptible d'induire des effets nocifs chez un organisme qui y est soumis. Si les flèches empoisonnées et les élixirs criminels ont eu leur heure de gloire au cours de l'Antiquité et du Moyen Age, ce n'est qu'au XVI<sup>e</sup> siècle que se développe une nouvelle discipline scientifique : la toxicologie. PARACELSE (1493-1541), un alchimiste fils de médecin, décrit pour la première fois les symptômes des intoxications chroniques au mercure et à l'arsenic; il énonça également un certain nombre de grands principes qui établissaient la limite entre les toxiques, les nutriments et les médicaments, et lança les fondements de la toxicologie actuelle.

L'étude scientifique proprement dite ne débuta qu'au XIX<sup>e</sup> siècle avec ORFILA, à Paris en 1814 qui a publié un des premiers traités en français : « traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal ou Toxicologie générale considérée sous les rapports de la physiologie, de la pathologie et de la médecine »; MARSH, qui mit au point le premier test fiable pour la recherche de l'arsenic en 1836. En Belgique, Jean STASS fut un grand toxicologue qui le premier parvint à développer une technique analytique permettant d'analyser de très faible quantité de substances toxiques comme les alcaloïdes (nicotine, morphine, strychnine,...) dans les milieux biologiques.

Mais ce n'est qu'au cours de ces dernières décennies, surtout grâce au développement de la biochimie et de la physiologie, que la toxicologie s'est orientée vers la connaissance du métabolisme et des mécanismes d'action des toxiques.

### 2- Définitions

#### 2-1 Toxicologie

Etymologiquement toxicologie signifie étude des poisons La toxicologie (du grec "toxicon", poison recouvrant les flèches, et "logos", étude, science) est la science étudiant les substances toxiques (ou poison). Elle porte sur l'étude de l'*origine*, du *mécanisme d'action* et du *traitement* d'effets néfastes de substances exogènes ou même endogènes sur la physiologie ou l'anatomie

La toxicologie actuelle s'intéresse à tout altéragène présentant un risque pour la santé de l'homme, et de connaître et prévenir les effets des substances synthétiques ou naturelles. C'est l'ensemble des connaissances, procédures et actions grâce auxquelles on évalue et on maîtrise les risques pour la santé de l'homme, induits par les propriétés des aliments résultant de leur préparation et de leur transformation, tout au long de la chaîne alimentaire depuis la production de matières premières jusqu'à la consommation. Elle s'intéresse aux substances exogènes ou endogènes, soit lorsque leur *dose*, soit lorsque la *durée* d'exposition à leurs effets est *anormale*

La toxicologie fait appel à toutes les disciplines scientifiques tant mathématique, statistique, physico-chimique, biologique, psychologique, que médicale. La biochimie s'intéresse au devenir des substances endogènes et à leur action physiologique, la pharmacologie, à l'action thérapeutique des substances endogènes et exogènes.

Chaque pays développé s'est doté d'instances scientifiques consultatives pour procéder à l'appréciation des risques pour la sécurité sanitaire des aliments. Au niveau mondial, la FAO et l'OMS ont institué depuis longtemps des comités mixtes pour les Additifs alimentaires et les contaminants (Joint Expert Committee on food additives, JECFA) et pour les résidus de pesticides (Joint Meeting of FAO and WHO Expert Group on pesticide residues, JMPR). Ces organisations internationales interviennent également dans le cadre du

Codex Alimentarius qui travaille à établir des normes pouvant être adoptées par les États, par exemple sur l'hygiène alimentaire (aspects microbiologiques). L'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique) a pour sa part produit des lignes directrices pour l'évaluation des substances chimiques, applicables à l'évaluation toxicologique des composants de l'alimentation.

## 2.2 - Toxique

Un "*toxique*" est une substance *seule ou en mélange*, qui par son action *topique ou systémique*, à quelle que dose que ce soit, en une ou plusieurs fois, provoque de façon passagère ou durable, des *troubles de structures anatomiques ou de fonctions*, pouvant aller jusqu'à leur destruction et parfois même entraîner la mort.

## 2.3 - Poison

Un "*poison*" est un toxique utilisé dans des conditions telles qu'il entraîne ou est supposé entraîner des *altérations* des fonctions vitales.

PARACELSE étendait déjà la définition générale du poison en précisant que " toute substance est un poison potentiel, seule la dose différencie un remède d'un poison." Par exemple, selon la dose ou la manière d'utiliser les substances suivantes - eau, oxygène (air), NaCl (sel de cuisine), vitamine A, NaF (fluorure de sodium), sucre - peuvent se comporter soit comme un aliment ou un élément essentiel pour la survie de l'homme, soit comme un médicament, soit encore comme un toxique mortel. La potomanie, qui est une affection psychologique qui pousse le patient à ingurgiter des quantités énormes de liquide, peut provoquer des troubles électrolytiques graves par absorption de très grand volume d'eau.

Les équilibres tant qualitatifs que quantitatifs sont généralement des équilibres dynamiques qui, lorsqu'ils ne sont pas respectés, peuvent entraîner de graves séquelles chez l'homme.

## 2.4 - Etiologie

Partie de la toxicologie qui recherche les causes des intoxications.

## 2.5- Intoxication

Une intoxication est un ensemble de troubles du fonctionnement de l'organisme due à l'absorption d'une substance étrangère, dite toxique. Le processus d'intoxication comprend trois phases :

- 1) Phase d'exposition (Environnement ou alimentation contaminée ;
- 2) Phase toxicocinétique Absorption, Distribution, Transformations métaboliques, Elimination et /ou localisation;
- 3) Phase toxicodynamique (Interactions sur les tissus cibles).

## 3- Identification et caractérisation

L'identification des agents biologiques, chimiques et physiques, présents dans un aliment ou un groupe d'aliments et pouvant provoquer des effets adverses pour la santé, repose sur des connaissances scientifiques documentées. Ces connaissances proviennent essentiellement de trois types d'études :

- des études épidémiologiques, qui établissent des corrélations entre des événements pathologiques et la consommation d'aliments ou de composants d'aliments de composition connue ;
- des études toxicologiques, menées principalement chez l'animal, mais aussi in vitro, reliant des effets cliniques ou anatomopathologiques à l'exposition à des constituants définis des aliments ;

— des études de relation entre la structure chimique et l'activité toxique, qui permettent de suspecter ou au contraire d'accepter comme sans risque notable des substances pour lesquelles aucun effet néfaste n'a encore été observé.

La seule évaluation qualitative, qui se limiterait à la constatation et à la description des effets adverses, ne serait pas suffisante, car elle donnerait peu d'indications utiles pour la gestion des risques inhérents à l'alimentation. C'est pourquoi la caractérisation des dangers comporte l'évaluation de la relation dose-réponse, c'est-à-dire la détermination de la relation entre le degré d'exposition (dose) à un danger et la fréquence et la gravité des effets adverses pour la santé. La relation dose-réponse est plus facile à établir avec des animaux d'expérience, sur lesquels des études d'exposition à long terme peuvent être conduites, que sur l'homme. Les toxicologues sont conduits à extrapoler à l'homme des résultats obtenus sur des animaux.

## **4. Classification**

### **4-1 – Toxicologie expérimentale**

L'objectif essentiel de la toxicologie expérimentale est d'évaluer de manière prédictive et à partir de données expérimentales les risques que représentent pour l'espèce humaine, les animaux domestiques, voire le monde vivant tout entier (écotoxicologie) l'exposition volontaire ou accidentelle à un agent chimique. Elle a pour objet :

- 1) la détermination du profil toxicologique chez des espèces de laboratoire sélectionnées,
- 2) l'extrapolation à d'autres espèces, la prévision d'effets indésirables chez l'homme, et 3) l'établissement de niveaux d'exposition sans risque pour l'écosystème. Elle étudie la toxicité intrinsèque des substances (étude de la toxicité directe ou indirecte sur les plantes, les bactéries, les cellules, les organes isolés ou les animaux eux-mêmes).

### **4-2 – Toxicologie clinique**

Etudie l'origine des intoxications humaines (étiologie, épidémiologie), leurs symptomatologies et leurs traitements.

### **4-3 – Toxicologie analytique**

Recherche qualitativement et/ou quantitativement les toxiques, principalement dans les milieux biologiques, mais également dans l'environnement, dans les denrées alimentaires ou dans des produits susceptibles d'entrer en contact avec les êtres vivants (par exemple : les cosmétiques, les pesticides, les émanations gazeuses de déchets organiques ou industriels, les suspensions radioactives, les eaux polluées, etc ...)

## **5. Champs d'application de la toxicologie**

**5-1 – Ecotoxicologie :** Etudie l'origine, l'émission ou l'introduction dans la biosphère des polluants naturels ou artificiels, leur devenir (par exemple dans les chaînes alimentaires) et leurs actions sur les écosystèmes.

**-Toxicologie alimentaire** c'est une partie de la *bromatologie*, science de l'analyse des aliments, qui étudie les résidus indésirables (contaminants : mycotoxines, antibiotiques, hormones, insecticides, engrais, antifongique, pesticides, anti-herbes, nitrosamines (substances issues des nitrites et nitrates), métaux lourds, ...; ainsi que les additifs : colorants, agents conservateurs, modificateurs de goût, de consistance, ...). Les intoxications alimentaires ont des origines diverses : méprises, fraudes, contamination chimique ou biologique au cours de la préparation, de la conservation, de la distribution.

Les agents biologiques, chimiques et physiques qui constituent des dangers sont extrêmement variés. Beaucoup sont d'origine naturelle, qu'il s'agisse de constituants des aliments eux-mêmes, de toxines sécrétées par des organismes vivants, ou de composés qui se

forment spontanément du fait des procédés de fabrication. Le tableau 1 propose quelques exemples, choisis parmi les plus significatifs, de dangers liés à l'alimentation.

Tableau 1 : Exemples de quelques Toxiques

	Catégories d'agents	Quelques exemples	Quelques aliments critiques
Agents biologiques	-Bactéries pathogènes - Virus - Parasites	- Salmonelles - Listeria - Hépatites	-Volailles, œuf, viandes - Fromage, charcuteries - Fruits de mer, eau
Agents chimiques	- Constituants « naturels » des aliments  - Contaminants    - Constituants associés  - Constituants ajoutés  - Constituants néoformés	- alcaloïdes toxiques - antitrypsiques - allergènes  - pesticides - résidus médicaux vétérinaires - métaux lourds - matériaux d'emballages  -Toxines bactériennes - mycotoxines - amines biogènes  - additifs alimentaires  - hydrocarbures polycycliques - carbamate d'éthyle	- champignons, p. de terre -légumineuses (fèves...) - arachide, oeufs, lait -fruits et légumes - produits animaux  - poissons, abats - produits humides, liquides - divers aliments - céréales, fruits secs - poissons, vins - nombreux aliments  - grillades  - boissons alcoolisées (spiritueux)
Agents physiques	- Corps étrangers	-Verre brisé, débris	Aliments emballés

**-Toxicologie industrielle ou professionnelle** Elle est née avec le développement des industries, exposant les ouvriers aux effets de vapeurs ou poussières toxiques. Les intoxications professionnelles ont pris de l'importance dès le début du 19<sup>ème</sup> siècle. Il en résulte l'apparition d'une série de maladies nouvelles dites maladies professionnelles ex : le benzénisme, le manganisme, le saturnisme (Pb), ...etc.

**-Autres : Toxicologie de l'environnement ; Toxicologie nucléaire**

## 5.2 -Toxicologie clinique

Outre la description de l'action des toxiques minéraux, végétaux, animaux ou de synthèse, elle étudie également les méthodes de diagnostic et les traitements chez l'être humain.

**Toxicomanie** Attitude particulière d'un individu qui utilise des substances entraînant des consommations abusives suite à l'apparition d'une dépendance psychique et/ou physique vis-à-vis de la substance (tendance compulsive irrésistible à consommer une drogue).

Le traitement des toxicomanes fait partie de cette branche de la toxicologie : cures de désintoxication en milieu médical ou en thérapie ambulatoire, suivi de "postcures".

**Dopage** Attitude qui consiste à puiser dans des substances exogènes ou à l'aide de moyens particuliers (autotransfusion par exemple) les ressources nécessaires pour se surpasser au niveau sportif.

## 5.3 - Toxicologie vétérinaire : C'est de la toxicologie clinique adaptée à l'animal.

#### **5.4 - Toxicologie d'urgence**

Elle applique les connaissances de toxicologie clinique et de la toxicologie analytique (analyses de laboratoire) afin d'établir la nature des toxiques en vue d'un diagnostic rapide de l'origine de l'intoxication. Elle permet d'instaurer un traitement spécifique, lorsque c'est possible, afin de soigner des personnes intoxiquées (suicides, accidents).

#### **5.5 - Toxicologie médico-légale**

Elle analyse et interprète les résultats anatomopathologiques et/ou chimiques qui tendent à mettre en évidence la relation de cause à effet entre les altérations occasionnées chez un individu et la présence d'un toxique, et ce, principalement dans un but juridique.

#### **5.6 - Toxicologie médicamenteuse**

Elle étudie les effets secondaires souvent indésirables, et les effets toxiques apparaissant soit à des concentrations anormales par rapport à la concentration physiologique ou thérapeutique, soit lors d'expositions longues ou fréquentes à des substances médicamenteuses.

Elle comprend des études de cancérogenèse, mutagenèse, tératogenèse, l'établissement de la toxicité intrinsèque et de pharmacovigilance (études épidémiologiques couvrant entièrement la durée de vie du médicament afin de dépister d'éventuels effets indésirables non prévisibles lors d'études expérimentales forcément limitées dans le temps)

#### **5.7 – Cosmétotoxicologie**

Elle applique les méthodes de la toxicologie médicamenteuse, de l'analyse bromatologique et de la médecine du travail aux produits cosmétiques. Elle concerne les expériences effectuées pour des substances utilisées ou destinées à être utilisées principalement comme cosmétiques ou produits d'hygiène corporelle (substances de base).

#### **5.8 - Toxicologie militaire**

Application des différentes sources de toxiques à des fins militaires (Nucléaire, Bactériologique, chimique)

### **6. Origine des intoxications**

Elles sont très diverses ; elles peuvent être de l'ordre

- criminelle;
- suicidaire;
- accidentelle;
- domestique (confusion, erreur d'utilisation, usage de produits volatils ou caustiques, ingestion de plantes ou champignons vénéneux, piqûres d'animaux venimeux, aliments avariés ou souillés,...);
- thérapeutique (erreurs médicales à la prescription ou à la délivrance, idiosyncrasie, patient atteint d'insuffisance rénale, cardiaque ou autre, "overdose", tentative d'avortement, effets secondaires indésirables, effets allergiques,...);
- professionnelle (présence prolongée dans une atmosphère à risques ou utilisation de produits dangereux);
- due à la pollution de l'environnement.

## **7- Différentes formes de toxicité**

Les effets toxiques sont des manifestations biologiques négatives résultantes d'interactions chimiques entre molécules exogènes (xénobiotiques) et molécules endogènes (récepteurs).

La combinaison d'un ou plusieurs agents toxiques peut avoir des effets différents, on parle de synergie toxique lorsque l'effet globale de ces substances est supérieur à la somme de des effets de chacune de ces substances.

Il existe différents types de toxicité

### **7-1 Toxicité réversible**

L'action toxique basée sur une liaison réversible est analogue à l'action de certains agents pharmacologiques, la toxicité disparaît avec l'élimination du toxique. Cette action est liée à la concentration du toxique, une dose administrée en une seule fois peut être toxique ou même mortelle, en revanche, la même dose fractionnée peut être sans effets décelables.

### **7-2 Toxicité irréversible**

Les liaisons irréversibles sont des liaisons covalentes. Le dommage induit persiste après la disparition du toxique. Un dommage ultérieur s'ajoutera aux précédents (accumulation des effets toxiques sur une longue période identique à l'effet d'une dose forte pendant une courte durée).

### **7-3 Toxicité directe**

Le toxique produit ses effets sous la forme dans laquelle a été absorbé, c'est le cas de la plupart des toxines (protéine se comportant comme antigène spécifique), des alcaloïdes et des agents alkylants puissants.

### **7-4 Toxicité indirecte**

La substance absorbée n'est plus responsable de la toxicité, mais un ou plusieurs de ses métabolites. Par exemple, l'hexane donne comme métabolite l'hexanedione 2, 5 toxique.

La substance engendrant dans l'organisme des intermédiaires toxiques peut être qualifié de substance protoxique.

### **7-5 Toxicité aigue, subaiguë à long terme**

- Toxicité aigue : administration d'une dose en une courte période (15 jours), elle permet de déterminer la dose létale.
- Toxicité subaiguë : administration fréquente du toxique pendant une durée supérieur au  $1/10^{\text{ème}}$  de la vie de l'animale.
- Toxicité chronique : exposition à de faibles doses pendant toute la durée de vie de l'animale.