

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Cours MTR-8002

Toxicologie professionnelle

Dr Louis Patry, Robert Tardif MSc, PhD, Dr Fatiha Haouara.

Nombre de crédits : 3

Introduction

La toxicologie, c'est l'étude des poisons (xénobiotiques = substances étrangères à l'organisme), de leurs effets sur l'organisme et de leurs mécanismes d'action. Placée dans un contexte clinique et populationnel, c'est à la fois l'étude des approches curatives et préventives associées à l'exposition des travailleurs à des poisons. Il s'agit donc d'une composante importante d'une formation en médecine du travail

Ce cours aborde les fondements de la toxicologie, les effets des polluants industriels sur les systèmes biologiques humains, les mécanismes physiopathologiques et biochimiques provoqués par les substances toxiques, les effets indésirables qu'elles entraînent et les moyens de défenses de l'organisme.

Objectif général

L'objectif général de ce cours vise à permettre au résident en médecine du travail de connaître et appliquer les grands principes de la toxicologie dans une démarche d'évaluation clinique et d'être en mesure de traiter des enjeux liés à l'évaluation des risques, la réglementation et la prévention

Objectifs spécifiques

Plus spécifiquement, au terme de ce cours, le résident sera en mesure :

1. Connaître les grands principes de la toxicologie et décrire les différents types de toxicité
2. Afficher une solide compréhension de la relation *dose-réponse*,
3. Expliquer les mécanismes d'absorption, de distribution et excrétion (toxicocynétiques) des toxiques sur le métabolisme (biotransformation) et l'excrétion des toxiques ADME
4. Expliquer les méthodes/techniques utilisées pour établir la toxicité de produits

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

5. Décrire les mécanismes de toxicité
6. Décrire les effets des substances toxiques en fonction des organes cibles

Livres de référence:

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edition, 459 pages
- Reichi F.X., Ritter L. 2011, Illustrated handbook of toxicology, Thieme, 348 pages

- Pour en savoir plus:
- Casarett and Doull's 2013 Toxicology the basic science of poisons, 8 th edition, Ed: Curtis D. Klassen, McGraw Hill Education, 1454 pages

Rôles CanMed visés :

Les rôles visés sont ceux d'expert médical, de communicateur, de collaborateur, de gestionnaire et d'érudit

Expert

- Connaître les mécanismes d'absorption, de distribution (toxicocynétiques) des toxiques sur le métabolisme (biotransformation) ADM et l'excrétion des toxiques
- Reconnaître les effets des différents toxiques sur l'organisme
- Utiliser de façon appropriée les tests biologiques pour estimer l'exposition des travailleurs à des toxiques et en distinguer les avantages et limites

Communicateur

- Expliquer les mécanismes d'action des toxiques (toxicodynamiques) et du rôle des facteurs susceptibles d'en moduler les effets (facteurs physiologiques et environnementaux)
- Fournir avec exactitude des renseignements pertinents et des explications sur les toxiques aux travailleurs et leur famille, aux entreprises,

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Collaborateur

- Collaborer efficacement avec les autres professionnels (toxicologues à l'identification des risques, l'élaboration et l'application des stratégies d'échantillonnage

Gestionnaire

- Utiliser adéquatement la surveillance biologique pour l'estimation de l'exposition des travailleurs à des toxiques.

Érudit

- Acquérir des connaissances dans les nouveaux champs d'application de la toxicologie (génomique, nanotechnologie)

Objectif 1 : Connaitre les grands principes de la toxicologie et décrire les différents types de toxicité,

Compétence visées : expertise

Introduction

En santé au travail, la toxicologie s'intéresse d'une part aux substances chimiques utilisées dans l'industrie, traite de l'identification, de l'analyse, des mécanismes d'action, du métabolisme et des interactions des substances chimiques et d'autre part au diagnostic des intoxications, du traitement et de la prévention des effets néfastes pouvant découler d'une exposition.

La toxicité peut résulter d'une action locale comme une brûlure chimique, une irritation bronchique, ou de manifestations systémiques suite à une exposition à des solvants par inhalation. Selon que l'intoxication est aiguë ou chronique, la mise en évidence d'une causalité entre exposition et effet sur la santé sera moins ou plus difficile.

L'interaction (i.e., type et intensité de l'effet) entre un toxique et un organe ou un tissu (cible) est relativement spécifique et dépend de l'affinité de la substance avec des récepteurs,
Version 2014-02-28

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

macromolécules; de la distribution souvent inégale du produit dans l'organisme (affinité physico-chimique); de la dose et de la durée de l'exposition.

Toxicité

La toxicité peut ainsi être décrite selon i) la durée de l'exposition, ii) le site d'action, iii) la nature de la réponse, et, iv) l'intensité de la réponse à un mélange.

a. Durée d'exposition

Les effets toxiques associés à de courtes expositions à de fortes doses diffèrent généralement de ceux qui apparaissent suite à des expositions à des concentrations plus faibles mais pour des périodes plus longues (exposition unique vs expositions répétées):

- ✓ Toxicité aiguë:
- ✓ Toxicité sub-chronique:
- ✓ Toxicité chronique:

LOI DE HABER

EFFET DOSE = C x T

L'effet d'une substance est fonction du produit de la concentration et de la durée d'exposition (C x T), qui détermine la **dose**

b. Selon le site d'action

La voie d'exposition de même que les propriétés physico-chimiques des substances, lesquelles gouvernent l'affinité d'un toxique pour certains tissus particuliers, sont des facteurs qui peuvent faire en sorte que les effets toxiques pourront se manifester localement ou à distance (i.e., action élective sur un organe particulier).

- ✓ Action locale: la toxicité s'exerce à l'endroit du contact
- ✓ Action systémique: la toxicité s'exerce à un endroit plus ou moins éloigné du site de contact.

c. Selon la nature de la réponse

- ✓ Réversible ou non réversible
- ✓ Immédiate ou retardée

d. Selon l'intensité de la réponse

- ✓ Effets indépendants
- ✓ Effets additifs
- ✓ Effets super additifs
- ✓ Effets infra additifs

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

L'intensité des effets toxiques associés à une substance dépend principalement de la **dose**. Cependant, il s'avère parfois difficile de quantifier précisément l'intensité de ces effets. En effet, non seulement l'intensité est fonction de la dose mais également la nature (types) de ces effets toxiques produits qui peuvent être différents selon la dose, varier d'une espèce à l'autre ou selon la durée d'exposition (aiguë versus chronique). On peut cependant classer les substances en fonction de certains critères, liés notamment aux types d'effets produits, comme par exemple, la létalité, l'apparition de tumeurs ou la toxicité affectant un organe particulier.

Activités

Lire

[Le chapitre 5 sur la toxicologie écrit par : Viau Claude, Tardif Robert \(2003\)](#)

http://www.google.ca/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CDAQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.dsest.umontreal.ca%2Fdocuments%2F11Chap05.pdf&ei=sDgUvr_HlvksASBzIEQ&usg=AFQjCNHv4ITViJbydcuV0fkx49GE2pR7NA&sig2=hdNH1B-H3QTKWK2FtMHjSQ

Lire

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edition, chapitre 2 p: 5-17
- Reichi F.X., Ritter L. 2011, Illustrated handbook of toxicology, Thieme, P: 2-6

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Objectif 2 : Afficher une solide compréhension de la relation dose-réponse

Relations dose-effet et relation dose-réponse

À chaque dose correspond un degré d'intensité pour un effet toxique apparaissant chez l'organisme qui reçoit cette dose. Plus la dose est élevée plus l'intensité de l'effet est forte **relation dose-effet** À chaque dose correspond une fréquence d'apparition (i.e., le nombre de personnes touchées dans une population) d'un effet toxique dans une population donnée. Plus la dose est élevée, plus cette fréquence augmente **relation dose-réponse**.

SEUIL DE TOXICITÉ

En général, il existe une dose ou une concentration minimale en deçà de laquelle, il n'y aura pas apparition de manifestation de toxicité (dose seuil, concentration seuil). Cependant, dans certaines circonstances ou pour certains types de substances (p. ex., cancérogènes à action mutagène), l'on considère que même une dose infime (une molécule) peut être suffisante pour provoquer la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse (absence de seuil).

Les voies d'exposition

L'apparition et l'intensité des effets toxiques, de même que le site-cible affecté au niveau de l'organisme peuvent varier selon la nature de l'exposition.

La nature d'une exposition dépend du compartiment environnemental où se retrouve la substance (eau, sol, air), de la forme physique des substances (gaz, liquides, particules), de leurs propriétés physico-chimiques (hydrosolubilité, liposolubilité) et de la durée du contact (court, prolongé).

Les voies d'expositions, quant à elles, diffèrent selon que les expositions sont intentionnelles ou accidentelles (p.ex., exposition professionnelle versus prise de médicaments).

Un contact avec des substances toxiques peut se faire de diverses façons; par exemple, par des aliments, par l'air inhalé, par manipulation de liquides (eau, solvants), par contact avec une autre personne, par injection.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Dans le cas où plusieurs voies sont impliquées la détermination de l'exposition **totale** devient importante et particulièrement pertinente pour l'évaluation du risque réel encouru par les personnes exposées à une substance toxique présente dans plusieurs compartiments environnementaux (p.ex., cadmium, mercure, trihalométhanes).

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

a. **Les relations dose/sources d'exposition** Émission: Dispersion: Déposition:

La dispersion est le phénomène qui détermine dans une bonne mesure la relation entre l'émission et la déposition. Les modes d'émission et de déposition d'une substance toxique peuvent varier de façon importante pour une même substance de même que d'une substance à l'autre; cela se traduit par des fluctuations au niveau de l'intensité des expositions.

b. **Les relations dose-effet et dose-réponse**

- **(Dose = concentration x durée)**

L'importance d'un effet toxique (i.e., sévérité ou le nombre d'individus affectés dépend de plusieurs facteurs; parmi ces derniers on note:

- intensité de l'exposition
- durée de l'exposition
- sensibilité des individus exposés

c. **La relation exposition (dose)-effet: (tissu, organe, individu)**



HYPOTHÈSES À LA BASE DE L'INTERPRÉTATION DE LA RELATION DOSE-EFFET:

- 1) il existe une relation de cause-à-effet entre l'exposition à une substance et la production d'un effet toxique;
- 2) il existe des récepteurs (moléculaires, cellulaires) avec lesquels les substances interagissent pour produire un effet au niveau d'un site-cible;
- 3) la sévérité d'un effet est reliée à la concentration de la substance au niveau des récepteurs;
- 4) la concentration de la substance au site-cible est reliée à la dose administrée ou à la concentration d'exposition.

d. **Les récepteurs**

La toxicité d'un grand nombre de substances résulte de l'interaction entre des molécules de cette substance et certaines macromolécules de l'organisme.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Ces interactions sont plus ou moins spécifiques; les molécules "toxiques" et les macromolécules biologiques peuvent avoir une affinité plus ou moins grande les unes pour les autres (sélectivité et spécificité).

Plusieurs phénomènes sont à l'origine des interactions "molécule-récepteur":

- i) forces électrostatiques
- ii) force de Van der Waals
- iii) liaisons covalentes
- iv) ponts "hydrogène"

Récepteurs: *les récepteurs sont des composants cellulaires (p. ex., macromolécules protéiques, acide nucléique ou complexe protéo-phospholipidiques) qui interagissent de façon spécifique avec des substances et initient une série d'évènements biochimiques conduisant à la production d'un effet biologique.*

Agoniste (substance active): l'activation de récepteurs par une substance dite "agoniste" induit la production d'un effet. Le pourcentage de l'effet maximal dépend du pourcentage d'occupation des sites récepteurs par l'agoniste (concentration + affinité).

Antagoniste : substance qui se lie à un récepteur sans pour autant l'activer (pas d'effet) et, du même coup, qui empêche un agoniste de se lier à ce même récepteur.

i) **Antagonisme réversible** (compétitif): une augmentation de la concentration de l'agoniste peut contrecarrer l'inhibition et permettre d'atteindre l'effet maximal (effet surmontable).

ii) **Antagonisme irréversible** (non-compétitif): une augmentation de la concentration de l'agoniste ne permet pas d'annuler les effets d'un antagoniste irréversible.

iii) **Antagonisme chimique:** découle généralement de la réaction chimique entre une substance et la substance agoniste qui est ainsi inactivée.

iv) **Antagonisme fonctionnel:** lorsqu'une substance agoniste A produit un effet contraire ou opposé à celui produit par une substance agoniste B.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

La théorie des récepteurs ne permet pas d'expliquer toutes les formes de toxicité. En effet, plusieurs effets toxiques sont peu spécifiques ou résultent de liaisons covalentes avec des macromolécules biologiques lesquelles ne sont pas des récepteurs au sens strict.

DOSE SEUIL

DOSE SEUIL

L'existence de mécanismes de régulation (homéostasie) fait en sorte que des expositions "faibles" ne se traduisent pas nécessairement par des manifestations toxiques. Cependant, au-delà d'une certaine dose ou concentration (seuil), les mécanismes de compensation (réparation) ne suffisent plus à empêcher l'apparition d'effets néfastes.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

e. La relation «dose – réponse» (groupe, population)

Cette relation permet, entre autres, de quantifier le potentiel toxique d'une substance (p. ex, détermination de la dose létale 50%) ou de déterminer la valeur d'une dose-seuil (dose-acceptable) pour une population.

EFFET CONSIDÉRÉ EST DE TYPE «QUANTAL»

Cette relation dose-réponse décrit l'augmentation du nombre d'individus d'une population qui sont affectés au fur et à mesure que la dose augmente.

Si tous les individus d'une population possédaient une sensibilité égale, l'intensité d'un effet produit chez tous ces individus serait la même, et ce, à toutes les doses. Or, dans la majorité des situations, les individus manifestent des sensibilités différentes (individus peu sensibles/individus sensibles).

a) DE50 ou CE50 : Dose ou concentration qui selon la relation dose- réponse, produit un effet donné chez 50% des individus d'une population.

DL50 ou CL50 : Dose ou concentration létale 50%.

b) La pente de la relation dose-réponse est un indicateur de la sensibilité d'une d'un groupe de personnes (population).

c) MTD: dose maximale tolérée b) La pente de la relation dose-réponse est un indicateur de la sensibilité d'un groupe de personnes (population).

f. Importance de la DL50

Dose ou de concentration qui nous renseigne sur le potentiel toxique d'une substance. Cette valeur est déterminée statistiquement pour des conditions particulières d'administration. Nous utilisons cette valeur pour comparer les substances entre elles au niveau de leur toxicité. Cet indice ne concerne cependant qu'un aspect relié à la toxicité d'une substance. Ce sont des valeurs qui sont difficilement extrapolables d'une espèce à l'autre.

g. Échelle de toxicité

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Référence http://fr.wikipedia.org/wiki/Dose_l%C3%A9tale_m%C3%A9diane

La DL_{50} s'exprime en unités de masse de substance par masse corporelle, c'est-à-dire en g/kg.

Exemple : Une quantité de 3200 mg d'un produit toxique ayant une DL_{50} de 40 mg/kg provoquerait théoriquement la mort de la moitié des humains pesant 80 kg.

La DL_{50} permet de mesurer la toxicité d'une substance et d'établir des *classes de toxicité*.

Classes de toxicité : Échelle Gosselin, Smith et Hodge

Dose orale probablement mortelle (humain)	Classe de toxicité
Moins de 5 mg/kg	Super toxique
De 5 à 50 mg/kg	Extrêmement toxique
De 50 à 500 mg/kg	Très toxique
De 500 à 5 000 mg/kg	Modérément toxique
De 5 000 à 15 000 mg/kg	Légèrement toxique
Plus de 15 000 mg/kg	Très peu toxique

En général, plus la DL_{50} est petite, plus la substance est toxique. Le contraire est également vrai : plus la DL_{50} est élevée, plus la toxicité est faible.

Activités :

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edition, chapitre 3 p: 21-44
- Tardif, R. et Lapointe, G. (2003) Toxicologie industrielle. In Manuel d'hygiène du travail (B. Roberge, J. E. Deadman, M. Legris, L. Ménard et M. Baril, rédacteurs), pp. 41-59. Modulo-Griffon, Mont-Royal
- **Évaluation :**

Répondre aux questions P: 45 (Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology),

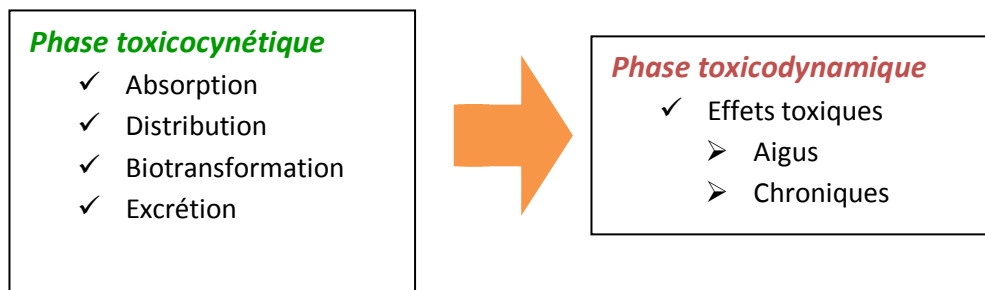
Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Objectif 3

Expliquer les mécanismes d'absorption, de distribution et excrétion (toxicocynétiques) des toxiques sur le métabolisme (biotransformation) et l'excrétion des toxiques (ADME)

- ✓ Phase toxicocinétique: absorption; distribution; biotransformation; excrétion.
- ✓ Phase toxicodynamique: interaction entre une substance et une molécule endogène (effets toxiques)



Toxicocynétique

Absorption, distribution, biotransformation, excrétion

La connaissance de la métabolisation d'un toxique par l'organisme est une étape incontournable qui permet d'aborder l'évaluation des risques pour la santé des personnes exposées. Comprendre la toxicologie, c'est notamment comprendre la notion de flux d'entrée et de flux de sortie d'un toxique dans l'organisme

L'ensemble des processus qui gouvernent le devenir des substances dans l'organisme (absorption, distribution, biotransformation, excrétion) déterminent la concentration de ces substances dans les divers compartiments de l'organisme (p. ex., tissus, organes, sang), incluant les tissus-cibles et en conséquence l'intensité et la durée des effets.

Absorption, distribution

- 1) quantité totale dans l'organisme;
- 2) distribution relative dans les tissus et fluides.

Biotransformation (métabolisme), excrétion :

- 1) quantité éliminée,

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

- 2) vitesse d'élimination,
- 3) accumulation.

Les processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion impliquent que les substances traversent des membranes biologiques. Or, il existe plusieurs facteurs qui sont susceptibles d'influencer le passage des substances à travers les membranes biologiques.

1. Le passage transmembranaire

1.1 Structure de la membrane cellulaire

1.2 Facteurs déterminant le taux de transfert d'une substance à travers les membranes biologiques:

- A. caractéristiques des tissus
- B. conditions d'exposition
- C. caractéristiques de la substance

1.3 Les mécanismes de transport transmembranaire

A. Diffusion passive. Mécanisme emprunté par la plupart des xénobiotiques. Le passage se fait dans le sens du gradient de concentration (+ concentré vers le -concentré) qui existe de part et d'autre de la membrane.

Le taux de diffusion dépend du caractère liposoluble et hydrosoluble des substances.

Le pH du milieu de même que le pKa d'une substance déterminent l'importance de la forme non-ionisée de celle-ci.

L'IONISATION

Les substances chimiques en solution existent sous deux formes: ionisées, non-ionisées. Une substance ionisée ne traverse que très difficilement les membranes biologiques. Les proportions respectives des formes ionisées et non-ionisées dépendent du pKa de la substance et du pH du milieu dans laquelle elle se trouve.

Le pKa d'une substance est le pH où 50% de la substance est ionisée et 50% non ionisée. Les acides forts ont un pKa faible et les acides faibles, un pKa très élevé. Le degré d'ionisation d'une molécule est exprimé par l'équation suivante :

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

L'équation d'Henderson-Hasselbach permet de calculer le rapport de formes ionisées et non-ionisées pour les substances "basiques" ou "acides":

Acides :

$$pK_a - pH = \log \frac{[ionisé]}{[non\ ionisé]}$$

Bases :

$$pK_a - pH = \log \frac{[ionisé]}{[non\ ionisé]}$$

B. Filtration. Le transport des substances hydrosolubles et des petites molécules chargées se fait via des pores ou des canaux aqueux situés dans la membrane cellulaire et est limité aux substances hydrophiles et de faible masse moléculaire. Le taux de filtration est déterminé par le gradient de pression osmotique ou hydrostatique. L'eau de même que des substances très solubles (p. ex., sels, urée, mannitol) dans l'eau traversent les membranes par filtration "passive".

C. Diffusion facilitée. Tout comme dans la diffusion simple, le transfert se fait dans le sens du gradient de concentration. Cependant, ici la vitesse du transfert est supérieure, i.e., non-proportionnelle au gradient de concentration. Cela est dû à la présence de transporteurs qui facilite le transfert (p. ex., glucose). C'est un processus substrat- spécifique, saturable (cinétique d'ordre 0) mais ne qui nécessite pas un apport d'énergie.

D. Transport actif. Ce processus permet un transfert contre un gradient de concentration souvent impliqué dans les phénomènes d'excrétion et qui nécessite un apport d'énergie. Processus rapide, très efficace, substrat spécifique et saturable.

E. Pinocytose / phagocytose. Ce mécanisme implique en l'invagination de la membrane autour, par exemple, d'une gouttelette ou d'une particule pour former une vacuole qui sera transférée de l'autre côté de la membrane. Plusieurs cellules du système de défense de l'organisme utilisent ce mécanisme pour éliminer des toxines ou des substances

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

toxiques [macrophages (poumons); leucocytes (sous-cutané)].

Principales caractéristiques des systèmes de transport transmembranaire

Sources d'énergie	Mécanisme	Nature des molécules
Mouvements moléculaires [Énergie cinétique]	Diffusion à travers la membrane	Molécules hydrophobes
	Diffusion à travers les pores	Petites molécules hydrophiles (p.ex., ions)
Pression osmotique ou hydrostatique	Filtration	Petites molécules hydrophiles + H ₂ O
Mouvements moléculaires	Diffusion facilitée	Molécules liées à des transporteurs
Énergie métabolique	Transport actif	Molécules liées à des transporteurs
Énergie métabolique	Pinocytose	Grosses molécules

I

ABSORPTION (voies d'entrée dans l'organisme)

Dans la majorité des situations, les xénobiotiques exercent leurs effets néfastes une fois présents dans l'organisme. Plusieurs portes d'entrée sont possibles et chacune possèdent ses caractéristiques propres.

Tractus gastro-intestinal (voie orale). L'intensité de l'absorption est déterminée principalement par le caractère lipophile des substances. L'absorption (résorption) peut se faire tout le long du tractus digestif. À noter, qu'il peut également y avoir absorption au niveau de la bouche (résorption buccale, sub-linguale).

La surface joue un rôle important dans l'intensité du phénomène d'absorption: cavité orale

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

(0.02), estomac (0.1-0.2), petit intestin (100).

La résorption au niveau gastro-intestinal peut donner lieu à ce que l'on appelle le phénomène de "**premier passage hépatique**". Certaines substances, une fois modifiées par les enzymes impliquées dans la biotransformation, peuvent être sécrétées dans la bile laquelle se déverse dans l'intestin. Ce phénomène a parfois comme résultat de ralentir l'élimination de ces substances, si elles empruntent le "**cycle entéro-hépatique**".

Poumon (voie pulmonaire). Voie d'entrée privilégiée pour les gaz, les solvants volatils et les aérosols (particules solides ou liquides en suspension dans l'air).

Le volume d'air inspiré quotidiennement par un individu moyen est d'environ 20 000 litres (20 m³). Selon leurs caractéristiques physico-chimiques les xénobiotiques inhalés se distribuent dans un premier temps dans les divers compartiments de l'appareil respiratoire. Certaines se retrouvent ensuite dans la circulation sanguine pendant que d'autres sont éliminées avant même d'atteindre la circulation

Au niveau alvéolaire, (surface = 100 m²) la barrière cellulaire est très mince (< 1 micron); 3 facteurs contribuent à favoriser l'absorption des substances au niveau pulmonaire:

- surface alvéolaire très grande,
- surface des capillaires pulmonaires très grande,
- perfusion sanguine élevée (100% output cardiaque).

Les caractéristiques physico-chimiques déterminent en grande partie l'intensité de l'absorption au niveau pulmonaire de même que les mécanismes impliqués. Ces mécanismes différeront selon que les xénobiotiques se présentent sous forme de vapeurs, gaz ou particules.

a) Gaz et vapeurs. La solubilité dans le sang détermine en grande partie la quantité absorbée des gaz et des vapeurs. On peut également citer le débit sanguin aux poumons et la ventilation pulmonaire.

Les **substances très hydrosolubles** (p.ex., acétone, SO₂) se dissolvent dans le liquide qui recouvre les parois de l'arbre trachéo-bronchique et peuvent être absorbées avant d'atteindre la région alvéolaire soit, par diffusion passive ou à travers les pores de la membrane cellulaire.

Les **substances très liposolubles** (p.ex., plusieurs solvants organiques) traversent au niveau alvéolaire et se dissolvent dans le sang plus ou moins facilement (en fonction du coefficient de partage sang: air):

- i) Substances à forts coefficients de partage sang:air. (p.ex., styrène, xylène)

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

- ii) Substances à faibles coefficients de partage sang:air. (p.ex., méthylchloroforme, cyclohexane)

L'intensité de l'absorption est influencée principalement par

- la ventilation pulmonaire pour ce qui est des substances très solubles
- la perfusion sanguine aux poumons pour ce qui est des substances peu solubles.

b) Aérosols (particules liquides et solides) La déposition des particules solides (p.ex., poussières, fibres, microorganismes) ou liquides (p.ex., acides, huiles) dans les différentes régions anatomiques du système respiratoire dépend principalement des facteurs suivants:

- i) diamètre et formes des particules
- ii) vitesse de l'air
- iii) anatomie de l'arbre respiratoire
- iv) paramètres respiratoires
- v) caractère hydrosoluble

La dimension des particules en suspension détermine le degré de pénétration ou de déposition dans les voies respiratoires.

Diamètre des particules	Site et mécanisme de déposition	Mécanisme d'élimination
$p \geq 5 \mu\text{m}$	Naso-pharynx par impact sur la muqueuse	Toux Éternuement Mouchage
$1 \mu\text{m} \leq p \leq 5 \mu\text{m}$	Tractus trachéo-bronchique (impact ou sédimentation)	Système muco-ciliaire Déglutition
$0.1 \mu\text{m} \leq p \leq 1 \mu\text{m}$	Collision avec la membrane alvéolaire	Mouvements ascendants: fluide ou cils, phagocytose Système lymphatique
$p < 0.1 \mu\text{m}$	Pas de déposition	

La peau (voie percutanée)

La peau est une porte d'entrée de plusieurs substances. C'est le cas notamment dans l'industrie chimique ou en agriculture. La peau est une barrière relativement imperméable qui est difficile à traverser. La peau est formée de plusieurs couches: l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Les deux premières jouent un rôle particulier vis-à-vis l'absorption percutanée.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

1) Épiderme: élément composé de plusieurs couches de cellules. Les couches externes composées de cellules mortes (10 µm) forment le "*stratum corneum*" riche en kératine et qui constitue une barrière au passage des substances. Certaines substances peuvent quand même traverser l'épiderme par diffusion passive.

2) Derme: recouvert par l'épiderme, le derme est constitué de tissus conjonctifs et de tissus adipeux. On y retrouve également deux protéines, le collagène et l'élastine, qui confèrent à la peau sa résistance et son élasticité. On y retrouve également des capillaires, des glandes (sébacées, sudoripares) des terminaisons nerveuses et des follicules pileux. Le derme est beaucoup plus vascularisé, ce qui facilite la diffusion d'une substance vers la circulation sanguine. En général les substances liposolubles sont bien absorbées par la peau (p.ex., solvants organiques, certains colorants, insecticides organophosphorés

Signification toxicologique de la voie d'entrée

Règle générale, les xénobiotiques exercent leur effets toxiques une fois à l'intérieur de l'organisme. La voie d'entrée représente un facteur déterminant l'intensité et la durée des effets toxiques résultant de l'exposition aux xénobiotiques.

En effet, la voie d'entrée affecte, par exemple, la vitesse à laquelle une substance atteint la circulation systémique (absorption vs élimination), l'importance de la fraction **biodisponible**, de même que les proportions des formes nocive et inactive.

Biodisponibilité

Fraction d'une dose (quantité) qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

DISTRIBUTION

Une fois absorbée, la substance présente dans le sang, sera disséminée dans les divers compartiments (tissus, organes) de l'organisme où elle pourra 1) exercer son effet, 2) être éliminée ou 3) être emmagasinée. Ce processus de distribution implique le passage à travers

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

une foule de membranes biologiques. En général, la distribution des xénobiotiques est mal connue contrairement aux médicaments

Exemples:

- i) Molécules neutres et liposolubles traversent facilement les membranes et s'accumulent dans les graisses.
- ii) Molécules polaires et hydrosolubles traversent mal les membranes et ont tendance à demeurer dans le compartiment vasculaire.

PRINCIPAUX DÉTERMINANTS DE LA DISTRIBUTION DES XÉNOBIOTIQUES

- a. Perfusion sanguine des organes:* Certains organes sont très vascularisés (cerveau, reins) alors que d'autres le sont beaucoup moins (graisses, peau). Cependant, une masse totale importante peut avoir une influence plus grande que la perfusion de ces compartiments notamment pour les substances très liposolubles (compartiment adipeux).
- b. Affinité des substances pour les tissus:* les caractéristiques physico-chimiques des substances et la composition chimique tissulaire déterminent cette affinité que l'on décrit souvent par un coefficient de partage tissu/sang.

BIOTRANSFORMATION


Les réactions de biotransformation se traduisent par des modifications, via l'action d'enzymes, de la structure chimique d'un xénobiotique. Ces réactions de biotransformation augmentent en général le caractère polaire des xénobiotiques, ce qui les rend plus solubles dans l'eau et donc plus facilement « excrétables » dans l'urine.

IMPLICATIONS AU PLAN BIOLOGIQUE

Au cours de l'évolution, les organismes vivants se sont dotés de mécanismes visant à favoriser l'élimination des substances étrangères, ce qui constituait en quelque sorte un système de protection. La biotransformation constitue l'un de ces mécanismes.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Conséquences des réactions de biotransformation:

- 1) Les xénobiotiques deviennent plus hydrosolubles ce qui favorise leur excrétion rénale.
- 2) Les xénobiotiques perdent leur activité (pharmacologique, toxique), les métabolites étant généralement moins actifs. Cependant, il existe de nombreux exemples démontrant que des substances deviennent toxiques ou plus toxiques (p.ex. hexane  2,5-hexanedione) après biotransformation.

L'organe le plus impliqué dans les réactions de biotransformation est le foie. D'autres tissus ou organes possèdent également cette capacité: peau, poumon, flore microbienne, placenta... Il existe 2 principaux types de réactions de biotransformation: les réactions de phase I et de phase II.

Les réactions de phase I:

Elles consistent en des modifications de la structure d'une molécule par introduction ou le *démasquage* de groupements polaires.

Trois types de réactions chimiques permettent ce résultat:


Oxydation, réduction, hydrolyse.

LE PHÉNOMÈNE D'INDUCTION ENZYMATIQUE

De nombreux substrats sont capables de causer une augmentation de la quantité de certains enzymes ou de l'activité de certains d'entre eux (p.ex., cytochrome P450). Ce phénomène qui en est un d'adaptation, en quelque sorte, peut se traduire par une accélération de l'élimination par biotransformation de l'inducteur lui-même ou de toute autre substance métabolisée par ce même enzyme. Conséquences cliniques?


Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)


Une foule de xénobiotiques ont la capacité d'induire certaines formes de cytochromes P-450; parmi eux, nous retrouvons:

- ✓ des contaminants de l'environnement: dioxines, DDT, HAP, BPC, hydrocarbures halogénés;
- ✓ la fumée de cigarette (effet dose-dépendant);
- ✓ l'éthanol (alcool) qui peut induire son propre métabolisme  tolérance. Quand l'alcool est présent dans le sang, il inhibe la biotransformation d'une foule de produits. À l'inverse, l'ingestion chronique peut accélérer la biotransformation de ces mêmes produits (chez le sujet sobre);
- ✓ Diète: contenu de la diète en protéines;

- ✓ Médicaments (interactions médicamenteuses): p.ex., phénylbutazone, phénytoïne.

Bioactivation consécutive aux réactions de phase I:

Les réactions de phase I ont généralement pour résultat de diminuer l'intensité et la durée des effets toxiques étant donné qu'elles contribuent à éliminer la substance (espèce toxique) de l'organisme  *processus de détoxication.*

Il existe cependant plusieurs exceptions à cette règle. En effet, les réactions de phase I donnent souvent lieu à la production de produits plus toxiques (intermédiaires réactifs) que la substance-mère présente au départ  *réactions de bioactivation.*

Les réactions de phase II

Ces réactions impliquent souvent, mais pas nécessairement, un produit de phase I. Le produit final est généralement inactif et très polaire ce qui favorise encore plus son élimination par passage dans l'urine ou dans la bile (processus de détoxication).

Les principales enzymes impliquées dans les réactions de phase II sont: la glucuronyl transférase, la glutathion-S-transférase, la sulfotransférase, l'époxyde hydrolase et l'acétyltransférase.

Ces enzymes catalysent des réactions qui conduisent en une conjugaison du produit initial avec une molécule endogène (acide glucuronique, glutathion, sulfate, acétyl Co-A) pour former un complexe (conjugué) qui est généralement excrété dans l'urine ou dans la bile.

Bioactivation via des réactions de phase II

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Bien que ce phénomène soit moins important, il existe tout de même des exemples montrant que certaines réactions de phase II, à l'instar des réactions de phase I, peuvent mener à la formation d'intermédiaires toxiques. C'est le cas notamment de la réaction du 1,2 dibromoéthane (insecticide, fongicide, additif de l'essence) avec le glutathion.

EXCRÉTION

Les xénobiotiques inchangés ou biotransformés (métabolites) sont éliminés principalement dans l'urine par les reins, mais également dans la bile. Les substances volatiles (p.ex., solvants organiques) peuvent être excrétées inchangées dans l'air exhalé.

D'autres tissus, organes ou liquides biologiques peuvent aussi être impliqués dans l'excrétion de certaines substances: lait maternel, salive, cheveux, placenta.

Excrétion urinaire

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron (glomérule, tube contourné proximal, tube contourné distal, tube collecteur)

FORMATION DE L'URINE

Trois phénomènes contribuent à la formation de l'urine:

- ✓ la filtration glomérulaire
- ✓ les mouvements tubulaires
- ✓ les phénomènes de concentration et de dilution

Influence du pH sur l'excrétion urinaire: (pH de l'urine = 5-6)

Pour les acides

- i) si $pK_a \leq 2$ (acide fort), la substance est toujours ionisée, il n'y a donc pas de réabsorption.
- ii) si $pK_a > 8$, la substance est sous forme non-ionisée, il y a donc réabsorption intense (i.e., excrétion rénale faible).
- iii) si, $2 \leq pK_a \leq 8$, influence variable.

Pour les bases

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

- i) si $pK_a \geq 12$, la substance est toujours ionisée et donc la réabsorption est faible ou pratiquement nulle (excrétion intense).
- ii) si $pK_a < 6$, la substance est non-ionisée, la réabsorption est donc intense pour une substance non-polaire (Excrétion rénale faible).

Principaux facteurs influençant l'élimination urinaire des xénobiotiques:

- ✓ fixation aux protéines (important au niveau de la filtration glomérulaire),
- ✓ importance relative des formes ionisées et non ionisées en regard de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire (influence du pH et du pK_a).


Excrétion biliaire

Certains xénobiotiques (molécules organiques, métaux) sont éliminés dans l'intestin. En général, le passage des substances du foie vers l'intestin exige une étape de biotransformation de la substance-mère en un métabolite polaire et de haut poids moléculaire. La bile constitue un véhicule important impliqué dans l'excrétion des produits de conjugaison provenant des réactions de phase II. Le transfert des substances du sang vers la bile est un processus actif impliquant trois systèmes de transport, selon que les substances sont des acides ou des bases faibles, ou polaires (non-dissociées).

Ces systèmes de transport peuvent être inhibés par certaines substances (inhibition compétitive), ou encore saturés.

Une fois dans l'intestin, les substances excrétées dans la bile peuvent être:

- ✓ excrétées sous forme inchangée dans les fèces,
- ✓ réabsorbées sous forme inchangée,
- ✓ biotransformées par des enzymes pour être ensuite (dans certains cas) réabsorbées dans la circulation sanguine*

* Les produits de cette dernière réaction enzymatique peuvent être excrétés dans les fèces ou retournés dans la circulation sanguine  cycle entéro-hépatique. Ce phénomène

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

tend à ralentir l'excrétion globale d'un xénobiotique et à augmenter l'intensité et/ou la durée des

Excrétion pulmonaire

Bien que moins importante par rapport aux processus d'excrétion rénale et biliaire, l'excrétion par les poumons peut s'avérer importante notamment pour les gaz et composés volatils. L'élimination se fait généralement par diffusion et est conditionnée dans une large mesure par le coefficient de partition **sang: air**. Les substances peu solubles dans le sang sont excrétées rapidement pendant que celles qui se dissolvent facilement sont excrétées plus lentement et dans une moindre proportion.

La description du devenir des xénobiotiques est facilitée par le recours à des représentations simplifiées du corps humain sous forme de compartiments lesquels correspondent à divers tissus, organes ou liquides biologiques.

MODÈLES TOXICOCINÉTIQUES

Il est pratiquement impossible, du moins chez l'humain, de mesurer la cinétique des effets ou des concentrations directement au niveau des organes cibles (p.ex., cerveau, rein, foie). En conséquence, nous assumons, lorsque nous utilisons les modèles compartimentaux, que les effets biologiques, qui sont liés à la concentration du xénobiotique au site cible, sont également liés à la concentration de la substance dans le sang et le plasma. Cette supposition découle d'un postulat voulant que la concentration au site cible soit en équilibre avec la concentration sanguine.

L'utilisation de modèles toxicocinétique nous renseigne sur la façon avec laquelle l'organisme dispose d'une substance. À cette fin, l'analyse toxicocinétique est basée sur l'utilisation de termes mathématiques, ou d'équations, qui permettent de décrire l'évolution temporelle de la biodisposition des xénobiotiques dans le corps.

Il est généralement admis que l'intensité des effets toxiques exercés par des substances étrangères (xénobiotique) est reliée à la concentration de l'espèce toxique au site d'action dans un tissu ou un organe-cible alors que, dans beaucoup de cas, mais pas dans tous les cas, la durée durant laquelle ces effets se manifestent dépend du temps durant lequel l'espèce toxique reste en contact avec le tissu ou l'organe-cible.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Il existe de nombreux exemples montrant que l'administration d'une dose identique de deux substances ayant le même potentiel toxique ne se traduit pas nécessairement par des concentrations identiques de chacune d'elle au site d'action pour une même durée. La principale raison pouvant expliquer ce phénomène est liée à la biodisposition respective des deux substances qui peut être différente.

La biodisposition détermine le sort d'une substance dans l'organisme; en ce sens, elle est le résultat des processus d'absorption, de distribution et d'élimination qui influencent le cheminement des substances dans les divers compartiments du corps humain et qui jouent un rôle clé dans la détermination de la concentration et de la toxicité des espèces toxiques aux sites cibles.

Deux types de modèles sont actuellement utilisés en toxicologie: les modèles compartimentaux et les modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP).

Modèles compartimentaux

Ces modèles sont essentiellement utilisés pour décrire l'évolution des concentrations d'une substance dans des compartiments comme le sang, le plasma ou l'urine en fonction du temps. Dans cette approche, le corps est représenté par un ou plusieurs compartiments hypothétiques n'ayant pas nécessairement de correspondance physiologique ou anatomique.

Modèle ouvert à un compartiment

C'est le modèle le plus simple. Ici, le corps est représenté par un seul compartiment homogène muni d'une entrée et d'une sortie. Nous assumons que les changements, qui se produisent aux niveaux des concentrations sanguines, reflètent des changements similaires au niveau tissulaire, dû au fait qu'il s'établit un équilibre rapide entre les concentrations tissulaires et sanguines.

Modèle ouvert à 2 compartiments

Le modèle à 2 compartiments comprend : un compartiment central qui réfère généralement au compartiment sanguin et un compartiment périphérique qui représentent divers liquides et/ou tissus pour lesquels une substance peut avoir une affinité particulière. Ce système peut être décrit mathématiquement par une équation différentielle comportant deux termes exponentiels

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

En résumé, les paramètres toxicocinétiques décrits plus haut permettent de décrire le comportement d'une substance une fois présente dans le corps. Ces paramètres nous renseignent notamment sur: l'importance de l'absorption, l'intensité de la distribution, les quantités disponibles pouvant exercer des effets ou qui seront éventuellement éliminées, la contribution de différents organes à l'élimination et le taux d'élimination et les possibilités d'accumulation. Ces informations peuvent s'avérer utiles, entre autres, pour prédire l'intensité et la durée d'une contamination "interne" de l'organisme.

Activités

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edition, chapitre 5 P: 57-68, et chapitre 6 p: 71-10
- Reichi F.X., Ritter L. 2011, Illustrated handbook of toxicology, Thieme, p:8-18

Évaluation

- ✓ Répondre aux questions p: 67-68 et 108 Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology,

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Objectif 4: Expliquer les méthodes/techniques utilisées pour établir la toxicité des produits

Introduction

La toxicologie vise la réduction et la prévention de la morbidité et de la mortalité reliées aux expositions à des substances toxiques. Pour être en mesure d'atteindre cet objectif, il est primordial que nous puissions être capables d'identifier et de quantifier les risques associés aux expositions à ces agents toxiques, et de définir, le cas échéant des limites admissibles d'exposition.

Les données sur lesquelles sont fondées les études d'évaluation de la toxicité et des risques toxicologiques peuvent être de nature expérimentale (le plus souvent chez l'animal de laboratoire) ou épidémiologique (mesures faites chez des populations humaines). Évidemment, toute évaluation de la toxicité d'une substance doit être idéalement faite avant qu'elle ne devienne disponible sur le marché.

Certaines données préliminaires sont utiles avant même de procéder à l'évaluation toxicologique d'un produit. Ces informations concernent notamment:

a) caractéristiques physico-chimiques

- structure chimique, forme chimique
- densité, températures de fusion ou d'ébullition
- solubilité dans différents milieux
- taille et formes des particules
- stabilité (chaleur, pH): produits de dégradation
- impuretés, additifs

b) conditions d'utilisation

- types d'emplois (utilisateurs) ou applications
- intensités des expositions (probables, mesurées)
- nature des expositions (ponctuelles, répétées, accidentelles)

c) information toxicologique disponible

- sur le produit lui-même (composants)
- sur des analogues chimiques

Études épidémiologiques

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Études expérimentales animales

Des évaluations toxicologiques sont réalisées chez des animaux de laboratoire auxquels l'on administre des substances potentiellement toxiques suivant des conditions expérimentales rigoureusement contrôlées (nombre de sujets, durée d'exposition, doses ou concentrations d'exposition) dans le but de caractériser qualitativement et quantitativement les effets toxiques qui y sont reliés.

Ces données sont par la suite utilisées pour prédire leur potentiel de toxicité chez l'humain. Cette démarche offre certains avantages:

- 1) la production relativement rapide de données toxicologiques,
- 2) la possibilité de prédire, à priori, l'impact d'une exposition à une substance donnée sur la santé humaine.

Cependant, l'utilisation de ces données peut poser certaines difficultés quand vient le moment de les extrapoler à l'humain. En effet, souvent, les conditions d'exposition (ou d'administration) lors de ces évaluations sont fort différentes de celles qui caractérisent les expositions humaines (doses, durée d'exposition, voies d'exposition) et de plus, certaines espèces animales réagissent différemment à l'action d'un toxique, notamment en ce qui à trait par exemple au(x):

- i) réactions sensorielles
- ii) manifestations neurotoxiques
- iii) manifestations comportementales
- iv) manifestations immunologiques
- v) métabolisme (biodisposition)

Toxicité aiguë

a. Systémique

Test classique consistant à administrer une substance [une ou plusieurs doses] pour une période généralement inférieure à 24 heures (dose unique, continue, répétée): voie orale, inhalation, dermale.

Les espèces animales les plus utilisées sont les souris et les rats, parfois des lapins et des chiens.

Ces épreuves de toxicité servent souvent à déterminer des valeurs de DL50 ou CL50 lesquelles peuvent varier considérablement d'une espèce à l'autre et également en fonction des conditions d'exposition ou d'administration.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Mesures chez les animaux: signes cliniques, autopsie, (histologie), observation du comportement pouvant s'étaler jusqu'à 14-15 jours.

b. Locale

Ces épreuves servent surtout à évaluer le caractère irritant, de certains produits ou préparations, pour la peau, les yeux ou les voies respiratoires. Le lapin et le cobaye sont les espèces les plus souvent utilisées.

Mesures réalisées chez les animaux: érythème et oedème de la peau, manifestations de sensibilisation cutanée, photosensibilisation, toxicité de l'oeil.

Toxicité sub-chronique (~4 semaines→90 jours)

Ces épreuves sont souvent réalisées afin de préparer le terrain pour des études chroniques qui sont de plus grande envergure et très dispendieuses:

- . Espèces: rat, souris (n = 10/ sexe)
- . Groupes: 4 à 5 incluant témoins; une dose sans effet
- . Voies d'administration: orale, dermale, inhalation

Les épreuves de toxicité sub-chronique permettent de déterminer une dose sans effet (ex., NOAEL ou LOAEL).

Mesures: biochimie, morphologie, physiologie (effets cumulatifs, profil toxicocinétique)

2.3. Toxicité chronique (long terme)

- .Durée: 6 à 12 mois et plus ...
- . Espèce: rat (n = 20/ sexe), chien (n = 4/ sexe)
- . Groupes: au moins 4 (incluant témoin)
- . Voies d'administration: orale, dermale, inhalation
- . Durée d'observation: pratiquement la vie complète de l'animal

2.4. Toxicités particulières

Il existe des tests qui visent à étudier certaines formes particulières de toxicité. Plusieurs facteurs contribuent au choix des test qui seront sélectionnés pour une substance: par exemple, les populations exposées, les voies d'entrée dans l'organisme, des analogies avec des substances dont la toxicité est connue, les organes ou systèmes affectés, pathologies

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

appréhendées. Parmi ces dernières, la toxicité sur la reproduction (reprotoxicité), la cancérogénécité, la mutagénécité et la tératognécité font l'objet d'une attention particulière.

Reprotoxicité

. Fertilité et capacité de reproduction

- i) mâle : spermatogénèse
- ii) femelle : développement de l'ovule

Les épreuves de toxicité chronique servent à déterminer des doses ou concentrations sans effets à partir des relations doses-effet et doses-réponse (**NOAEL, LOAEL**). Elles peuvent servir également à préciser le mode d'action des substances.

Mesure:

- Index de fertilité (% grossesses)
- Index de viabilité (rapport morts/vivants)
- Croissance et survie durant les premières semaines de la vie
- . Développement du foetus et du nouveau-né
- . Études multi-générationes où 3 générations sont exposées à l'agent toxique

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Objectif 5: Décrire les mécanismes de toxicité

Introduction

Les différents types de toxicité peuvent résulter des phénomènes suivants :

- a) action directe → lésions tissulaires
- b) effets pharmacologiques, physiologiques ou biochimiques
- c) effets tératogènes
- d) effets immunotoxiques
- e) effets mutagènes
- f) effets cancérogènes

La réponse toxique qui peut être graduelle ou quantale se traduit par les phénomènes suivants :

- a) Mort : LD50;
- b) Changements pathologiques : tumeurs, destruction des tissus (macro- ou micro-);
- c) Changements biochimiques : enzymes, voies métaboliques;
- d) Changements physiologiques : température, pression sanguine, comportement, activité;
- e) Altération de l'état général (marqueurs de toxicité) : poids corporel, ingestion de nourriture, volume urinaire, poids des organes □ toxicité générale ou spécifique.

Mécanismes et réponses cellulaires

Dommages réversibles

Dommages irréversibles mort

Événements primaires (dommages initiaux)

Peroxydation des lipides. Radical libre (activation métabolique) issu de la scission homolytique d'un lien covalent dans une molécule; l'addition d'un électron ou abstraction d'un H par un autre radical au niveau du réticulum endoplasmique (cyt. P-450).

Les radicaux libres sont extrêmement réactifs (électrophiles) et peuvent réagir avec de nombreux composants cellulaires (phospholipides membranaires, ADN, ARN).

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Les lipides qui sont des acides gras non-saturés (membrane cellulaire) sont attaqués par les radicaux libres et/ou l'oxygène activé : processus maintenu autocatalytiquement (réaction en chaîne) → affecte la fluidité des membranes.

Exemple : Ozone, paraquat, radiations, CCL4

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Liaison covalente à des macromolécules biologiques

- a. intermédiaires réactifs (électrophiles)
- b. liaison à des protéines ou autres macromolécules (ADN) comportant des atomes nucléophiles.

Dans certains cas, les liaisons impliquent des sites critiques et affectent les fonctions associées à des protéines, enzymes ou membranes biologiques.

Modification du pool des «thiols»

Certains intermédiaires réactifs (IR) réagissent avec le GSH réduit, directement ou via l'intermédiaire d'enzymes (GSH-transférases) :

- une production importante d'IR peut se traduire par une diminution du
- GSH cellulaire.
- IR peut oxyder le GSH (GSSG) ou d'autres thiols (p.ex. protéines)
- si le taux d'oxydation excède la capacité de la GSH-réductase, le GSSG quitte la cellule et n'est plus disponible et éventuellement la concentration de GSH diminue; la cellule devient plus vulnérable.

Inhibition enzymatique

Par exemple l'inhibition du cytochrome a3 par l'ion CN⁻ conduit à un arrêt de la respiration cellulaire, ce qui peut avoir des conséquences graves au niveau du SNC. Le fluoroacétate bloque le cycle de Krebs via une inhibition de l'acétyl-CoA synthétase (cycle de Krebs) et cela provoque une chute de la production d'ATP.

Le plomb inhibe plusieurs enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'hémoglobine.

Ischémie

Phénomène caractérisé par une diminution ou une cessation de l'apport sanguin dans un tissu qui cause une diminution d'O₂ et de nutriments (glucose) pour les cellules
→Dommages, mort cellulaire (nécrose ischémique).

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Le manque d'O₂ conduit à une hypoxie ou anoxie. Par exemple certains nitrites ont pour effet de transformer une partie de l'hémoglobine en méthémoglobine laquelle est incapable de transporter l'O₂. L'oxyde de carbone se fixe à l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine.

Événements secondaires

Modifications de la structure et de la perméabilité des membranes

Les membranes plasmiques ou internes entourant certaines organelles sont sensibles à des phénomènes comme la peroxydation des lipides décrite plus haut. Les effets produits peuvent être divers puisque de nombreux systèmes et enzymes sont associés aux membranes biologiques. En particulier les groupements thiols présent dans de nombreux tissus seront impliqués dans ce type de dommages (Hg ds les reins; diméthyl-Hg dans le SNC). La destruction des membranes a plusieurs impacts dont, entre autres, l'entrée ou la sortie d'ions ou de substances endogènes et le gonflement cellulaire.

Modification du cytosquelette

Par exemple, la liaison de certaines substances toxiques (phalloïdine, cytochalasins contenu dans certains champignons) à des filaments d'actine, stabilisent ces mêmes filaments empêchant ainsi leur dépolymérisation → relâchement de Ca⁺⁺ du compartiment cellulaire qui peut conduire à une dissociation des microfilaments d'actine.

Inhibition de la fonction mitochondriale (Chaîne de transports des électrons)

Diverses substances toxiques provoquent :

- gonflement des mitochondries (hydrazine aiguë)
- formation de mégamitochondries (hydrazine chronique)
- rupture de la membrane
- contraction des mitochondries (anoxie) → détérioration

Ex. CN-, 2,4-dinitrophénol MPTP, hémichlorobutadiène (métabolite).

Domage au réticulum endoplasmique

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Le RE lisse est le site du métabolisme oxydatif de nombreux xénobiotiques. Cette structure est sensible à l'attaque par des électrophiles (époxydes) et des radicaux libres. Par exemple le CCL4 affecte le RE lisse et rugueux ce qui a pour conséquence d'interférer avec le métabolisme et la synthèse des protéines.

Diminution d'ATP et autres co-facteurs

Ce phénomène résulte souvent d'une interférence dans le processus de phosphorylation oxydative au niveau des mitochondries → ATP. Il peut s'agir également d'une utilisation excessive d'ATP. On note également parfois une diminution des co-facteurs NADH ou NADPH (donneurs d'électrons) qui jouent un rôle important dans le maintien du niveau optimum de GSH réduit.

Modification de la concentration des ions Ca⁺⁺

L'un des plus importants changements au niveau cellulaire en termes de mécanismes conduisant à des dommages cellulaires et éventuellement à la mort cellulaire. Des effets toxiques ont été associés à des modifications des niveaux de Ca⁺⁺ ou dans sa distribution.

Ex. CCL4, acétaminophène, TCDD, (CH₃)₂ Hg .

Dommages à l'ADN

Certains produits (p.ex. H₂O₂, diméthyle sulfate) provoquent une scission d'un brin d'ADN, ce qui provoque une activation de poly(ADP-ribose) polymérase. Parfois, il en résulte la mort cellulaire (euthanasie cellulaire chez le cellule trop endommagée).

Déstabilisation des lysosomes

La présence de certains xénobiotiques conduit parfois à la rupture des lysosomes accompagnée d'un relâchement d'enzymes qui peuvent endommager, voire même détruire la cellule.

Événements tertiaires

Stéatose/ Modifications lipidiques

Phénomène habituellement réversible où la cellule accumule des lipides (surtout triglycérides, phospholipides) en réponse à la présence de substances toxiques. Phénomène affectant particulièrement le foie (métabolisme des lipides). Il s'ensuit des interférences dans le métabolisme des lipides :

- inhibition de l'excrétion des lipides (stéatose) : tétracycline et puromycine inhibe la synthèse de l'apoprotéine impliquée dans le transport des lipides.
- augmentation de la synthèse des lipides (éthanol chronique) ou de l'uptake.

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

- diminution du métabolisme lipidique : éthanol (□oxydation des acides gras dans les mitochondries), déficiences vitaminiques.

Dégénérescence hydropique

Certains toxiques provoquent une accumulation d'eau intracellulaire qui se traduit par un gonflement de la cellule et des dommages (↑ pression osmotique) qui peuvent conduire à la mort cellulaire. Les processus du transfert des ions (sodium et potassium) au niveau cellulaire (transport actif ou diffusion passive) sont affectés.

Apoptose

Mort cellulaire programmée. Processus normal qui néanmoins peut être stimulé par certains toxiques (glucocorticoïdes, ↓ inhibiteur d'apoptose). Parfois le processus d'apoptose ne fonctionne pas en présence de dommages trop importants à l'ADN → nécrose.

Nécrose

Suite à des dommages irréversibles. Point de non-retour suivi d'une série de changements dégénératifs incluant l'hydrolyse des constituants cellulaires et dénaturation des protéines.

Activités

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit
- on, chapitre 3 P: 21-44

Évaluation

Répondre aux questions p :45 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of Toxicology,

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Objectif 6 Décrire les effets des substances toxiques en fonction des organes cibles

HÉMATOTOXICITÉ

Les hématotoxines affectent les constituants sanguins tant du point de vue quantitatif (↑ou↓) que qualitatif affectant du même coup leur fonctionnement normal.

- anémie, leucémie, thrombocytopenie, dyscrasie sanguine

Plusieurs toxiques causent ce type de toxicité : CO, HCN, benzène, DDT, H₂S, aniline.

Activités:

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit on, chapitre 11 P: 147-157
- **Évaluation** Répondre aux questions p :158-159 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology,

HÉPATOTOXICITÉ

Le foie est un organe particulièrement vulnérable à l'action des toxiques notamment parce que :

- a) l'absorption orale implique le passage obligé des substances à travers le foie avant l'arrivée dans la circulation systémique ;
- b) le foie est le site principal des réactions de biotransformation lesquelles conduisent souvent en l'activation de certaines molécules en substances toxiques.

Effets cytotoxiques : stéatose, nécrose, cirrhose.

Effets cholestatiques : modification du débit biliaire intrahépatique (sels biliaires, Mn, stéroïdes).

Exemples: TCE; CCL₄; DDT; Ethanol.

Activités:

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit on, chapitre 13 P: 177-188

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Évaluation

- Répondre aux questions p :189 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology,

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

NÉPHROTOXICITÉ

Les 3 processus impliqués dans la formation de l'urine et l'excrétion urinaire des substances en général sont susceptibles d'être affectés par des substances toxiques :

a) La filtration. Certains toxiques s'accumulent à l'interface formé par le glomérule et la capsule de Bowman avec pour conséquence une augmentation ou diminution du taux de filtration ou encore des dommages au glomérule affectant sa porosité et sa sélectivité. Syndrome néphrotique (\uparrow protéinurie) : héroïne et plomb. Syndrome néphritique (hématurie).

b) Réabsorption et sécrétion. Notamment au niveau proximal où il y a réabsorption intense du glucose et des acides aminés. Nécrose tubulaire aiguë : Pb. Cd (glycosurie, aminoacidurie). Uropathies obstructives : \downarrow débit urinaire suite à une pathologie intra- ou extra- tubulaire.

Éthylène glycol : oxalates de calcium s'accumule dans les tubules proximaux

Activités

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit on, chapitre 13 P: 191-201

Évaluation Répondre aux questions p : 202 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of Toxicology,

TOXICITÉ PULMONAIRE

Trois régions de l'appareil respiratoire peuvent être la cible de toxiques :

- Nasopharynx : épithélium squameux stratifié
- Arbre trachéobronchique : épithélium des cellules ciliées
- Alvéoles : pneumocytes I et II

Toxicité : diminution de la capacité du poumon à assurer les échanges gazeux (O₂ et CO₂).

Types de toxicité

- Irritation: O₃, NO₂, SO₂, NH₃
- Allergies (asthme professionnel) : animaux, bois, aliments, médicaments, TDI
- Fibroses : paraquat, amiantes, silice, béryllium
- Cancers : cigarettes, arsenic, nickel, cadmium

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

Activités:

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit on, chapitre 15 P: 203-214

Évaluation

Répondre aux questions p :215 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of Toxicology

NEUROTOXICITÉ

Les substances toxiques affectent les neurones du SNC, du SNP et les cellules gliales. Les neurotoxines interfèrent au niveau de la communication neurale (récepteur, neurone moteur) et affectent le fonctionnement du SN.

Communication neurale : les neurones propagent le signal résultant d'un gradient électrique existant entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane cellulaire (axone).

Gradient électrique : pompe Na⁺ / K⁺ (transport actif), K⁺ (diffusion passive).

Sites d'action des neurotoxiques :

- a) transmission synaptique : toxine botulique, DDT, insecticide organophosphoré;
- b) mécanisme de recapture ou de dégradation des neurotransmetteurs
- c) pompe Na⁺/ K⁺ (canaux) : batrachotoxine, tétrodotoxine
- d) fluidité membranaire : éthanol, anesthésiques volatils.

Activités:

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit on, chapitre 16 P: 217-231

Évaluation

- Répondre aux questions p :232 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of T
Cassarett & Doull's 2010

TOXICOLOGIE GENETIQUE

La toxicologie génétique s'intéresse aux effets des agresseurs physiques ou chimiques sur l'ADN et le processus génétique des cellules vivantes. Ce chapitre s'intéresse : aux impacts

Diplôme d'études spécialisées (D.É.S.) en médecine du travail
(programme n° 6-489-1-0)

sur la santé des altérations génétiques, aux mécanismes d'induction des altérations
génétiques et aux mécanismes de réparation

Activités:

- Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit on, chapitre 9 P: 123-133

Évaluation

- Répondre aux questions p :232 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of T
Cassarett & Doull's 2010 Essentials of toxicology, Editors: Curtis D. Klassen and John B. Walkins, Mc Graw Hill. Second edit on, chapitre 15 P: 203-214

Évaluation

Répondre aux questions p : 215 dans Cassarett & Doull's 2010 Essentials of Toxicology,