

I- GENERALITES

Une substance toxique est un produit chimique, naturel ou synthétique susceptible de causer un effet délétère une fois introduit dans un organisme vivant. En fait, toute substance en quantité suffisante peut produire des effets nocifs (par altération des structures et des fonctions d'organes cibles).

1.1- Les phases du processus d'intoxication (métabolisme des xénobiotiques)

Le processus par lequel une substance toxique entraîne des effets biologiques cliniquement observables peut être divisé en 3 phases bien souvent imbriquées.

- La phase d'exposition (mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption)
- La phase toxico cinétique (elle commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intérieur). La fraction de substance qui passe de la phase d'exposition à la phase toxico cinétique détermine sa disponibilité chimique.
- La phase toxico dynamique (interaction avec le tissu cible). La fraction de substance qui passe de la phase toxico cinétique à la phase toxico dynamique détermine la disponibilité biologique ou bio disponibilité. C'est à l'issue de la phase toxicodynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.

1.1.1- Les voies de pénétration dans l'organisme

La pénétration du xénobiotique dans l'organisme peut impliquer différentes voies: cutanée, pulmonaire ou digestive.

a- Voie cutanée : Le transport à travers la peau peut se réaliser par deux voies principales: voie percutanée (par absorption) ou voie transcutanée (suite à une lésion).

La voie percutanée implique un passage transépidermique ou bien via la voie pilo-sébacée (follicules pileux, glandes sébacées, glandes sudoripares). Le transport transépidermique est moins rapide que par la voie pilo-sébacée mais comme la surface de l'épiderme est 1000 à 10000 fois plus importante que celles des annexes cutanées, l'absorption s'effectue principalement par la voie transépidermique (James, 1976).

Le transport transépidermique se réalise essentiellement par diffusion passive et la principale barrière à la diffusion est le stratum corneum. Les cellules épidermiques sous-jacentes, le derme et les parois des capillaires sont relativement perméables et une fois le stratum corneum traversé, la pénétration dans le derme et la circulation systémique est quasi assurée. Les substances se retrouvent alors dans la lymphe interstitielle puis dans la circulation générale (Malkinson et Gehlmann, 1977).

b- Voie pulmonaire : Le poumon constitue la voie d'entrée principale de nombreux toxiques par inhalation (aérosols, gaz, fumée, vapeurs). Une fraction des toxiques inhalés peut cependant pénétrer dans la circulation systémique. L'exposition de l'organisme va dépendre de la concentration

du toxique dans l'aire ambiante et aussi du temps d'exposition, de sorte que, lorsqu'on mentionne une CL₅₀, il faut aussi préciser la durée d'exposition (Lauwerys, 2003).

c- Voie digestive : Outre la constante de dissociation et la liposolubilité de la forme non dissociée, la solubilité de la substance au pH de l'estomac et de l'intestin, la nature du solvant, le débit sanguin dans l'aire splanchnique et l'action des enzymes peuvent influencer l'absorption d'un corps chimique à travers les parois gastro-intestinales (Diamond et *al.*, 1970).

De nombreux corps chimiques acides faibles seront rapidement absorbés par l'estomac parce qu'au pH gastrique, ils existent principalement sous la forme non ionisée. Les acides forts et les bases ionisées ne seront pas absorbés par l'estomac.

Certains corps chimiques structurellement très similaires à des composés naturels sont transportés par le même mécanisme de transport actif que les composés naturels. Il est aussi démontré que des macromolécules (protéines, particules de polymère) peuvent traverser l'épithélium intestinal par endocytose. L'importance de ce processus semble cependant limitée (Grasso, 1971).

1.1.2- La phase toxico cinétique

Elle comprend les processus impliqués après la résorption jusqu'à répartition du toxique dans tous les liquides extracellulaires (sang, lymphe). Il s'agit essentiellement du stockage, de la conversion métabolique et l'excrétion de l'agent toxique.

1.1.2.1- Distribution et stockage

De nombreux composés hydrophobes comme le DDT, les biphényles poly halogénés (PCB), certains plastifiants peuvent être stockés dans le tissu adipeux, soit à l'état natif, soit après un certain métabolisme (fixation d'acide gras, incorporation dans des triglycérides ou des phospholipides).

La séquestration physique est parfois assurée par d'autres tissus: par exemple le plomb, le strontium, le fluor, l'uranium et l'antibiotique tétracyclique se fixent sur les os. En cas de lipolyse (ou d'ostéolyse), le tissu libère le toxique qui migre vers des tissus plus fragiles tel le système nerveux ou le lait (on retrouvait vers 1965 le DDT en forte quantité dans le lait maternel). Il y a alors possibilité d'une intoxication aiguë. Les pesticides organochlorés stockés dans le tissu adipeux peuvent être mobilisés en période de jeûne et exercer alors des manifestations toxiques dans le système nerveux central (Dale et *al.*, 1962).

Dans certains cas, le site de stockage d'un toxique dépend de sa voie d'administration, il peut aussi être influencé par les biotransformations que subissent les substances organiques. Ainsi certains biphényles polychlorés s'accumulent dans la muqueuse bronchique probablement suite à leur transformation en méthylsulfones (Brittebo et Brandt, 1990).

Dans le sang circulant, certains ions organiques et éléments tels le plomb et le cadmium sont en concentration plus élevée dans les globules rouges que dans le plasma. Des corps chimiques

peuvent aussi se lier aux protéines sanguines (Meyer et Guttman, 1968, Truhaut, 1966). Sous cette forme, elles ne peuvent pas traverser aisément les membranes biologiques. Aussi, cette liaison peut réduire la vitesse de transformation métabolique de ces substances de même que leur vitesse d'excrétion rénale (Dayton et *al.*, 1973). Cette liaison aux protéines peut cependant favoriser l'absorption intestinale d'une substance étrangère en modifiant le gradient de concentration de la forme libre dans le sens favorable à l'absorption. Il est aussi possible que des substances polaires incapables de traverser les membranes biologiques lorsqu'elles sont libres dans le plasma puissent être absorbées par un processus d'endocytose lorsqu'elles sont fixées à des protéines (Bridges et Wilson, 1976).

Des substances étrangères peuvent entrer en compétition pour le même site de liaison protéinique. Il est bien connu que la phénylbutazone déplace le warfarine des protéines plasmatiques et augmente ainsi le pouvoir anticoagulant de ce dernier (Aggeler et *al.*, 1967). Cette liaison peut se faire sur des sites normalement occupés par des substances endogènes (acide gras, bilirubine, cortisol) et augmenter ainsi la concentration libre de ces dernières substances (exemple: déplacement de la bilirubine libre de sa liaison avec l'albumine par les sulfamides). Dans le cas de bilirubine, le déplacement peut être responsable d'effets toxiques, puisque la bilirubine libre, contrairement à la bilirubine conjuguée ou liée, peut pénétrer dans le système nerveux central (Odell, 1973).

La liaison aux protéines peut être soit réversible soit irréversible. Dans la majorité des cas, cependant, la liaison avec l'albumine est réversible. Le diazépam, l'indométacine, la digitoxine sont des exemples de substances exogènes transportées en partie liées à l'albumine (Gulyassi et Depner, 1983). La concentration sérique de l'albumine est faible pendant l'enfance, la grossesse, la vieillesse, et lors d'affections telles que néphrose, insuffisance rénale chronique, hépatite, cirrhose, cancer, affection gastro-intestinales...pour les substances qui se fixent préférentiellement à l'albumine, de telles modifications pourraient entraîner une augmentation de leur toxicité (Bridges et Wilson, 1976).

1.1.2.2- Biotransformation des toxiques (détoxication)

Les molécules absorbées par l'intestin sont véhiculées par la veine porte et gagnent directement le foie. Pour les xénobiotiques, elles vont subir un certain nombre de modifications, conduisant selon les cas à une activation, qui peut être bénéfique (détoxication) ou néfaste pour l'organisme (biotoxification). D'une manière générale, ces transformations métaboliques donnent la naissance à des composés plus polaires et plus aisément excrétés (Brodie, 1956).

Ces transformations sont surtout catalysées par des enzymes du réticulum endoplasmique des cellules parenchymateuses hépatiques (microsomes hépatiques) mais aussi d'autres tissus (par exemple: peau, monocytes et hépatocytes circulants, reins, poumons et placenta. Certaines réactions

sont cependant catalysées par des enzymes non microsomiques. Les principales réactions de transformation des corps chimiques sont habituellement classées en trois catégories (**Fig. 01**) métabolisation par des enzymes microsomiques, par des enzymes non microsomiques et par les réactions de conjugaison (Bingham et *al.*, 1976).

A- Métabolisation par des enzymes microsomiques (*phase I de détoxication*)

a1/- Les cytochromes P450

Ce sont des enzymes possédant un groupement prosthétique héminique . La nomenclature officielle fait appel à l'abréviation CYP suivie d'un chiffre. L'expression génétique et l'activité de ces enzymes sont modulées par de nombreux facteurs alimentaires (caroténoïdes, flavonoïdes, terpènes, indole).

Il existe de nombreuses isoenzymes (plus de 480 dont 20 ont été clonés chez l'homme) et donc différents systèmes monooxygénase (Thomas et *al.*, 1976). La nature des isoenzymes et leur activité sont très variables entre les espèces animales et à l'intérieur d'une même espèce entre les sexes.

La concentration du cytochrome P450 varie considérablement d'un tissu à l'autre, très élevée dans le parenchyme hépatique et faible dans le placenta. Ce facteur pourrait en partie expliquer les différentes activités métaboliques des tissus vis-à-vis des substances exogènes. Seuls le muscle strié et les érythrocytes ne possèdent pas de cytochrome P450 (Chakraborty et *al.*, 1971).

a2/- Les réactions

Les réactions catalysées par les enzymes microsomiques peuvent être subdivisées en trois catégories: réactions d'oxydation, réactions de réduction et réactions d'hydrolyse.

- **L'oxydation:** Certaines réactions d'oxydation catalysées par les enzymes du réticulum endoplasmique lisse peuvent être schématisées de la manière suivante:



L'oxydation par le système monooxygénasique dépendant du (des) cytochrome (s) P450. L'oxygène moléculaire et un donneur d'électrons (NADPH) sont nécessaires à la réaction. Un des atomes de la molécule d'oxygène est incorporé dans le substrat et l'autre est réduit en eau. C'est la raison pour laquelle ces enzymes sont appelées monooxygénases (Lauwerys, 2003).

Il fut d'abord démontré par Brodie et ses collègues que le NADPH participe à la réaction en réduisant le cytochrome P450 présent dans les microsomes hépatiques qui réagit avec l'oxygène pour l'activer et hydroxyler ainsi les substrats par l'intermédiaire d'enzymes non spécifiques.

La réduction du cytochrome P450 par le NADPH est catalysée par une enzyme NADPH cytochrome C réductase (Lu et *al.*, 1974). En résumé, la séquence des événements serait la suivante (Testa, 1995):

- Le fer ferrique du cytochrome P450 réagit avec le substrat à oxyder (RH).
- Un électron est transféré du NADPH via le cytochrome C réductase pour produire le complexe oxyferro-cytochrome.
- Un second électron est transféré du NADPH via le cytochrome C réductase à l'oxygène pour produire la forme activée de l'oxygène.
- Ce complexe est instable et se décompose avec production du substrat oxydé et de l'eau et régénération de la forme ferrique du cytochrome P450 qui peut recommencer le cycle catalytique.

Les substances étrangères oxydées par le système monooxygénasique ont été classées en 3 catégories selon les types de spectres produits (type 1: phénobarbital, type 2: aniline et le type 3: acétanilide) (Boudène et Boisset, 1975).

- **Activité oxydasique du cytochrome P450**

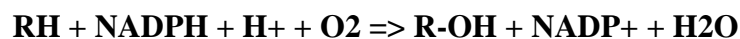
L'autooxydation du complexe O₂-cytochrome P450 (Fe²⁺) libérerait l'anion superoxyde qui dismute rapidement avec production d'eau oxygénée (H₂O₂). En présence de métaux de transition, l'anion superoxyde peut aussi réagir avec l'eau oxygénée pour engendrer des radicaux hydroxyles capables d'oxyder certains substrats. Parmi les substances stimulant la réduction de l'oxygène par des cytochromes P450 : le perfluoro-n-héxane, le perfluorocyclohexane, le 1,1,1-trichloroéthane, l'hexoxarbital, le benzophétamine, les barbituriques, le N-lacétyl-p-benzoquinone -imine, le 2,3,5,6-tétraméthylbenzoquinone et le 2-bromo-4-nitroacétophénone (Goepfer et *al.*, 1995).

- **Activité peroxydasique du cytochrome P450**

En présence de différents hydroxyperoxydes (par exemple: cumène hydroperoxyde, dérivés d'acide gras saturés), le cytochrome P450 peut catalyser l'hydroxylation de différents substrats (Estabrook et *al.*, 1984).

a3/- Mono-oxygénases dépendants du FAD

Les flavines monooxygénases (FMO) sont des enzymes dont le groupement prosthétique est le FMN ou le FAD. Elles sont moins nombreuses et moins abondantes que les cytochromes P450. Ces deux classes d'enzymes sont les accepteurs finaux d'une chaîne d'oxydo-réduction faisant intervenir d'autres enzymes (cytochrome b₅, enzymes à coenzymes pyridiniques). L'équation globale s'écrit :



Ce système enzymatique microsomique peut catalyser l'oxydation de divers composés aminés, soufrés et sélénisés (par exemple pesticides organophosphorés, amines aliphatiques, amines aromatiques, hydrazines, thioamides, sulfures et thiols) (Oae et *al.*, 1985). Contrairement au système monooxygénasique dépendant des cytochromes P450, la fixation du substrat s'effectue après la réaction avec l'oxygène. Ce système enzymatique est moins dépendant de la structure de

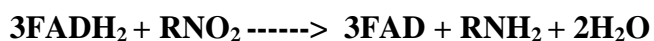
substrat que dans le cas des cytochromes P450 et est donc susceptible de catalyser l'oxydation de substrat de structures très différentes (Ziegler, 1990).

- Oxydation par la prostaglandine synthétase

La prostaglandine synthétase localisée dans les membranes microsomiques consiste en deux systèmes enzymatiques: la prostaglandine endoperoxyde synthétase (activité cyclo-oxygénase) et une hydroperoxydase. Le produit initial de l'action de la cyclo-oxygénase sur son substrat (l'acide arachidonique) est la production de PGG₂ (un hydroperoxyendoperoxyde). La PGG₂ est normalement ensuite réduite en PGH₂ (un hydroxyendoperoxyde). La réduction de la PGG₂ repose sur la captation d'électrons isolés et ceux-ci peuvent provenir de substrats (par exemple: amines aromatiques, hydrocarbures aromatiques polycycliques) qui sont ainsi cooxydés avec production de métabolites électrophiles (Eling et *al.*, 1990).

L'hydroperoxyde (PGG₂) peut aussi être à l'origine de la production de puissants agents oxydants dont les formes radicalaires de l'oxygène qui peuvent catalyser diverses réactions en présence d'autres substrats (par exemple N-déalkylation de la N-méthylaniline). Cette voie métabolique pourrait jouer un rôle important dans certaines biotransformations survenant dans les tissus pauvres en mono-oxygénases dépendant du cytochrome P450 mais riches en prostaglandine synthétase (Sivarajah et *al.*, 1982). Ainsi il est possible qu'en présence d'acide arachidonique, la prostaglandine synthétase catalyse l'action du benzo(α) pyrène-7,8-dihydrodiol en benzo(α) pyrènediol 9,10 époxyde (Marnett, 1990).

- **Réduction:** Le réticulum endoplasmique du foie contient des enzymes qui réduisent les composés aromatiques nitrés et azoïques en amines. Les deux systèmes enzymatiques réducteurs sont constitués de flavoprotéines ayant le FAD comme groupement prosthétique. Il est probable que des enzymes microsomiques (par exemple NADPH₂ cytochrome ou NADH₂, cytochrome b₅ réductase) réduisent le FAD en FADH₂ qui lui-même réduit non enzymatiquement le substrat selon les réactions:



- **Hydrolyse :** L'hydrolyse est catalysée par des enzymes microsomiques et non microsomiques. Elle intéresse les esters, les amides, les acides hydroxamides, les nitrites, les hydrazides (hydratation des époxydes aliphatiques ou aromatiques par des hydrolases (Lacourciere et Armstrong, 1994).

B- Réactions catalysées par des enzymes non microsomiques

- **Oxydation :** Les réactions d'oxydation des alcools en aldéhydes ou cétones et des aldéhydes en acides par des déshydrogénases. Les alcools déshydrogénases sont inhibés par le pyrazole et le 4-méthylpyrazole, et les aldéhydes déshydrogénases par le disulfirame.

L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme cytosolique présente dans de nombreux tissus tels que le foie, les reins, les poumons et la muqueuse gastrique. L'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) est responsable de l'oxydation des aldéhydes en acide carboxyliques correspondants, utilisant ainsi, tout comme l'ADH, le NAD^+ comme cofacteur. Il existe trois groupes d'ALDH (1, 2, et 3) (Lauwerys, 2003).

Il existe d'autres réactions d'oxydation: la désamination oxydative des amines aliphatiques par des monoaminoxydases, des enzymes mitochondriales ; l'aromatisation de dérivés alicycliques par un système enzymatique mitochondrial et l'oxydation associée à l'activation des neutrophiles et des monocytes. L'activation de ces cellules entraîne la production d'anion superoxyde et la libération d'une myéloperoxydase. L'anion superoxyde est converti en eau oxygénée qui en présence de myéloperoxydase et du chlorure donne naissance à un agent oxydant puissant. Cette réaction pourrait ainsi catalyser la transformation des amines aromatiques en dérivés hydroxylamine puis nitrés très réactionnels (Lauwerys, 2003)

- **Réduction** : Un certain nombre de réactions de réduction catalysées par des enzymes non microsomiques sont connues, se produisant par la réaction inverse de l'alcool déshydrogénase (Lu, 1991).

C- Réactions de conjugaison (*phase II de détoxification*)

Elle correspond à la fixation sur la fonction hydroxyle précédemment formée d'un groupement hydrophile qui va favoriser l'élimination de la molécule en la rendant plus soluble.

- **Glucuroconjugaisons** : Ces réactions sont catalysées par des UDP-glucuronyltransférase qui permettent le transfert de l'acide glucuronique à partir de l'acide UDP-glucuronique sur le groupe accepteur d'un substrat (aglycone).

- **Sulfconjugaisons** : Est une réaction de transfert qui permet l'addition d'un groupement sulfate sous forme activée sur la molécule conjugable. Le donneur de sulfate est le 3-phospho-adénosine-5-phosphosulfate (PAPS) formé à partir d'ATP et de sulfate inorganique au cours d'une réaction impliquant 2 étapes. Le transfert est catalysé par des sulfotransférases localisées dans la fraction soluble du cytoplasme cellulaire (Batt et *al.*, 1982). Cette activité de conjugaison est aussi présente dans les plaquettes sanguines.

Des dérivés aromatiques hydroxyles, des alcools et des dérivés aminés sont éliminés par voie urinaire sous forme de composés sulfoconjugués. En général, la réaction de sulfoconjugaison entraîne la production de métabolites moins actifs.

- **Méthylation** : Des amines, des dérivés phénolés, des thiols, certains éléments (arsenic, sélénium) peuvent être méthylés sous l'action de diverses méthyltransférases qui utilisent la S- adénylméthionine comme donneur de groupement méthyle. (Lauwerys, 2003).

- **Acétylation** : L'acétylation implique le transfert de groupements acétyles sur des amines aromatiques primaire, des hydrazines, des sulfonamides et certaines amines aliphatiques primaires. L'enzyme et le coenzyme nécessaires sont respectivement les N-acétyltransferase et l'acétyl coenzyme A. Dans certains cas, comme pour l'isoniazide, l'acétylation provoque une diminution de la solubilité de l'amine et augmente sa toxicité (Lu, 1991).

- **Conjugaison avec la glycine** : Ainsi l'acide benzoïque se conjugue à la glycine pour produire de l'acide hippurique. Cette réaction se déroule en deux étapes. La première catalysée par des ligases implique l'activation de l'acide par le CoA en présence d'ATP avec formation d'un dérivé thioester du CoA. Le thioester du CoA transfère en suite sous l'action de N-acetyltransferase et l'acétyl coenzyme A (Lauwerys, 2003).

1.1.2.3- Biotoxification

Certains hydrocarbures, l'aflatoxine B1 et les oléfines halogénées tel le chlorure de vinyle (monomère) ne sont pas hydroxylés mais transformés en époxydes. Ces composés très réactifs deviennent des diols époxydes capables d'interagir avec des biomolécules comme l'ADN ou certaines protéines. Ces composés sont plus réactifs et donc plus dangereux que les composés initiaux : c'est la biotoxification.

1.1.2.4- Excrétion

Les substances étrangères ou leurs produits de transformation sont essentiellement éliminés par voie biliaire ou urinaire. Cependant, d'autres voies peuvent participer à cette élimination: l'aire expiré, la sueur, les phanères, la salive, le lait et les diverses sécrétions.

a- Excrétion urinaire

Les reins sont des organes épurateurs du sang et ils permettront d'éliminer les composés conjugués par voie urinaire. L'excrétion urinaire résulte de trois processus distincts: filtration glomérulaire, transport tubulaire passif et transport tubulaire actif (Lu, 1991)

- **Filtration glomérulaire** : Les reins reçoivent environ 25% du débit cardiaque dont 1/5 est directement délivré aux glomérules. Au niveau des glomérules, se produit une ultrafiltration du plasma qui contient les substances étrangères ou leurs métabolites à la même concentration que leur concentration libre dans le plasma suite à la chute de la concentration de la fraction libre. La fraction liée peut se dissocier de son complexe avec les protéines plasmatiques et devenir ainsi accessible à la filtration.

- **Transport tubulaire passif** : L'épithélium tubulaire se comporte comme une membrane lipidique permettant le transfert de substances liposolubles non ionisées.

- **Transport tubulaire actif** : Certains toxiques peuvent être sécrétés dans l'urine par les cellules des tubules proximaux. Il y'a deux mécanismes sécrétoires distincts: l'un pour les acides organiques

par exemple les glucurono-et sulfoconjugués et l'autre pour les bases organiques. Les toxiques liés aux protéines peuvent être excrétés si la liaison est réversible (Lauwerys, 2003).

b-Excrétion biliaire

Le foie est le principal organe de transformation des substances chimiques étrangères. Les composés glucurono ou sulfo-conjugués passent dans la bile et sont rejetés par le canal cholédoque dans l'intestin grêle où ils subiront le tractus digestif.

L'excrétion biliaire semble augmenter avec le poids moléculaire des substances excrétées et ne devient importante que pour des substances ayant un poids moléculaire dépassant 300 (Abdel-Aziz et *al.*, 1971). Il existe cependant des différences dans le poids moléculaire critique où l'excrétion biliaire devient importante selon qu'il s'agisse de monocation; de dications ou d'anion et selon l'espèce (Hughes et *al.*, 1973a et b).

L'excrétion biliaire peut être stimulée par l'administration de diverses substances étrangères tel : le phénobarbital qui est aussi un inducteur des enzymes microsomiques (Plaa, 1968). Une réduction de l'excrétion biliaire peut augmenter la toxicité de substances normalement excrétées par cette voie (Klaassen, 1973). Par contre, le blocage du cycle entérohépatique peut, en augmentant l'excrétion fécale, réduire la toxicité d'un corps chimique (Clarkson et *al.*, 1973).

1.1. 3- La phase toxico dynamique

En général, l'affinité de récepteurs identiques (enzymes, macromolécules...) pour une même molécule exogène ne présente guère de variabilité importante d'un individu à un autre et même d'une espèce à l'autre. Des différences génétiques dans la structure des récepteurs ont cependant pu être mise en évidence (Murphy et *al.*, 1968). Il est également possible que des affections acquises modifient la réceptivité des molécules cibles aux substances étrangères.

- Notion de récepteur moléculaire

Le récepteur physiologique possède 2 propriétés fondamentales : reconnaissance spécifique d'un agent toxique et production d'un effet biochimique ou biophysique en réponse à la fixation de cet agent toxique. La quasi-totalité des substances toxiques est électrophile ou le devient après bio transformation. Les récepteurs moléculaires sont donc des sites nucléophiles (Radicaux contenant des hétéros atomes OH, SH, NH-, ... portés par des biomolécules ADN, ARN, protéines...

- Action toxique sur les biomolécules

Action basée sur une liaison réversible (= non covalente). Elle est liée à la concentration du toxique dans les fluides de l'organisme et disparaît avec son élimination. La composante temps est un paramètre important car les doses ingérées sont toujours très basses. Les systèmes enzymatiques sont donc rarement saturés et leur activité reste pratiquement égale à la concentration du toxique.

Les toxiques à action réversible agissent sans bioactivation préalable. La plupart du temps, les effets sont aigus et à court terme (Exemples: toxine botulinique, ergotamine de l'ergot de seigle, les pesticides organophosphorés et les pesticides carbamates).

- Action basée sur une liaison irréversible

Les liaisons sont de type covalent. Les effets toxiques engendrés sont la mutagenèse, la cancérogenèse, la tératogenèse, la sensibilisation allergique, les nécroses et les agressions cellulaires (neuro et l'hépatotoxicité). La caractéristique d'irréversibilité de ce type de liaison signifie que le dommage persistera même après disparition du toxique et que l'accumulation des effets s'ajoute au cours du temps. En théorie, il n'existe pas de dose subtoxique pour les toxiques à action irréversible. Cependant, il existe des systèmes de réparation des acides nucléiques ainsi que des renouvellements protéiques qui permettent de remplacer les protéines anormales mais leur champ d'action reste limité.

1.2- Les différents types de toxicité

Les effets toxiques dépendent étroitement de la durée d'exposition ce qui laisse à distinguer trois catégories de toxicité.

a- Toxicité aiguë

Elle résulte d'une exposition de courte durée et d'une absorption rapide du toxique avec une dose unique ou sous forme de doses multiples sur une période ne dépassant les 24 heures. En général, les manifestations de ce type d'intoxication se développent rapidement et la mort ou la guérison survient sans retard (Lauwerys, 2003).

b- Toxicité subaiguë ou subchronique

La toxicité à court terme (subaiguë) implique des administrations répétées du toxique soit journalièrement ou à raison de 5 fois par semaine sur une période d'environ 10% de la vie de l'animal (Lu, 1991).

c- Toxicité chronique

Elle résulte d'expositions répétées pendant une longue période de temps (en générale pendant toute la durée de vie de l'animal du laboratoire) (Lauwerys, 2003).

Il peut arriver que le toxique s'accumule dans l'organisme mais qu'une action toxique ne survienne que lorsque sont mobilisées des tissus dans lesquels il s'était déposé. Ainsi, si on expose des rats au DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) de manière prolongée, celui-ci s'accumule dans les tissus adipeux en quantité croissante où apparemment il ne produit aucune altération métabolique. Si l'animal est ensuite soumis à un jeûne prolongé, suite à une mobilisation des lipides dans la circulation, une quantité importante de DDT peut exercer des effets toxiques sur le système nerveux central (Dale et *al.*, 1962).