

La toxicologie

I-Description

- La toxicologie est une discipline scientifique qui étudie les effets néfastes d'une source
 - molécule, radiation, nanomatériaux, etc.
 - sur des organismes ou des systèmes biologiques

II-Environnement et santé publique

- L'eau, l'air, la nourriture, le sol, le travail sont autant de « milieux d'exposition » à des contaminants
 - *chimiques et microbiologiques,
 - *agents physiques dont on continue de découvrir, et à tenter de minimiser, les effets sur la santé humaine.

- La santé environnementale, autrefois appelée « hygiène des milieux », couvre un très vaste domaine de disciplines, de connaissances, de pratiques et de recherches que nul ne saurait maîtriser dans sa totalité.
- La santé environnementale porte sur tous les aspects de la santé et de la qualité de vie des populations qui résultent de l'action de facteurs biologiques, chimiques et physiques de l'environnement, qu'ils soient d'origine naturelle ou anthropique.

III- Les paradoxes de la relation entre l'environnement et la santé

- L'environnement est un important contributeur au fardeau des maladies et pourtant, ce lien est difficile à quantifier.
- Autrement dit, établir de façon fiable une relation entre l'état de l'environnement et l'état de santé de la population ne va pas de soi.
- La nature des problèmes a changé, car ce n'est plus tant la toxicité aiguë liée à l'exposition à des doses importantes de polluants qui pose question, que la toxicité chronique liée à de faibles doses.

- Avec l'amélioration de la qualité de l'environnement et l'efficacité des mesures de prévention et de contrôle dans les pays industrialisés, **les problèmes de toxicité aiguë ont régressé** en dehors des situations accidentelles...

- Deux territoires d'activité et d'influence cohabitent professionnellement, mobilisant des concepts et des références subtilement différents et qui sont **la santé publique et la santé environnementale**, en plein essor aujourd'hui, ne semble s'estomper que dans le maniement d'un outil commun : **l'épidémiologie**.

IV-Santé publique et économie de la santé

-L'épidémiologie est une discipline scientifique dont l'objet est l'étude de **la distribution des problèmes de santé dans une population** et le rôle des facteurs qui la déterminent.

- L'épidémiologie **étudie des groupes de personnes** et non des individus. L'analyse porte sur les individus en bonne santé et sur les individus frappés par la maladie. Epidémie, endémie, pandémie

a- Epidémie

Une épidémie est **la propagation rapide d'une maladie infectieuse transmissible** dans une région définie durant un temps limité. Ex : **la peste**.

b- Endémie

Une endémie est la présence habituelle d'une maladie dans une région déterminée, soit de façon constante, soit à des époques particulières pendant différentes périodes.

Ex : le **paludisme**.

c- Pandémie

Une pandémie est une épidémie atteignant un grand nombre de personnes dans une zone géographique très étendue. Ex : **la grippe et le coronavirus**.

-**L'Organisation mondiale de la santé (OMS)** la définit en 1968 comme « **une étude de la distribution des maladies et des invalidités dans les populations humaines, ainsi que des influences qui déterminent cette distribution** ».

V-Quelques exemples historiques

- En 1854 a eu lieu **une épidémie de Choléra** dans la banlieue de Londres. Le Dr John Snow en identifie l'origine qui est une pompe à eau publique (3 sources d'approvisionnement en eau, 3 taux de mortalité différents). L'épidémie fut finie lorsqu'il en enleva le manche.

- Le Dr Ignace Philippe Semmelweis proposa de se laver les mains dans **une solution d'hydrochlorite (Eau de Javel)** mais les choses n'ont pas évolué.

- En 1956, deux médecins britanniques nommés Doll & Bradford Hill montrent grâce à une étude cas témoin et une étude de cohorte la relation entre **tabac et cancer broncho-**

VI- Objectifs

- **L'épidémiologie** permet de recueillir, interpréter, utiliser l'information sur les problèmes de santé. Ses objectifs sont la promotion de la santé et la réduction des problèmes de santé. Pour cela, il faut
 - Surveiller l'état de santé pour :
 - détecter une épidémie,
 - identifier une nouvelle maladie,
 - décrire les risques auxquels est exposée une population dans un environnement donné.
 - Rechercher les causes des affections,
 - Evaluer l'importance d'un problème,
 - Formuler des hypothèses et les vérifier,
 - Evaluer les soins (techniques diagnostiques et de dépistage, traitement, programmes de santé publique),
 - Evaluer les progrès grâce à la chute de la mortalité ou de la morbidité.

VII-Indicateurs et déterminants de santé

- L'épidémiologie peut-être **descriptive** (mesurer l'état de santé), **analytique** (expliquer l'état de santé) ou **évaluative** (évaluer les actions de soins).

- Les indicateurs de l'état de santé

Ce sont des variables reflétant diverses composantes de l'état de santé.

Les indicateurs de mortalité renseignent sur **la fréquence des décès** et **les indicateurs de morbidité** renseignent sur **la fréquence des problèmes de santé**.

a- Mortalité se définit comme la fréquence des décès dans une population,

*La mortalité infantile *La mortalité foeto-infantile correspond au nombre d'enfants nés sans vie *La mortalité périnatale est le nombre d'enfants morts à la naissance au cours des sept premiers jours de la vie.

*La mortalité néonatale est le nombre de décès d'enfants de moins de 28 jours.

*La mortalité post-néonatale est le nombre d'enfants mort entre 28 jours de vie et un an.

b- Morbidité se définit comme la fréquence des pathologies dans les populations c'est-à-dire le nombre de malades rapporté à la population étudiée pendant une période donnée.

c- L'incidence est le nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée rapporté à la population exposée au risque pendant la période donnée.

d- La prévalence est le nombre total de cas observés (nouveaux + anciens) à un moment donné sur la population dont sont issus ces cas.

- Dans les années 90, période où les grandes crises de santé publique faisaient la une des médias a apparu un rapport important du **Haut Comité de santé publique (HCSP)**, qui analysait de façon détaillée les données de santé .
- Cette **analyse** s'inspire en partie du **courant épidémiologique** et stipule que **l'outil épidémiologique** est suffisant pour permettre de prendre des décisions de santé publique, quand bien même les causes des maladies ne sont pas parfaitement comprises.
- Autrement dit, si l'épidémiologie montre qu'il existe une association statistiquement significative entre **un facteur de risque et un effet**, elle permettra de conclure à la nature causale de cette relation. L'essentiel est **l'action de santé publique sur le facteur de risque**.

-L'épidémiologie permet en effet de **calculer** la fraction attribuable et, souvent, le nombre de cas ou de décès évitables si l'on diminue ou supprime ce facteur.

-La notion de « **déterminants de santé** », généraux et spécifiques, qui leur a permis d'inclure **les déterminants liés au système de santé** (accès aux soins, qualité de la prise en charge après apparition de l'événement de santé) et **les déterminants socio-économiques**, et d'insister sur l'importance des actions **de santé publique** au niveau collectif par opposition aux mesures individuelles.

VIII- Les déterminants de santé sont les facteurs ayant une influence sur l'état de santé. Ils sont positifs ou négatifs.

-Parmi les déterminants spécifiques cités dans le rapport du HCSP en 1994, figuraient les déterminants génétiques, les déterminants comportementaux (alcoolisme, tabagisme actif, comportements sexuels)

et les déterminants environnementaux. Ces derniers se résumaient à la pollution des milieux (air, eaux, sols).

- Les principaux déterminants négatifs, c'est-à-dire favorisant la survenue de maladies ou d'accidents, sont classés en cinq grandes catégories (classement retenu par le Haut Comité de santé publique) :

a-Les déterminants liés aux comportements. Ce sont les facteurs individuels de mode de vie tels que les habitudes alimentaires, consommation de drogues licites et illicites, la sédentarité, comportements sexuels à risque et les comportements de prise de risque et de violence.

b-Les déterminants liés à l'environnement. On entend par environnement l'ensemble des conditions physiques, chimiques et microbiologiques, en milieu ouvert, domestique et professionnel, qui sont susceptibles d'avoir un effet négatif direct ou indirect, immédiat ou à long terme, sur la santé des populations (les conditions de vie ou de travail par exemple).

c-Les déterminants biologiques, génétiques et héréditaires comme l'âge, le sexe, les facteurs héréditaires etc.

d-Les déterminants sociaux: les influences sociales, les conditions générales socio-économiques, culturelles).

e-Les déterminants liés au système de santé. Ce sont les défaillances du système de santé pouvant modifier l'état de santé de la population.

-Certains chercheurs ont gardé la notion épidémiologique de « **facteurs de risques** », différenciant parmi eux le tabagisme, l'alcoolisme, les infections, les radiations électromagnétiques, la nutrition, les hormones reproductrices, la profession, la pollution des milieux, l'inactivité physique et les traitements médicaux. Ils ont attribué **2 % des décès par cancer à la pollution des milieux**

-Dans le travail du **Centre international de recherche sur le cancer (Circ)**, « Causes attribuables de cancer en France en 2000 » qui évalue à 0,1 % la proportion de cas de cancers attribuables **aux polluants de l'air, de l'eau, des sols et de l'alimentation**.

-En effet, **les milieux environnementaux** peuvent être vecteurs **d'agents naturels nocifs** importants (ex : arsenic, rayonnements ultra violets), que certains englobent à tort dans les polluants : ces agents sont bien des déterminants environnementaux mais ils ne sont pas (ou peu) liés aux activités humaines.

- En effet **la consommation de masse de produits industriels** divers ne peut être évitée volontairement par l'individu, quel que soit son mode de vie, tant ils sont présents dans la société contemporaine, voire imposés par la publicité : **cosmétiques et produits d'hygiène, de nettoyage, de bricolage**, nouvelles technologies

(téléphones portables, nanomatériaux, etc.), aliments transformés, emballages des aliments, vêtements, matériaux utilisés dans les habitats (amiante), mobilier, produits de santé, de loisir, etc. D'une part, la sécurité sanitaire de ces produits n'est souvent connue qu'à court terme ou selon des études effectuées chez l'animal à fortes doses, puis extrapolées aux faibles doses. D'autre part, l'ensemble constitue, à long terme, une quantité de contacts diffus par différentes voies dont personne ne connaît les effets.

- **La définition de l'environnement** aujourd'hui utilisée en santé environnementale dans la plupart des publications internationales ne se réduit pas à **la pollution des milieux**, elle englobe tous **les agents physiques, chimiques et biologiques « externes »** à l'individu, c'est-à-dire auxquels il est « exposé ». Cette distinction des types d'agents selon leur nature est également celle du Circ pour sa classification des agents cancérogènes.

-L'Institut national du cancer américain (National Cancer Institute) et l'Institut national des sciences de l'environnement et de la santé (National Institute of Environmental Health Sciences), dont l'expérience et les travaux sont anciens dans ce domaine, explicitent cette notion pour le grand public dans un document publié en 2003, Ils décrivent les facteurs « **externes au corps** », qui incluent **le tabagisme actif, les virus, une mauvaise nutrition, les traitements médicaux, les substances chimiques de l'environnement**, etc., par opposition aux facteurs « **internes au corps** », qui incluent les facteurs **génétiques, l'état hormonal et immunitaire**. Ces termes recouvrent en fait la notion médicale de facteurs **exogènes et endogènes**.

- On comprend que cette définition de **l'environnement** au sens large s'appuie sur une vision biologique et se centre sur **l'interaction des cellules et des gènes** avec leur environnement.

̄ Cette interaction est continue et dynamique, l'état interne de l'individu (hormonal, immunitaire, de stress, moment du développement...) étant évolutif, tout comme l'environnement est en perpétuel changement. Ainsi le moment de l'exposition influe sur le résultat de l'interaction, et la réponse biologique de l'individu (activation des voies métaboliques, de détoxification, de réparation de l'ADN, etc.) également.

-Qu'implique aujourd'hui la définition large de l'environnement? l'ensemble des circonstances et événements qui peuvent influencer sur la santé : qu'elles soient choisies (tabagisme actif), ou subies (tabagisme passif), les expositions à la fumée de tabac sont bien chimiques, et à un moindre degré, physiques (rayonnement, particules) et peuvent être d'origine anthropique ou naturelle.

- **Y réussit-elle ? Non**, répondront certains, car cette définition ne permet pas de relier à des agents physiques, chimiques ou biologiques **les déterminants socio-économiques**, dont on sait qu'ils influent considérablement sur la santé.

- Par exemple, **un niveau socio-économique** élevé permet d'obtenir **des diplômes** et ainsi un travail moins exposé aux **agents physiques et chimiques**, de vivre dans un habitat plus sain, de manger des produits de meilleure qualité, de ne pas s'exposer soi-même à des produits d'entretien et de bricolage possiblement nocifs, etc.
- Cependant, de nombreux travaux tendent à montrer que les **inégalités** de santé liées aux facteurs socio-économiques ne sont pas facilement réductibles aux différences d'expositions volontaires ou involontaires qui leur sont liées.

- On peut aussi considérer que **les phénomènes strictement sociaux** (relations familiales, réseau social, place dans l'échelle sociale, etc.) résultent **d'interactions complexes** entre des êtres vivants de même espèce que sont les hommes, **interactions à l'échelle** d'une population humaine, qu'il n'est peut-être pas saugrenu de considérer comme entité particulière parmi **les expositions biologiques**.
- - Il est possible de schématiser cette vision de l'environnement selon **la figure 1**, en distinguant différentes échelles d'environnement : **macro-environnement, environnement individuel et micro-environnement** intérieur.

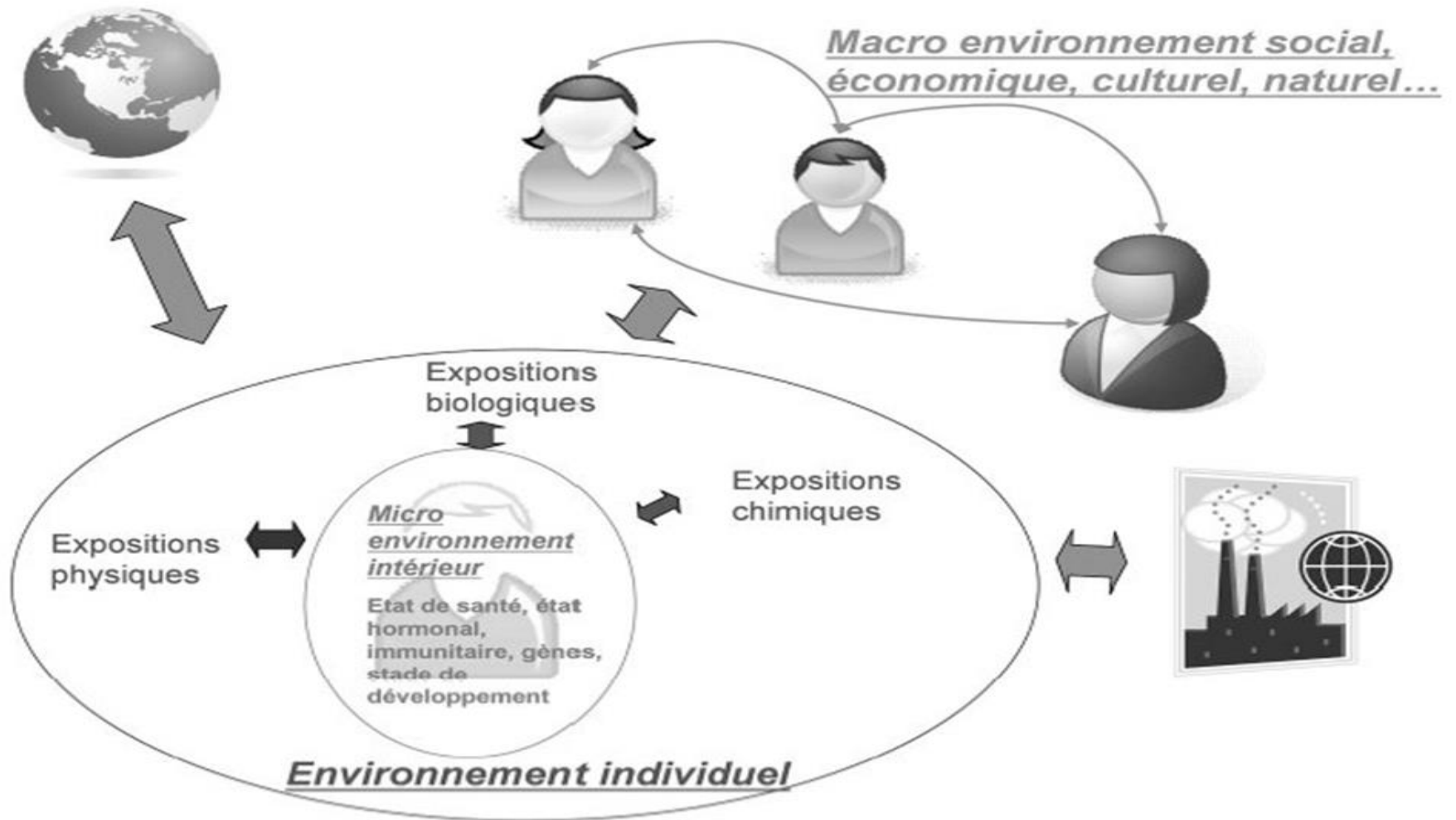


Figure 1/ Les définitions de l'environnement aux différentes échelles et leurs interactions continues et dynamiques

IX- Des évolutions considérables en santé environnementale depuis les années 90

-Les professionnels en santé environnementale ont développé et perfectionné depuis des années l'**évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS)**, outil précieux qui a aussi ses limites. L'EQRS est une démarche de calcul du risque à partir de l'exposition environnementale qui s'appuie effectivement sur les connaissances scientifiques disponibles en **toxicologie (relations doses réponses)** et sur l'**élaboration de scénarios d'exposition**.

-L'EQRS est aujourd'hui utilisée dans de nombreuses situations :

***établissement de valeurs de référence dans le domaine des produits alimentaires, *évaluation des substances chimiques, *évaluation de situations locales de pollution.**

-Quant à l'épidémiologie environnementale, elle a enrichi ses méthodes pour pallier les difficultés d'estimation des expositions individuelles en recourant à des estimations agrégées au moyen d'études écologiques temporelles ou spatiales.

-Par exemple, c'est grâce à l'utilisation d'études écologiques temporelles que l'on a pu mesurer les effets sanitaires à court terme de la pollution atmosphérique. La mesure de l'exposition à la pollution atmosphérique des individus est ainsi approchée par les niveaux de pollution dans la zone étudiée.

-Enfin, l'utilisation de biomarqueurs d'exposition environnementale (mesure individuelle des polluants dans les matrices biologiques) et

- Le développement de la biosurveillance permettent d'intégrer toutes les voies d'exposition (aérienne, cutanée, alimentaire),

-Ce qui représente un progrès très important, aussi bien pour l'amélioration des connaissances que pour l'aide à la décision.

-Tous ces outils, mais aussi **la forte pression sociale**, ont permis d'importantes évolutions réglementaires (**normes de qualité de l'air, filtres à particules, meilleur contrôle des émissions polluantes, remédiation des sols pollués, essence sans plomb, recyclage des déchets, diagnostic plomb et amiante, interdiction d'utilisation de certains pesticides, etc.**).

-Parallèlement, les techniques et les produits industriels se sont améliorés ainsi que les comportements individuels (**utilisation des transports en commun, achat de voitures moins polluantes, diminution de l'usage des sacs plastiques, etc.**).

-
-Il reste cependant beaucoup à faire de ce point de vue, non seulement pour protéger la santé actuelle et celle des générations futures, mais aussi pour lutter contre les crises climatique et énergétique.

X- Nouvelles technologies en toxicologie de l'environnement Bases fondamentales et applications:

-La toxicologie environnementale a pour objectifs de rechercher les mécanismes d'action expliquant les effets toxiques des polluants, d'identifier de nouveaux biomarqueurs et, à terme, de proposer des systèmes prédictifs de la toxicité d'un composé chimique ou d'un agent potentiellement nocif. Plusieurs avancées technologiques récentes ont permis des progrès considérables dans ces domaines.

-Les techniques d'analyse de la structure et de l'expression des gènes à haut débit sont de plus en plus utilisées ; la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique permettent d'étudier à grande échelle les différents composants de la cellule et de l'organisme. Leur utilisation est justifiée en toxicologie puisque, d'une part, de nombreux toxiques modifient considérablement l'expression des gènes par l'intermédiaire de récepteurs bien identifiés et, d'autre part, certains toxiques ciblent directement l'ADN et les protéines.

-Par ailleurs, les techniques de biologie structurale ont permis la détermination de la structure tridimensionnelle de protéines impliquées dans la réponse aux toxiques. Ces différentes techniques ont permis la découverte de nouveaux mécanismes de toxicité et beaucoup de chercheurs espèrent qu'ils ouvriront la voie à une véritable capacité prédictive,

-D'autres technologies se sont révélées très utiles, en particulier dans le développement de modèles d'étude des toxiques. Outre les nouveaux modèles cellulaires, les modèles d'animaux humanisés pourraient s'avérer pertinents pour améliorer la transposition des observations de l'animal à l'homme.

-Cependant, les connaissances nouvelles accumulées ces dernières années en toxicologie, biologie et biologie moléculaire, pourraient paradoxalement permettre de redynamiser la santé publique/environnementale.

-Les progrès dans la connaissance des liens gènes-environnement donnent lieu actuellement à un foisonnement de publications, certes en partie orientées vers de nouveaux moyens thérapeutiques, mais aussi vers une meilleure compréhension de l'origine environnementales des maladies.

-La mise en lumière du rôle des **mécanismes épigénétiques dans le cancer et le diabète de type II**, également suspectés dans d'autres pathologies complexes en **neurologie, en endocrinologie ou en immunologie**, est en effet de nature à bouleverser nos conceptions sur le lien entre **la santé et l'environnement**.

À tel point qu'en mars 2006 la revue Environmental Health Perspective en faisait sa couverture avec le titre «
Epigénétique : **instructions environnementales au génome** »,
Sa particularité est la réversibilité, puisque le génome n'est pas altéré, d'où les nombreuses pistes thérapeutiques en cours d'exploration.

-Le rôle **des expositions environnementales** précoces dans le développement de maladies de l'enfant ou de l'adulte fait aussi l'objet de nombreux travaux et hypothèses.

-Les enfants en bas âge sont, à la fois, une population particulièrement exposée aux toxiques environnementaux du fait de leur comportement (proximité du sol, gestes mains-bouches) et de leur métabolisme (volume inhalé, masse ingérée plus importants qu'un adulte par rapport au poids), et une population plus sensible aux agents environnementaux du fait de l'immaturation de leurs fonctions de détoxification et de leur développement cellulaire rapide.

-La possibilité d'effets à faibles doses de certains agents environnementaux résultant d'expositions précoces, chez le jeune enfant mais aussi in utero, voir avant la conception par altération génétique ou épigénétiques des gamètes, est aujourd'hui un sujet central de préoccupation et de recherche en santé environnementale.

Toutes ces questions, et d'autres non citées ici, n'auraient pas pu être soulevées à partir des seules **méthodes épidémiologiques classiques**.

-C'est pourquoi, il apparaît évident qu'il faudra, pour progresser en **santé environnementale**, aussi bien du point de vue des connaissances que de la prévention, mettre en place des structures qui **favorisent la confrontation des approches** (épidémiologiques, toxicologiques, médicales, biologiques, génétiques, métrologiques, sociologiques, etc.) et la multidisciplinarité.

- Le recentrage, tant souhaité par les pionniers de la santé publique, de la médecine de soins sur la médecine de prévention passera donc peut-être par le développement bien compris de la santé environnementale, au bénéfice de tous les acteurs et de la population.

-Que l'on soit optimiste ou sceptique, il y a là un véritable défi de grande ampleur que nous devons relever pour répondre aux interrogations scientifiques, mais aussi sociétales, économiques et politiques.

- Les références bibliographiques:

- <https://fr.wikipedia.org/wiki/Toxicologie>
- <https://www.futurasciences.com/sante/definitions/biologie-toxicologie-6519/>
- http://www.centresantipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2016_2017/20170428/DIU_Tox_Med_2016_17_A_Bijaoui_Sources_informations_tox.pdf