



Perspectives interdisciplinaires sur le travail et la santé

6-1 | 2004
Chemin multidisciplinaire

Toxicologie industrielle et vieillissement

Industrial toxicology and aging

Toxicología industrial y envejecimiento

Ginette Truchon, Guy Perrault et Robert Tardif



Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/pistes/3279>

DOI : 10.4000/pistes.3279

ISSN : 1481-9384

Éditeur

Les Amis de PISTES

Édition imprimée

Date de publication : 1 mai 2004

Référence électronique

Ginette Truchon, Guy Perrault et Robert Tardif, « Toxicologie industrielle et vieillissement », *Perspectives interdisciplinaires sur le travail et la santé* [En ligne], 6-1 | 2004, mis en ligne le 01 mai 2004, consulté le 19 avril 2019. URL : <http://journals.openedition.org/pistes/3279> ; DOI : 10.4000/pistes.3279

Ce document a été généré automatiquement le 19 avril 2019.



Pistes est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Toxicologie industrielle et vieillissement

Industrial toxicology and aging

Toxicología industrial y envejecimiento

Ginette Truchon, Guy Perrault et Robert Tardif

1. Introduction

- 1 En vieillissant, le corps change. Les premiers changements sont observés pour la plupart vers l'âge de 40 ou 50 ans. Ils affectent, entre autres, la force musculaire et l'amplitude des mouvements, le maintien de la posture et de l'équilibre, la régulation du sommeil, la thermorégulation (température interne du corps), la vue et l'audition. Le vieillissement a aussi une incidence sur les facultés mentales d'une personne (Laville, 1998) et il peut affecter la réponse de l'organisme face aux agressions chimiques (Troncale, 1996 ; Meier, 1984). En raison de la très grande variabilité interindividuelle, l'âge doit être cependant considéré comme un facteur, parmi plusieurs autres, pouvant modifier la réponse de l'organisme.
- 2 La consommation de médicaments peut contribuer à diminuer la capacité de l'organisme à se débarrasser des substances chimiques. Plus souvent victimes de problèmes chroniques et de maux divers, 41 % des travailleurs plus âgés (50-64 ans) prennent des médicaments, contre 26 % chez les plus jeunes (30-39 ans) (Statistiques Canada, 1996a). Également, selon le même sondage de Statistiques Canada (1996a), 44 % des hommes plus âgés avaient pris au moins deux sortes de médicaments, contre moins du quart pour les travailleurs dans la trentaine. Ces données sont préoccupantes à l'égard de l'exposition professionnelle aux substances chimiques et de la santé des travailleurs vieillissants d'autant plus que le groupe des travailleurs âgés de 45 à 64 ans représentera 39 % de la population active en 2016, comparativement à 29 % en 1996 (Statistique Canada, 1996b).

- 3 Très peu d'études se sont penchées spécifiquement sur l'impact du vieillissement concernant le métabolisme et les effets toxiques associés aux différents contaminants rencontrés en milieu de travail. Dans le domaine de la pharmacologie (Sellers, 1989), une augmentation de l'incidence des réactions défavorables aux médicaments a toutefois été observée en fonction de l'âge des patients (tableau 1). Cette augmentation est attribuable à des changements toxicocinétiques au niveau de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion ou résulte de modifications d'ordre toxicodynamique, c'est-à-dire affectant la réponse de l'organisme vieillissant à l'égard des médicaments. Une revue de la littérature a été effectuée afin d'identifier les principaux changements physiologiques associés au vieillissement. Compte tenu du faible nombre d'études disponibles sur ce sujet en milieu de travail, les données recueillies sont principalement issues de la littérature du domaine de la pharmacologie. Ces données ont été utilisées afin d'amorcer une réflexion portant sur l'impact potentiel des changements physiologiques associés au vieillissement sur la toxicocinétique et la toxicodynamique des contaminants rencontrés en milieu de travail.

Tableau 1. Réactions défavorables aux médicaments en fonction de l'âge

Âge (ans)	Incidence (%)
10-19	3,1
20-29	3,0
30-39	5,7
40-49	7,5
50-59	8,1
60-69	10,7
70-79	21,3
80-89	18,6

Selon Sellers (1989).

2. Absorption

- 4 Les substances chimiques rencontrées en milieu de travail peuvent être absorbées par les voies pulmonaire, cutanée et gastro-intestinale, la voie pulmonaire étant habituellement la plus importante. La structure et la fonction des tissus et organes associés à chacune de ces trois voies peuvent être altérées avec le vieillissement ce qui, en théorie, peut affecter les quantités de contaminants absorbées.

3. Voie pulmonaire

- 5 Dès l'âge de 40 ans, plusieurs changements physiologiques s'opèrent graduellement au niveau du système respiratoire. Ces modifications affectent la cage thoracique, la musculature respiratoire de même que le tissu pulmonaire et se traduisent, entre autres, par une perte d'élasticité du tissu pulmonaire et un durcissement des parois (Tockman, 1990 ; Dhar et coll., 1976 ; Wahba, 1983). Le tissu pulmonaire étant plus rigide, ceci peut affecter l'efficacité de la toux et compromettre la capacité du poumon à combattre les infections et à se débarrasser des agents pathogènes (Tockman, 1990 ; Evers et coll., 1994).
- 6 Une diminution progressive du passage des substances inhalées à travers la membrane pulmonaire est observée avec l'âge. Cette capacité de diffusion pulmonaire peut être diminuée de 40 % à l'âge de 70 ans (Tockman, 1990 ; Morris, 1994 ; Wahba, 1983 ; Dhar et coll., 1976). Cette perte est principalement attribuable à la combinaison de deux facteurs : i) la diminution de la surface totale disponible pour les échanges gazeux au niveau de la membrane capillaire-alvéolaire et ii) la modification du tissu parenchymateux pouvant être attribuable, entre autres, à une fibrose pulmonaire découlant du processus inflammatoire ou des agressions chimiques (Morris, 1994).
- 7 Quelques études pouvant s'appliquer à des contaminants retrouvés en milieu de travail ont pu être recensées. Parmi celles-ci, cinq études ont utilisé le monoxyde de carbone comme indicateur de la capacité de diffusion pulmonaire pour les substances volatiles sous forme gazeuse. Selon ces auteurs, le transfert du monoxyde de carbone à travers la membrane alvéolaire diminue graduellement avec l'âge (Wahba, 1983 ; Billiet et coll., 1963 ; Donevan et coll., 1959 ; Tockman, 1990) et cette diminution serait de l'ordre de 0,5 % / an (0,2 mL CO/min/mm Hg par an) (Tockman, 1990 ; Crapo et Morris, 1981). Une diminution de l'absorption de certains solvants a également été rapportée. En effet, Lin et coll. (2001) ont observé une diminution de l'absorption pulmonaire du 1,3-butadiène, un solvant utilisé, entre autres, dans les industries des caoutchoucs synthétiques et des matières plastiques.
- 8 L'effet des poussières ambiantes sur les voies pulmonaires est complexe. L'organisme américain pour l'environnement (US EPA, 1999) a démontré que la relation statistique entre la mortalité cardiorespiratoire et l'augmentation des particules de poussières dans l'air ambiant était plus fortement significative chez la sous-population des personnes âgées que chez la population en général ou chez les autres sous-populations d'enfants et d'adultes. La sous-population des personnes âgées serait aussi particulièrement sensible à des augmentations de courte durée, des concentrations de particules de poussières dans l'air ambiant. Toutefois, cette observation demeure problématique parce que la nature de la relation dose-réponse est difficile à établir. D'une part, le vieillissement en soi s'accompagnerait d'une accumulation de la poussière dans les poumons, de la modification progressive de la souplesse des tissus pulmonaires et de la diminution de la capacité fonctionnelle du poumon. D'autre part, l'augmentation de l'incidence des maladies cardiaques, respiratoires et circulatoires, plus grande chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes, prédisposerait une partie de la population à un effet de sensibilisation accrue à la poussière (Mauderly, 2000). Citons, à titre d'exemple, deux articles qui apportent des informations fragmentaires et qui illustrent la complexité de cette relation. La première étude observe que la déposition des poussières ou des fines particules dans le poumon serait indépendante de l'âge pour des sujets en santé (Bennet

et coll., 1996). La deuxième étude indique que les particules carbonées ultra-fines (diamètre ~ 20 nanomètres) ont un apport significatif à la déposition pulmonaire chez les personnes âgées (Elder et coll., 2000). Toutes ces observations indiquent la nécessité de poursuivre des études chez l'humain et, selon les auteurs, de développer un modèle animal qui permettrait d'isoler les effets des différents paramètres contributifs.

- 9 En résumé, pour les contaminants présents sous forme gazeuse, l'impact le plus probable du vieillissement sur l'absorption pulmonaire des xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme) consiste en une diminution de l'absorption en raison de la diminution de la capacité totale de diffusion pulmonaire. Cette situation est favorable aux travailleurs âgés exposés à des substances toxiques (Wahba, 1983 ; Tockman, 1990). Pour les contaminants présents sous forme particulaire, l'étude de Elder et coll. (2000) semble indiquer que l'absorption des plus petites particules pourrait être augmentée. Si tel est le cas, ceci représenterait un risque accru pour la santé des travailleurs vieillissants.

4. Voie percutanée

- 10 Vers l'âge de 45 ans, plusieurs fonctions importantes de la peau telles que le remplacement cellulaire, la réponse aux agressions, la fonction barrière (capacité de la peau à bloquer l'entrée aux substances étrangères), l'élimination (clairance) des substances chimiques, la perception sensorielle, la réponse immunitaire, la réponse vasculaire, la thermorégulation, la production de sueur, de sébum et de vitamine D, commencent à décliner (Gilchrest, 1984). Une diminution de l'épaisseur de la peau a également été mise en évidence par plusieurs auteurs (Shuster et coll., 1975 ; Montagna et Carlisle, 1979 ; Hall et coll., 1981 ; Tan et coll., 1981 ; Hastie et Millard, 1983 ; Fenske et Lober, 1986). Cette diminution débiterait vers l'âge de 45 ans et serait de l'ordre de 6 % par décennie (Branchet et coll., 1990 ; Leveque et coll., 1984). Des changements de la structure et du contenu en collagène et en élastine ont aussi été mis en évidence (Lavker, 1979 ; Lavker et coll., 1987 ; Shuster et coll., 1975). Certains auteurs ont également observé une diminution de la circulation sanguine au niveau du derme (Montagna and Carlisle, 1979 ; Kligman, 1979 ; Fenske et Lober, 1986). Ces changements entraînent une diminution de l'absorption percutanée des contaminants avec l'âge. Cette situation semble principalement attribuable à une baisse du débit sanguin au niveau de la peau, ce qui limite le passage des substances vers la circulation systémique (Montagna and Carlisle, 1979 ; Kligman, 1979 ; Fenske et Lober, 1986). Une diminution de la perméabilité de la peau, consécutivement aux changements dans sa structure, dans son degré d'hydratation et dans son contenu en lipides, contribue possiblement à cette situation (Roskos et coll., 1986 ; Montagna et Carlisle, 1979). Ces phénomènes l'emporteraient sur la diminution de l'épaisseur de la peau qui, en théorie, devrait faciliter la pénétration des xénobiotiques dans l'organisme (Christophers et Kligman, 1965).
- 11 Des études *in vivo* (Christophers et Kligman, 1965) confirment ces hypothèses et ont mis en évidence une diminution de l'absorption des substances chimiques appliquées sur la peau des personnes plus âgées ainsi qu'un ralentissement de leur clairance après injections intradermiques. D'autres auteurs ont également noté une baisse de l'absorption ou de la clairance *in vivo* de certaines substances au niveau de la peau chez des personnes plus âgées en utilisant des colorants fluorescents et le chlorure de sodium (Tagami, 1971), l'acide benzoïque (Rougier et coll., 1988 ; Roskos et coll., 1986 ; Roskos et coll., 1989) et l'hydrocortisone (Roskos et coll., 1986 ; Roskos et coll., 1989). Les études effectuées chez

l'animal suggèrent également une diminution de l'absorption percutanée des substances liposolubles avec l'âge (Banks Anderson et Birnbaum, 1993). Plusieurs solvants liposolubles utilisés en milieu de travail seraient donc ainsi moins facilement absorbés par la peau chez les travailleurs plus âgés.

5. Voie gastro-intestinale

- 12 Vers la soixantaine, une série de modifications prennent place au niveau de la fonction gastro-intestinale. Parmi celles-ci, nommons i) une augmentation du pH gastrique, ce qui peut affecter l'état d'ionisation et la solubilité de certains xénobiotiques, ii) une diminution du débit sanguin, ce qui peut occasionner un retard ou une réduction de l'absorption, iii) une diminution du temps d'évacuation du contenu gastrique (absorption retardée) et iv) une diminution de la taille des villosités intestinales de même qu'une augmentation des diverticules (cavités) duodénales pouvant nuire à l'absorption (Lichtman, 1995 ; Sellers, 1989). Contrairement aux voies pulmonaire et cutanée, les substances absorbées par la voie gastro-intestinale vont d'abord passer par le foie, où elles peuvent être métabolisées, avant de rejoindre la circulation sanguine et ainsi se distribuer dans l'organisme. Cet effet de « premier passage » au foie diminue graduellement en fonction de l'âge, ce qui est susceptible d'augmenter la quantité de certaines substances dans la circulation générale (Yuen, 1990 ; Gleason, 1996).
- 13 Malgré ces changements, l'absorption gastro-intestinale de la plupart des xénobiotiques serait peu affectée avec l'âge (Sellers, 1989 ; Yuen, 1990). De plus, cette voie d'absorption est en général moins importante en milieu de travail. Pour les voies pulmonaire et cutanée, les données actuellement disponibles semblent cependant indiquer une diminution de l'absorption des xénobiotiques avec l'âge.

6. Distribution

- 14 Une fois absorbée, une substance chimique peut se distribuer dans divers tissus de l'organisme avant d'être éliminée. Les substances peuvent se stocker préférentiellement dans certains tissus, lesquels ne constituent pas toujours le site principal d'action de l'espèce toxique. Par exemple, plusieurs solvants neurotoxiques rencontrés en milieu de travail s'accumulent dans le tissu adipeux.
- 15 Les principaux changements pouvant affecter la distribution des xénobiotiques chez l'organisme vieillissant sont les modifications notées au niveau de la masse adipeuse, du contenu en eau et de la concentration plasmatique de certaines protéines. La diminution du débit cardiaque entraîne une baisse dans le débit sanguin aux différents organes, ce qui peut également affecter la distribution des substances chimiques (Bender, 1965 ; Yates et Hiley, 1979).
- 16 De 25 à 75 ans, la masse adipeuse augmente d'un facteur pouvant atteindre 30 % tandis que le contenu en eau diminue jusqu'à 15 %. Ces modifications ont comme conséquence d'augmenter le volume de distribution et le temps de demi-vie des substances liposolubles, la demi-vie d'une substance étant le temps requis pour éliminer la moitié de la quantité absorbée. Chez l'animal de laboratoire, on a ainsi noté, avec l'âge, une augmentation de la demi-vie des biphényles polychlorés (Birnbaum, 1983) et des solvants halogénés (Schuman et coll., 1982a, b). Ces deux catégories de composés correspondent à

des substances liposolubles rencontrées dans le cadre de certaines activités professionnelles, telles respectivement, la récupération des huiles usées et les activités de nettoyage ou de dégraissage aux solvants.

- 17 Pour les substances hydrosolubles, on observe, au contraire, une diminution du volume de distribution, accompagnée d'une diminution du temps de demi-vie (Sellers, 1989 ; Gleason, 1996 ; Yuen, 1990). Par exemple, pour l'éthanol, la diminution du volume de distribution entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques pour une même dose. Chez l'humain comme chez l'animal de laboratoire, on a ainsi observé une augmentation de la toxicité des composés hydrosolubles tel l'éthanol (York, 1982 ; Vestal, 1997) et l'éthylènediamine (Yang et coll., 1984).
- 18 La distribution des substances peut également être modifiée par des changements dans la liaison avec les protéines. Une diminution de l'ordre de 15 à 20 % dans la concentration plasmatique de l'albumine est souvent observée avec l'âge (Lichtman, 1995), ce qui peut engendrer une augmentation de la fraction libre des substances habituellement fortement liées à cette protéine. L'augmentation de la fraction libre (diffusible) de la substance entraîne à son tour une augmentation du volume de distribution. Comme la forme libre est bien souvent considérée comme la fraction disponible et active pour une liaison au niveau des récepteurs, ceci peut également augmenter l'action pharmacologique ou toxique (Gleason, 1996 ; Yuen, 1990). Contrairement à l'albumine, la concentration de l' α_1 -glycoprotéine acide augmente avec l'âge. Les xénobiotiques basiques sont davantage liés à cette protéine et leur volume de distribution est donc diminué (Yuen, 1990). Sauf dans le cas de maladies très sévères, les changements reliés au niveau de la liaison aux protéines ont habituellement un impact peu important (Grandison et Boudinot, 2000).
- 19 En résumé, pour une même dose absorbée, les modifications observées dans les volumes de distribution peuvent entraîner une augmentation de la concentration ou de la durée d'action des substances hydrosolubles chez l'organisme vieillissant, tandis qu'une diminution de ces paramètres est attendue pour les substances liposolubles (Gurwitz, 1991).

7. Biotransformation

- 20 Bien que les substances puissent être métabolisées par plusieurs organes, le foie est habituellement l'organe le plus impliqué dans la biotransformation des xénobiotiques. Lors du vieillissement, les principaux changements observés au niveau du foie sont une diminution de la masse et du flux sanguin hépatique (Sellers, 1989 ; Vestal, 1997). La masse hépatique peut être diminuée de 20 à 50 %, entraînant ainsi une diminution du contenu enzymatique et, théoriquement, de la capacité métabolique (George et coll., 1995 ; Vestal, 1997). Après l'âge de 25 ans, le flux sanguin hépatique total diminue de 0,5 à 1,5 % par année, causant une baisse de l'ordre de 35-40 % pour les individus de plus de 65 ans, comparativement aux moins de 40 ans (Vestal, 1997 ; Le Couteur et McLean, 1998).
- 21 La diminution du flux sanguin a également pour impact de retarder l'effet de premier passage au foie (Evers et coll., 1994). Une diminution de la clairance hépatique de plusieurs xénobiotiques est rapportée dans la littérature (Greenblatt et coll., 1982 ; Sellers, 1989 ; Vestal, 1997 ; Swift et coll., 1978 ; Jori et coll., 1972 ; Hunt et coll., 1992). Malgré la diminution du contenu enzymatique avec l'âge, l'organisme dispose

normalement de suffisamment de réserve pour que ceci n'affecte pas le métabolisme des substances étrangères. Par contre, la diminution du débit sanguin hépatique serait responsable de la diminution parfois observée dans l'élimination de certains xénobiotiques (Greenblatt et coll., 1982 ; Sellers, 1989). Ainsi, selon Le Couteur et McLean (1998), l'exposition ou la dose des substances fortement métabolisées par le foie devrait être réduite d'un facteur équivalent à la diminution du débit sanguin hépatique chez les personnes plus âgées. Puisque les substances sont moins rapidement éliminées par le foie, ceci peut engendrer une augmentation de la concentration sanguine de la substance inchangée et, théoriquement, une augmentation des effets (Dybing et Soderlung, 1999 ; Yang et coll., 2002). Ceci signifie que pour un même niveau d'exposition, les travailleurs plus âgés risquent de présenter des niveaux sanguins plus élevés que les travailleurs plus jeunes à la suite d'une exposition impliquant une substance fortement métabolisée par le foie.

- 22 L'effet de l'âge sur le métabolisme hépatique des xénobiotiques demeure une question controversée (Evers et coll., 1994 ; Woodhouse et coll., 1984 ; Brodie et coll., 1981 ; Hunt et coll., 1992 ; Le Couteur et McLean, 1998). L'importante variabilité biologique due, entre autres, à des facteurs génétiques, aux habitudes tabagiques, à l'état de santé ou à la prise de médication, rend parfois difficile l'interprétation des données recueillies en cette matière de même que toutes prédictions (Gurwitz et Avorn, 1991 ; Kitani, 1988, 1990). La même constatation s'applique en ce qui concerne les réactions de biotransformation dans d'autres organes tels le rein, le poumon, la peau et le tube gastro-intestinal (Sun et Stobel, 1986 ; Rabovsky et coll., 1984 ; Robertson et Birnaum, 1982 ; Beierschmitt et Weiner, 1986).

8. Excrétion rénale

- 23 À la naissance, le poids des reins est de 50 g, il atteint 270 g vers l'âge de 30-40 ans puis décline jusqu'à environ 185 g vers l'âge de 90 ans (Linderman, 1990). Entre l'âge de 50 et 90 ans, la diminution de poids est de l'ordre de 30 % (Yuen, 1990 ; Gleason, 1996 ; Evers et coll., 1994). Cette perte se situe principalement au niveau du cortex et est d'origine vasculaire, les principaux changements s'effectuant au niveau capillaire (Lichtman, 1995 ; Linderman, 1990). Le nombre de glomérules et le nombre de cellules tubulaires sont également diminués (Yuen, 1990 ; Linderman, 1990). Ces changements s'accompagnent d'une diminution de la fonction rénale (Evers et coll., 1994). Le taux de filtration glomérulaire diminue de 1 mL/min par année après 40 ans (Evers et coll., 1994 ; Lichtman, 1995 ; Gleason, 1996) pour atteindre une différence de 35 % entre les 20 et 90 ans (Greenblatt et coll., 1982 ; Sellers, 1989 ; Vestal, 1997). Passé 50 ans, le flux sanguin rénal diminue de 1 % par année (Yuen, 1990 ; Gleason, 1996 ; Vestal, 1997) pour atteindre une différence de 50 % entre les âges de 30 et 90 ans (Meyer, 1989). Au niveau tubulaire, on observe une diminution de la capacité à réabsorber ou sécréter les électrolytes (Evers et coll., 1994 ; Gleason, 1996 ; Vestal, 1997). Le vieillissement est également associé à une diminution de la capacité à acidifier, concentrer ou diluer l'urine de même qu'à une diminution de la clairance rénale (Evers et coll., 1994).
- 24 L'ensemble de ces changements se traduit par une diminution globale de la fonction rénale de l'ordre de 35 à 50 % (Yuen, 1990). Ces changements entraînent une diminution de l'excrétion des xénobiotiques et de leurs métabolites (Evers et coll., 1994 ; Vestal, 1997). Aux effets associés au vieillissement, il faut ajouter la contribution des différents processus pathologiques subséquents, par exemple, à des infections et à des intoxications,

susceptibles d'entraîner des effets néphrotoxiques (Linderman, 1990). Dans des conditions normales, les reins d'une personne âgée sont capables de maintenir l'homéostasie et d'éliminer les composés potentiellement toxiques. Cependant, dans des situations de fortes expositions, telles que rencontrées parfois en milieu de travail, leur efficacité à maintenir l'homéostasie peut être diminuée (Meyer, 1989).

- 25 Même si certains individus conservent une bonne fonction rénale à des âges très avancés, en règle générale, la clairance des substances principalement éliminées par la voie rénale est diminuée d'un facteur approximativement équivalent à celui de la diminution du taux de filtration glomérulaire. Ceci entraîne une augmentation du temps de demi-vie de ces substances dans l'organisme, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques et de l'effet associé à cette substance (Greenblatt et coll., 1982 ; Sellers, 1989 ; Yuen, 1990 ; Gleason, 1996 ; Vestal, 1997).
- 26 L'excrétion urinaire de la créatinine est également diminuée avec l'âge. À 65 ans, on observe une diminution de l'ordre de 15 à 25 % par rapport aux individus de 20 ans. Ce phénomène est attribuable aux diminutions de la masse rénale et de la filtration glomérulaire (Alessio et coll., 1985 ; Boeniger et coll., 1993). Dans le domaine de la toxicologie industrielle, l'exposition des travailleurs est souvent évaluée par la mesure urinaire de la substance inchangée ou d'un métabolite dans un prélèvement ponctuel (p.ex. à la fin du quart de travail). La créatinine est alors utilisée afin de tenir compte du degré de dilution des urines. La diminution de l'excrétion urinaire de la créatinine peut alors biaiser l'interprétation des données de surveillance biologique.

9. Modifications toxicodynamiques

- 27 Tous les changements observés en fonction de l'âge ne sont pas uniquement attribuables à des modifications d'ordre toxicocinétique. Certaines études, impliquant des médicaments agissant sur le cœur et le système nerveux central ou des anticoagulants, suggèrent l'existence d'une réponse ou d'un effet plus important chez la personne âgée comparativement aux individus plus jeunes, et ce, pour une même concentration sanguine du produit (Sellers, 1989 ; Vestal, 1997).
- 28 Les modifications toxicodynamiques ne se manifesteraient, en général, qu'à partir de 70-75 ans et l'étude spécifique de leur impact est difficile en raison des maladies chroniques presque toujours associées au vieillissement (Lamy, 1991). Les principaux changements responsables de la plus grande sensibilité de l'organisme vieillissant sont des modifications affectant le transport trans-membranaire (Litchman, 1995), une altération de la liaison avec les récepteurs ou une diminution de leur nombre (Gleason, 1996), ou encore une diminution de la capacité de réserve de l'organisme, soit la capacité à conserver l'homéostasie lors de faibles niveaux d'agression (Lamy, 1991).
- 29 Des auteurs ont observé une diminution de la capacité du système nerveux à synthétiser ou à libérer les neurotransmetteurs ou les neuropeptides (Rogers et Bloom, 1985). Avec l'âge, on observe également une augmentation du temps de conduction, une diminution du débit sanguin cérébral et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ces changements conduisent à une augmentation de la sensibilité du système nerveux central, la dose de certains médicaments, tels les benzodiazépines, devant être diminuée jusqu'à 50 % (Lamy, 1991) pour obtenir un même effet. Selon certains auteurs, la sensibilité du cerveau (animal ou humain) à tous les dépresseurs du

système nerveux central augmenterait en vieillissant (Castleden et coll., 1977 ; Reidenberg, 1980).

- 30 Des changements toxicodynamiques ont également été observés dans d'autres systèmes ou organes dont, notamment, le système endocrinien (Cooper et coll., 1986 ; Rehnberg et coll., 1988), le rein (Miura et coll., 1987 ; Kyle et Kocsis, 1985) et le système immunitaire (Roth, 1979 ; Schuurman et coll., 1990). Mais là encore, compte tenu de la très grande variabilité interindividuelle, il est difficile de mettre en évidence l'impact spécifique du vieillissement sur la réponse de l'organisme (Lamy, 1991).

10. Conclusion

- 31 Plusieurs des changements physiologiques qui affectent un organisme vieillissant sont susceptibles d'affecter la toxicocinétique ou la toxicodynamique des xénobiotiques. À ces changements s'ajoutent les effets associés aux maladies chroniques et à la prise de médicaments, deux situations qui sont souvent associées au vieillissement. Plusieurs auteurs ont mis en évidence une plus grande sensibilité ou encore une capacité réduite à biotransformer ou à éliminer les xénobiotiques, ce qui entraîne parfois la nécessité de réduire la dose pour obtenir un même effet thérapeutique ou encore prévenir les effets toxiques (Vestal, 1997 ; Lamy, 1991 ; Le Couteur et McLean, 1998). Comme pour les études faites en pharmacologie, des critères comme le statut clinique et la consommation de médicaments liée à une détérioration de l'état de santé doivent être considérés et contribuent souvent de façon significative à l'incidence des effets toxiques résultant d'une exposition à un contaminant (Gurwitz, 1991).
- 32 Bien que certaines études rapportent une diminution de l'absorption pulmonaire ou cutanée de certains xénobiotiques en fonction de l'âge, il est difficile de conclure quoi que ce soit relativement au risque encouru par les personnes plus âgées. En effet, d'autres modifications, telle la diminution des fonctions hépatique et rénale, touchant respectivement le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques doivent également être considérées.
- 33 Peu d'études sont disponibles relativement à cette problématique. L'influence de l'âge sur le risque pour la santé en milieu de travail doit être étudiée cas par cas et dépend des caractéristiques de la substance à laquelle les individus sont exposés, du niveau d'exposition, du paramètre mesuré, soit un métabolite ou la substance inchangée, et de l'utilisation ou non de la correction pour la créatinine urinaire. L'âge devient alors un facteur supplémentaire contribuant à la variabilité biologique au même titre que les caractéristiques génétiques, le poids, etc. Les personnes plus âgées ne courent pas nécessairement un risque professionnel plus élevé, car l'organisme vieillissant est en mesure de se défendre contre un certain niveau d'agression chimique. Par contre, pour des doses plus élevées, compte tenu d'un métabolisme diminué, le sujet plus âgé peut encourir un risque plus élevé à l'égard des effets toxiques associés à une exposition, ce qui laisse croire que certaines normes actuelles pourraient ne pas protéger cette population plus à risque. Des études visant à revoir la sécurité des normes, entre autres celles correspondant aux substances agissant sur le système nerveux central qui, selon les données pharmacologiques actuelles, semble un organe particulièrement sensible à l'action des xénobiotiques lors du vieillissement, pourraient mener à la proposition de niveaux d'exposition permettant une protection adéquate pour cette population de travailleuses et de travailleurs. L'impact des changements physiologiques qui

accompagnent le vieillissement sur le comportement des contaminants dans l'organisme pourrait être étudié en recourant à une approche basée sur la modélisation toxicocinétique.

BIBLIOGRAPHIE

- Alessio, L., Berlin, A., Dell'Orto, A., Toffoletto, F., Ghezzi, I. (1985). Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 55, 99-106.
- Banks Anderson, Y., Birnbaum, L.S. (1993). Dermal absorption of TCDD : Effect of age. In *Health Risk Assessment. Dermal and Inhalation Exposure and Absorption of Toxicants.*, eds R.G.M. Wang, J.B. Knaak, H.I. Maibach, 127-134. Florida, CRC Press.
- Bender, A.D. (1965). The effect of increasing age on the distribution of peripheral blood flow in man. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 13, 192-198.
- Beierschmitt, W.P., Weiner, M. (1986). Age-related changes in renal metabolism of acetaminophen in male Fischer 344 rats. *Age*, 9, 7-13.
- Bennett, W.D., Zeman, K.L., Kim, C. (1996). Variability of fine particle deposition in healthy adults : Effect of age and gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153, 1641-1647.
- Billiet, L., Baisier, W., Naedts, J.P. (1963). Effet de la taille, du sexe et de l'âge sur la capacité de diffusion pulmonaire de l'adulte normal. *J. Physiol.*, 55, 199-200.
- Birnbaum, L.S. (1983). Distribution and excretion of 2,3,6,2',3',6'- and 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl in senescent rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 70, 262-272.
- Boeniger, M.F., Lowry, L.K., Rosenberg, J. (1993). Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments : a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 54, 615-627.
- Branchet, M.C., Boisnic, S., Rober, A.M. (1990). Skin Thickness changes in normal aging skin. *Gerontology*, 36, 28-35.
- Brodie, M.J., Boobis, A.R., Bulpitt, C.J., Davies, D.S. (1981). Influence of liver disease and environmental factors on hepatic mono-oxygenase activity in vitro. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 20, 39-46.
- Castleden C.M., George, C.F., Marcer, D., Hallet, C. (1977). Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br. Med. J.*, 1, 10-12.
- Christophers, E., Kligman, A.M. (1965). Percutaneous absorption in aged skin. In *Advances in the Biology of the Skin*, ed W. Montagna, p. 163. Pergamon Press, Oxford.
- Cooper, R.L., Goldman, J.M., Rehnberg, G.L. (1986). Pituitary function following treatment with reproductive toxins. *Environ. Health Perspect.*, 70, 177-184.
- Crapo, R.O., Morris, A.H. (1981). Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 123, 185.

- Dhar, S., Shastri, S.R., Lenora, R.A.K. (1976). Aging and the respiratory system. *Med. Clin. North Am.*, 60, 1121-39.
- Donevan, R.E., Palmer, W.H., Varvis, C.J., Bates, D.V. (1959). Influence of age on pulmonary diffusing capacity. *J. Appl. Physiol.*, 14, 483-492.
- Dybing, E., Soderlung, E.J. (1999). Situations with enhanced chemical risk due to toxicokinetic and toxicodynamic factors. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 30, S27-S30.
- Elder, A.C.P., Gelein, R., Finkelstein, J.N., Cox, C., Oberdörster, G. (2000). Pulmonary Inflammatory Response to Inhaled Ultrafine Particles is Modified by Age, Ozone Exposure, and Bacterial Toxin. *Inhalation Toxicology*, 12(Supplement 4), 227-246.
- Evers, B.M., Townsend, C.M.J., Thompson, J.C. (1994). Organ physiology of aging. *Surg. Clin. North Am.*, 74, 23-39.
- Fenske, N.A., Lober, C.W. (1986). Structural and functional changes in normal aging skin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 15, 571-585.
- George, J., Byth, K., Farrell, G.C. (1995). Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochem. Pharmacol.*, 50, 5, 727-730.
- Gilchrest, B.A. (1984). *Skin and aging processes*. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Gleason, M.S. (1996). Pharmacology issues in aging. *Crit. Care Nurs.*, 19, 2, 7-12.
- Grandison, M.K., Boudinot, F.D. (2000). Age-related changes in protein binding of drugs. Implications for therapy. *Clin. Pharmacokinet.*, 38, 3, 271-290.
- Greenblatt, D.J., Sellers, E., Shader, M.D. (1982). Drug disposition in old age. *New Engl. J. Med.*, 306, 18, 1081-1088.
- Gurwitz, J.H., Avorn, J. (1991). The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann. Int. Med.*, 114, 956-966.
- Hall, D.A., Blackett, A.D., Zajac, A.R., Switala, S., Airey, C.M. (1981). Changes in skinfold thickness with increasing age. *Age Ageing*, 10, 19-23.
- Hastie, I.R., Millard, P.H. (1983). The quantification of skin transparency. *Br. J. Dermatol.*, 108, 315-320.
- Hunt, C.M., Westerkam, W.R., Stave, G. (1992). Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem. Pharmacol.*, 44, 2, 275-283.
- Jori, A., Disalle, E., Quadri, A. (1972). Rate of aminopyrine disappearance in young and aged humans. *Pharmacol.*, 8, 273-279.
- Kitani, K. (1988). Drugs and the aging liver. *Life Chem. Rep.*, 6, 143-230.
- Kitani, K. (1990). Aging and the liver. *Progress in Liver Diseases.*, 9, 603-623.
- Kligman, A.M. (1979). Perspectives and problems in cutaneous gerontology. *J. Invest. Dermatol.*, 73, 39-46.
- Kyle, M.E., Kocsis, J.J. (1985). The effect of age on salicylate-induced nephrotoxicity in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 81, 337-347.
- Lamy, P.P. (1991). Physiological changes due to age. Pharmacodynamic changes of drug action and implications for therapy. *Drugs & Aging*, 1, 5, 385-404.
- Laville, A. et coll. (1998). *Les travailleurs âgés. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail, 4^e édition*. Bureau international du travail.

- Lavker, R.M. (1979). Structural alterations in exposed and unexposed aged skin. *J. Invest. Dermatol.*, 73, 59-66.
- Lavker, R.M., Zheng, P., Dong, G. (1987). Aged skin : a study by light, transmission electron, and scanning electron microscopy. *J. Invest. Dermatol.*, 88 44s-51s.
- Le Couteur, D.G., McLean, A.J. (1998). The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin. Pharmacol.*, 34, 5, 359-373.
- Leveque J.L., Corcuff P., Rigal J., Agache O. (1984). In vivo studies of the evolution of physical properties of the human skin with age. *Int. J. Dermatol.* 23, 322.
- Lichtman, S.M. (1995). Physiological aspects of aging. Implications for the treatment of cancer. *Drugs & Aging*, 7, 3, 212-225.
- Lin, Y-S., Smith, T.J., Kelsey, K.Y., Wypij, D. (2001). Human physiologic factors in respiratory uptake of 1,3-butadiene. *Environ. Hlth, Perspect.*, 109, 9, 921-926.
- Linderman, R.D. (1990). Overview : Renal physiology and pathophysiology and aging. *Am. J. Kidney Dis.*, 26, 4, 275-282.
- Mauderly, J.L. (2000). Animal Models for the Effect of Age on Susceptibility to Inhaled Particulate Matter. *Inhalation Toxicology.*, 12, 863-900.
- Meier, D.E. (1984). The cell biology of aging. In *Geriatric Medicine*, eds C.K. Cassel, J.R. Walsh, J.R., p. 3-13, New York, Springer-Verlag.
- Meyer, B.R. (1989). Renal function in aging. *J. Am. Geriatrics Soc.*, 37, 791-800.
- Miura, K., Goldstein, R.S., Morgan, D.G., Pasino, D.A., Hewitt, W.R., Hook, J.B. (1987). Age-related differences in susceptibility to renal ischemia in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 87, 284-296.
- Montagna, W., Carlisle, K. (1979). Structural changes in aging human skin. *J. Invest. Dermatol.*, 73, 47-53.
- Morris, J.F. (1994). Physiological changes due to age. Implications for respiratory drug therapy. *Drugs & Aging.*, 4, 3 207-220.
- Rabovsky, J., Marion, K.J., Groseclose, R.D., Lewis, T.R., Peterson, M. (1984). Low dose chronic inhalation of diesel exhaust and/or coal dust by rats : effect of age and exposure on lung and liver cytochrome P450. *Xenob.*, 14, 595-598.
- Rehnberg, G.L., Linder, R., Goldman, J.M., Hein, J.F., McElroy, W.K., Cooper, R.L. (1988). Changes in testicular and serum hormone concentrations in the male rat following treatment with m-dinitrobenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 95, 255-264.
- Reidenberg, M.M. (1980). Drugs in the elderly. *Bull. NY Acad. Med.*, 56, 703-714.
- Robertson, I.G.C., Birnbaum, L.S. (1982). Age-related changes in mutagen activation by rat tissues. *Chem. Biol. Interact.*, 38, 243-252.
- Rogers, J., Bloom, F.E. (1985). Neurotransmitter metabolism and function in the aging central nervous system. In *Handbook of the biology of aging*, 2^e ed., eds C.E. Finch., E.L. Schneider, p. 645-692, New York, Van Nostrand Reinhold Co.
- Rougier, A., Lotte, C., Corcuff, P., Maibach, H.I. (1988). Relationship between skin permeability and corneocyte size according to anatomic site, age, and sex in man. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 39, 15.
- Roskos, K.V., Guy, R.H., Maibach, H.I. (1986). Percutaneous absorption in the aged. *Dermatol. Clin.*, 4, 455.

- Roskos, K.V., Maibach, H.I., Guy, R.H. (1989). The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 17, 617.
- Roth, G.S. (1979). Hormone action during aging : alterations and mechanisms. *Mech. Ageing Dev.*, 9, 497-514.
- Schmucker, D.L. (1979). Aging and drug disposition : an update. *Pharmacol. Rev.*, 30, 133-148.
- Schuurman, H.J., Krajnc-Franken, M.A.M., Kuper, C.F., Van Loveren, H., Vos, J.G. (1990). Immune system. In *Fundamentals of toxicologic pathology*. Eds W.M. Haschek-Hoch, C.G. Rousseaux, p. 1-103, New York, London, San Francisco, Academic Press.
- Sellers, E.M. (1989). Geriatric clinical pharmacology. In *Principles of Medical Pharmacology*, 5th ed., eds H. Kalant, W.H.E. Roschlau, p. 697-706, Toronto, Decker Inc.
- Shuster, S., Black, M.M., McVitie, E. (1975). The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br. J. Dermatol.*, 93, 639-643.
- Statistique Canada (1996a). *Recensement 1996, compilations spéciales*. Ottawa.
- Statistique Canada (1996b). *Travailleurs âgés et santé*. N° 75-001-XPF, Ottawa.
- Sun, J., Strobel, H.W. (1986). Aging affects the drug metabolism systems of rat liver, kidney, colon, and lung in a differential fashion. *Exp. Gerontol.*, 21, 523-534.
- Swift, C.G., Homeida, M., Halliwell, M., Roberts, C.J.C. (1978). Antipyrine disposition and liver size in the elderly. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 14, 149-152.
- Tagami, H. (1971). Functional characteristics of aged skin. *Acta Dermatol.*, 19, 66-67.
- Tan, C.Y., Marks, R., Payne, P. (1981). Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning. *J. Invest. Dermatol.* 76, 126-128.
- Tockman, M.S. (1990). Aging of the respiratory system. In *Geriatric Surgery*, ed M.R. Katlic, p. 75-84, Baltimore, Urban & Schwartzberg.
- Troncale, J.A. (1996). The aging process. Physiologic changes and pharmacologic implications. *Postgraduate Medicine-Aging and Drugs*, 99, 5, 111-122.
- US EPA (United States Environmental Protection Agency). (1999). Air quality criteria for particulate matter, 1-111, EPA/600/P-99/002a, Washington, DC, US EPA.
- Vestal, R.E. (1989). Aging and determinants of hepatic drug clearance. *Hepatology*, 9, 331-334.
- Vestal, R.E. (1997). Aging and pharmacology. *Cancer*, 80, 7, 1302-1310.
- Wahba, W.M. (1983). The influence of aging on lung function-clinical significance of changes from age twenty. *Anesth. Analg.*, 62, 764-76.
- Woodhouse, K.W., Mutch, E., Rawlins, M.D., James, O.F.W. (1984). The effect of age on pathways of drug metabolism in human liver. *Age and Ageing*, 13, 328-334.
- Yang, R.S.H., Tallant, M.J., McKelvey, J.A. (1984). Age-dependent pharmacokinetics changes of ethylenediamine in Fischer 344 rats parallel to a two-year chronic toxicity study. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4, 663-670.
- Yang, M.C., McLean, A.J., Le Couteur, D.G. (2002). Age-related alteration in hepatic disposition of the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and pesticides. *Pharmacol. Toxicol.*, 90, 203-207.
- Yates, M.S., Hiley, C.R. (1979). The effect of age and cardiac output and its distribution in the rat. *Experientia*, 35, 78-79.

York, J.L. (1982). Body water content, ethanol pharmacokinetics and the responsiveness to ethanol in young and old rats. *Dev. Pharmacol. Ther.*, 4, 106-116.

Yuen, G.J. (1990). Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin. in Geriatr. Med.*, 6, 2, 257-267.

RÉSUMÉS

Plusieurs changements physiologiques et biochimiques accompagnent le vieillissement et sont susceptibles d'affecter le métabolisme des substances chimiques et la réponse de l'organisme. Une revue de la littérature a été effectuée afin d'identifier ces changements et leur impact potentiel sur la santé des travailleurs vieillissants. Les principaux effets recensés sont une diminution des fonctions rénale et hépatique de même qu'une diminution du débit cardiaque avec l'âge. La résultante finale observée le plus souvent est une augmentation du temps requis pour éliminer les substances de l'organisme. Certaines études suggèrent également une réponse ou un effet plus important chez la personne âgée, comparativement aux individus plus jeunes, et ce, pour une même concentration sanguine de la substance toxique.

Several physiological and biochemical changes accompany aging and can affect the metabolism of chemicals and the body's response. A literature review was carried out to identify these changes and their potential impact on the health of aging workers. The main effects listed are a reduction in renal and hepatic function and a reduction in cardiac output with age. The final consequence most often observed is an increase in the time required to eliminate the substances from the body. Some studies also suggest a more significant response or effect in the elderly, compared to younger individuals, for the same blood concentration of the toxic substance.

Varios cambios fisiológicos y bioquímicos acompañan el envejecimiento y pueden afectar el metabolismo de las sustancias químicas y la respuesta del organismo. Se ha efectuado una revista de los informes para identificar estos cambios y su impacto potencial sobre la salud de los trabajadores envejecidos. Con la edad, los principales efectos identificados son una disminución de las funciones renal y hepática tan bien como del gasto cardíaco. El resultado final observado la mayoría del tiempo es un aumento del tiempo necesario para eliminar las sustancias del organismo. Ciertos estudios sugieren una respuesta o un efecto más importante con la persona envejecida, en comparación con los individuos más jóvenes, para una misma concentración sanguínea de la sustancia tóxica.

INDEX

Palabras claves : toxicología, envejecimiento, toxicocinética, toxicodinámica, vigilancia biológica

Mots-clés : toxicologie, vieillissement, toxicocinétique, toxicodynamique, surveillance biologique

Keywords : toxicology, ageing, toxicokinetics, toxicodynamics, biological monitoring

AUTEURS

GINETTE TRUCHON

truchon.ginette@irsst.qc.ca, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, 505, boul. De Maisonneuve Ouest, Montréal (Québec) H3A 3C2

GUY PERRAULT

Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. 505, boul. De Maisonneuve Ouest, Montréal (Québec) H3A 3C2, Perrault.guy@irsst.qc.ca

ROBERT TARDIF

Département de santé environnementale et santé au travail. Université de Montréal. C.P. 6128, Succ. A. Montréal (Québec) H3C 3J7, robert.tardif@umontreal.ca