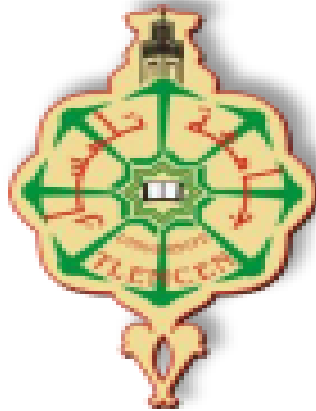


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de Biologie



Cours de toxicologie

Destiné aux étudiants de la 2^{ème} année Master Biochimie appliquée

Domaine sciences de la nature et de la vie

Filière sciences biologiques

Dr. Djamila MERGHACHE

Mars 2022-2023

Intitulé du Master : Biochimie Appliquée

Semestre : 3

Intitulé de l'UE : Unité Fondamentale 2

Intitulé de la matière : Toxicologie

Crédits : 6

Coefficients : 3

Objectifs de l'enseignement

Ce programme est basé sur les fondements de la toxicologie, les méthodes d'évaluation de toxicité, les types et les organes cibles de toxicité.

Connaissances préalables recommandées

Bonnes connaissances en biochimie et biologie cellulaire

Contenu de la matière

1) Chapitre 1 : Fondements de la toxicologie

- Définition et rôle de la toxicologie
- Toxicité aiguë, subaiguë et chronique
- Toxicodynamique-Toxicocinétique : absorption, distribution, élimination, biotransformation, enzymes de métabolisme des xénobiotiques ou des médicaments

2) Chapitre 2 : Organes cibles des toxiques

- Toxicité tissulaire
- Cytotoxicité

3) Chapitre 3 : Méthodologie des tests

- Méthodes *in vivo*
- Méthodes *in vitro*
- Toxicologie clinique

4) Chapitre 4 : Toxicologie spécifique

- Intoxications médicamenteuses
- Intoxications par des plantes
- Intoxications par des polluants
- Intoxications par des métaux lourds

Table des matières

<u>Chapitre 1 : Fondements de la toxicologie</u>	01
Introduction	02
1. Définitions et rôle de la toxicologie	03
1.1. Le xénobiotique	03
1.2. Les étapes d'évaluation des risques	03
2. facteurs influençant la toxicité	04
2.1. Les facteurs génétiques (héréditaires)	04
2.2. Les facteurs physiopathologiques	04
3. les types de la toxicité	04
3.1. La toxicité aiguë (court terme)	05
3.2. La toxicité sub-aiguë	06
3.3. La toxicité chronique	06
4. Toxicodynamique/toxico-cinétique	06
4.1. Le devenir métabolique des toxiques (toxicocinétique)	07
4.1.1. absorption	07
a. Absorption par voie	07
b. Absorption par voie	08
c. Absorption par voie gastro intestinale	10
d. Mode de transport	11
4.2. Distribution	11
4.2.1. Le débit sanguin	12
4.2.2. La liaison aux protéines plasmatiques	12
4.2.3. L'affinité des xénobiotiques pour les protéines tissulaires	12
4.2.4. Les barrières de l'organisme	12
4.3. Métabolisme	12
4.3.1. Les pompes à efflux	12
4.3.2. Les EMX (enzymes du métabolisme des xénobiotiques)	13
a. Réactions de phase I, réactions de dégradation (fonctionnalisation)	13
b. Réactions de phase II, réactions de conjugaison	14
c. Réactions de la phase III, le transport	17
4.3.3. Complexité des biotransformations	17
4.4. Élimination	18

4.4.1. Élimination	18
a. La filtration glomérulaire	18
b. Réabsorption tubulaire	19
c. Sécrétion tubulaire	19
4.4.2. Élimination hépatobiliaire	19
4.4.3. Autres voies d'élimination	19
a. L'élimination fécale	19
b. L'élimination par l'air exhalé (désorption)	19
<u>Chapitre 2 : Organes cibles des toxiques</u>	21
1. Toxicité tissulaire	22
2. Cytotoxicité	23
2.1. Action caustique (brutale au niveau des tissus)	24
2.2. Effet sur l'apport énergétique	24
2.3. Élévation de la concentration du calcium cytoplasmique	25
<u>Chapitre 3 : Méthodologie des tests en toxicologie</u>	26
1. Tests <i>in vitro</i>	27
1.1. Test d'irritabilité	27
1.1.1. Test de corrosion cutanée essai sur modelé de peau humaine (OCDE n°431)	27
a. Protocole expérimental	27
b. Conditions	29
c. Exemple pratique du test de corrosion cutanée d'un xénobiotique (KOH) Modèle de prédiction	29
1.1.2. Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432)	31
a. Expérimentation	31
b. Interprétation des résultats	32
1.1.3. Test de mutation sur les bactéries (OCDE n°471)	33
1.2. Avantages et limites des méthodes <i>in vitro</i>	35
1.2.1. Avantage	35
1.2.2. Limite	35
2. Tests <i>in vivo</i>	35
2.1. Modèles d'animaux	35
2.2. Voies d'exposition	35
2.3. Les essais des tests <i>in vivo</i>	36
2.3.1. Essai de toxicité aigüe	36
a. influence des facteurs environnementaux	36

b. Examen	36
2.3.2. Essai de toxicité subaiguë	37
2.3.3. Essai de toxicité chronique	37
Chapitre 4 : Toxicologie spécifique	39
1. Intoxications médicamenteuses	40
1.1. Intoxication médicamenteuse accidentelle	41
1.2. Intoxication médicamenteuse volontaire	41
1.3. Symptômes d'une intoxication médicamenteuse	41
1.3.1. Troubles nerveux	41
1.3.2. Troubles cardiovasculaires	42
1.3.3. Troubles digestifs	42
1.4. Classes de médicaments responsables d'intoxications	42
1.4.1. Les psychotropes	42
1.4.2. Les cardiotropes	43
2. Intoxications par les plantes	43
2.1. Plantes toxiques	44
2.1.1. Plantes d'intérieur toxiques.....	44
2.1.2. Autres plantes toxiques	45
a. Alcaloïdes	45
b. Glycosides	46
3. Intoxications par des polluants	46
3.1. Les hydrocarbures	47
3.2. Les matières azotées et phosphorées	47
3.3. Les pesticides	47
3.4. Les médicaments	48
4. Intoxications par des métaux lourds	48
Conclusion	50

Liste des figures

Figure N°1 :	Les étapes d'évaluation des risques.....	03
Figure N°2 :	Relation entre le risque et le danger	03
Figure N°3 :	Processus de toxicocinétique et toxicodynamique	06
Figure N°4 :	Les couches de la peau	08
Figure N°5 :	L'appareil respiratoire	09
Figure N°6 :	Structure des alvéoles	09
Figure N°7 :	Niveaux de pénétration des particules en fonction de leur diamètre	10
Figure N°8 :	La perméabilité sélective de la membrane cytoplasmique	11
Figure N°9 :	Les pompes à efflux	13
Figure N°10 :	Localisation des cytochromes P450	14
Figure N°11 :	Groupement sulfate	15
Figure N°12 :	Le glucuronide	15
Figure N°13 :	Le glutathion	16
Figure N°14 :	Étapes de la biotransformation d'un xénobiotique au niveau cellulaire	17
Figure N°15 :	L'excrétion par voie rénale	18
Figure N°16 :	Les étapes de l'apoptose	25
Figure N°17 :	les étapes de la nécrose	25
Figure N°18 :	Conséquences de l'élévation du calcium cytoplasmique	26
Figure N°19 :	Test de corrosion cutanée	28
Figure N°20 :	Les différentes étapes du test de corrosion cutanée	29
Figure N°21 :	Test de viabilité cellulaire par le MTT	30
Figure N°22 :	Expression des résultats de la viabilité cellulaire	30
Figure N°23 :	Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test positif)	31
Figure N°24 :	Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test témoin)	32
Figure N°25 :	Résultats d'Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (xénobiotique toxique)	32
Figure N°26 :	Résultats d'Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (xénobiotique non toxique)	33
Figure N°27 :	Test de mutation sur les bactéries (OCDE n°471)	34
Figure N°28 :	Administration par gavage (<i>in vivo</i>)	35
Figure N°29 :	Belladone : <i>Atropa belladonna</i>	45

Chapitre 1 : Fondements de la toxicologie

Introduction

C'est une science qui fait appel, tant pour ses connaissances que pour sa démarche de recherche ou ses méthodes, à la quasi-totalité des sciences biologiques fondamentales (biochimie, microbiologie, immunologie, physiologie, biologie moléculaire, ...), aux disciplines médicales, ainsi qu'à l'épidémiologie et à divers domaines de la chimie et de la physique.

La toxicologie s'est évoluée au fil des années, entre autre la caractérisation de la 6-acéthyle morphine (marqueur spécifique de l'héroïne) nécessitait 1 kilogramme de viscères, durant les années quatre-vingt-dix. Tandis qu'en 2012, seuls quelques microlitres d'urine suffisent, puisque les analyses sont devenues plus sensibles, rapides et précises.

La toxicologie analytique a bénéficié ces dernières années de nombreuses innovations techniques performantes, à savoir la CG/SM, la CLHP/SM, l'ICP/SM.

Actuellement, la toxicologie est devenue un élément indispensable pour protéger la santé tant dans le domaine environnemental que professionnel. C'est pourquoi de nombreuses études expérimentales font appel à son fonds de connaissances pour évaluer les risques en milieu professionnel ou dans l'environnement en général et proposer une réglementation. Partie intégrante des stratégies de prévention, la toxicologie est d'une valeur inestimable, puisqu'elle est la source d'informations sur les risques potentiels en l'absence d'expositions humaines pertinentes. Il faut aussi rappeler que l'industrie emploie beaucoup les méthodes toxicologiques puisqu'elle y puise des renseignements utiles à la formulation de nouveaux produits ou à la conception de nouvelles molécules.

Ce polycopié présente les éléments de base de la toxicologie. Le lecteur y trouvera les principales notions, les facteurs influençant la toxicité, les outils indispensables de la toxicocinétique et la toxicodynamique ainsi que les différents types de toxicité.

1. Définitions et rôle de la toxicologie

La toxicologie est la science de poison. Elle est en charge de la démonstration et la caractérisation de l'innocuité des molécules avant leurs utilisations. Ceci concerne les médicaments, les produits cosmétiques, alimentaires et les produits chimiques.

REMARQUE

Un poison ou toxique est une substance qui peut perturber le fonctionnement normale d'un organisme. Il peut être naturel (pollens, poussière, ...), artificiel (formaldéhyde, ...) ou biologique (aflatoxine, anthrax, ...)

1.1. Le xénobiotique

Est une substance présente dans l'organisme mais qui lui est étrangère (molécule étrangère n'est pas produite par l'organisme lui-même, présente dans le corps ou les tissus d'un organisme vivant). Les xénobiotiques sont toxiques et surtout utilisés dans les domaines agricoles et industriels. Les médicaments, les pesticides et les additifs alimentaires sont les xénobiotiques les plus répandus.

1.2. Les étapes d'évaluation des risques

L'évaluation des risques toxicologique, lié aux xénobiotiques, représente un élément important dans la protection de la santé et l'environnement (figure N° 1 et 2).

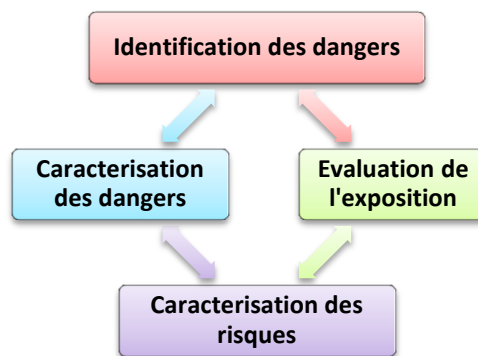


Figure N°1 : les étapes d'évaluation des risques



Figure N°2 : relation entre le risque et le danger

2. facteurs influençant la toxicité

La toxicité d'un xénobiotique dépend de la dose du toxique, la durée d'exposition, des facteurs environnementaux, facteurs physiologiques et pathologiques de l'organisme. On peut les regrouper dans deux types de facteurs :

- **Facteurs génétiques**
- **Facteurs physiopathologiques**

En effet, la population humaine est un groupe hétérogène, au sein duquel il existe de grande variabilité entre les individus.

2.1. Les facteurs génétiques (héréditaires)

Les différences dans le patrimoine génétique peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer les xénobiotiques.

2.2. Les facteurs physiopathologiques

2.2.1. L'âge : la sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les nouveaux nés, les enfants et les personnes âgées.

2.2.2. Le sexe : il y a des différences entre les hommes et les femmes dans le métabolisme des xénobiotiques.

2.2.3. L'état nutritionnel : la toxicité peut être influencée par la masse du tissu adipeux, la déshydratation et la carence en vitamines.

2.2.4. La grossesse : il se produit des modifications de l'activité métabolique au cours d'une grossesse.

2.2.5. L'état de santé : les individus en bonne santé sont résistants car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus rapidement que ceux qui souffrent de pathologies.

EX : pathologies hépatiques ou rénales

3. les types de la toxicité

La toxicité et son évaluation reposent sur des études quantitatives (mesurables) et qualitatives. Ces études sont classées en 4 catégories :

-Étude épidémiologique : compare plusieurs groupes d'individus

-Étude expérimentale *in vitro* : effectuée sur des cultures cellulaires ou tissulaires

-Étude expérimentale *in vivo*: effectuée sur des modèles d'animaux (rats, chien, ...)

-Étude théoriques (modélisation): pour obtenir une relation structure/activité

REMARQUE :

-La modélisation établit une relation entre la structure et le mécanisme d'action.

-*In situ* : examiner une/des cellule (s) au sein d'un organisme vivant, intacte et entier.

3.1. La toxicité aiguë (court terme)

En cas d'administration **massive et à dose unique du xénobiotique**, des effets immédiats et des manifestations peuvent se produire et peuvent aller jusqu'à la mort des individus (xénobiotique qui tue violemment) (tableau N° 1). L'estimation de ce type de toxicité est effectuée au laboratoire en déterminant la dose létale à 50% (DL₅₀).

REMARQUE :

La détermination de la DL₅₀

Un lot de 10 rats et chaque expérience se répète 3 fois

Lot = 10 rats

Nb de dose = 5

Tableau N° 1 : Doses de xénobiotique et nombre de décès pour la détermination de la DL₅₀

24 h	G1	G2	G3	G4	G5
Dose du xénobiotique (mg/Kg)	1	2	3	4	5
Nb d'individus morts	2	3	6	9	10

Lorsqu'il s'agit d'un xénobiotique inhalé on parle de la concentration létale à 50% (CL₅₀) pour exprimer la concentration des toxiques dans l'air inspiré qui cause la mort de 50% de la population.

3.2. La toxicité sub-aigüe

Elle correspond à un stade d'exposition intermédiaire **de l'ordre de 3 mois** à la différence de la toxicité aigüe. Elle permet **d'identifier et donc prévoir les organes cible sur lesquelles le xénobiotique peut exercer son action** (ex : effets indésirables).

3.3. La toxicité chronique

Certains xénobiotiques ainsi que leurs **effets néfastes peuvent prendre quelques semaines voire plusieurs années avant d'être diagnostiqués** et souvent les effets sont irréversibles (Ex : néphro-toxicité, neuro-toxicité, ...). Ce type de toxicité suppose l'administration de plusieurs doses à des intervalles de temps qui varient en fonction des méthodes.

4. Toxicodynamique/toxico-cinétique

Un produits qui pénètre dans l'organisme peut avoir des effets bénéfiques (un médicament) ou néfastes (toxique). L'organisme peut agir sur ce produit par le métabolisme. La réponse de l'organisme vis-à-vis d'un toxique dépend de sa concentration présente dans un tissu ou organe. Plusieurs facteurs interviennent dans le processus d'action des molécules toxiques. Ces modifications correspondent à la toxicocinétique et à la toxicodynamique (figure N° 3).

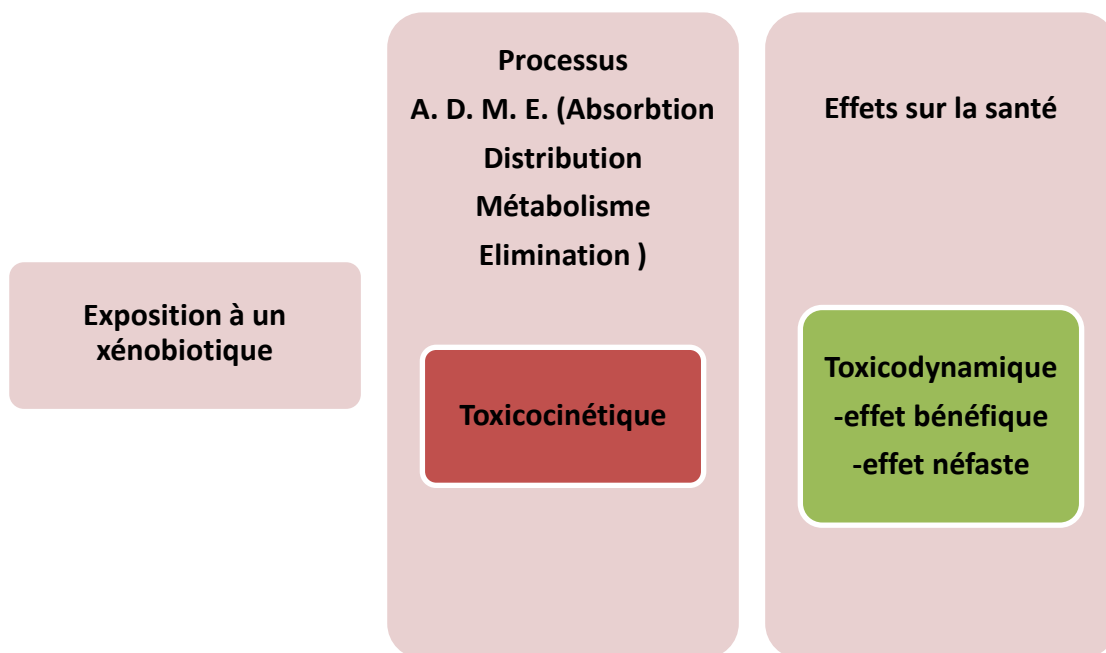
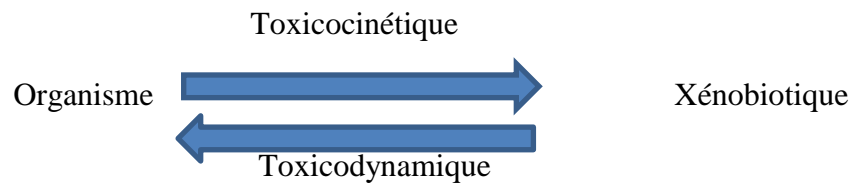


Figure N° 3 : Processus de toxicocinétique et toxicodynamique

- **La toxicocinétique** : elle s'intéresse à l'influence que l'organisme exerce sur le xénobiotique. Elle se déroule durant le processus : absorption, distribution, métabolisme et élimination qui gouverne le cheminement du xénobiotique dans l'organisme.

- **La toxicodynamique** : elle s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme ainsi qu'aux facteurs de réponse vis-à-vis de ce toxique.



4.1. Le devenir métabolique des toxiques (toxicocinétique)

4.1.1. Absorption

C'est le processus par lequel, les xénobiotiques pénètrent dans l'organisme pour atteindre la circulation sanguine (générale) après avoir traversé les membranes et la barrière biologique. Les principales voies de pénétration sont : les poumons, la peau et le tractus gastro-intestinal.

À l'exception d'effets locaux au site de pénétration, un xénobiotique n'est capable de provoquer des lésions que s'il est absorbé par l'organisme à travers la peau, le tube digestif, les poumons et d'autres voies minoritaires.

a. Absorption par voie cutanée

La peau est assez imperméable, elle constitue une barrière de séparation de l'organisme et le milieu externe. Néanmoins, quelques substances possèdent la capacité de franchir cette barrière. Certaines substances peuvent passer via les follicules pileux, les cellules des glandes sudoripares ou sébacées.

Les xénobiotiques peuvent pénétrer à travers la peau par une diffusion passive pour les molécules ionisées ou de faible poids moléculaire (≤ 400 Dalton). La peau contient la couche cornée (*Stratum corneum*) riche en lipoprotéines et en cellules mortes (dépourvues de noyaux) qui est un film protecteur peu perméable (figure N°4).

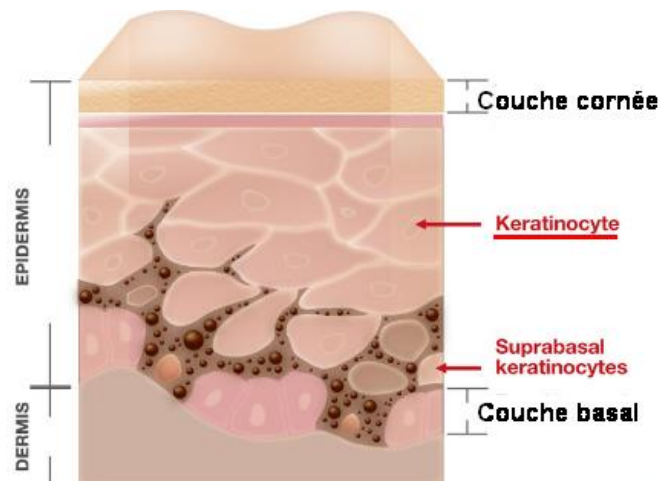


Figure N°4 : Les couches de la peau

- **Facteurs influençant l'absorption cutanée**

Ces facteurs sont liés aux propriétés physico-chimiques du xénobiotique, notamment la solubilité (liposolubilité), le poids moléculaire, le degré d'ionisation... On note :

- La concentration de la molécule toxique sur la peau
- La durée du contact
- La surface et épaisseur cutanée
- Le port de gants adaptés
- L'intégrité des téguments (*Stratum corneum*)
- Le degré d'hydratation de la peau, la température et pH
- La fixation aux protéines du tissu cutané et métabolisme intra-cutané

b. Absorption par voie respiratoire

L'absorption par voie respiratoire se fait au niveau des alvéoles pulmonaires qui sont le principal site de pénétration par cette voie.

Les xénobiotiques gazeux, les substances liquides et même solides possédant une tension de vapeur appréciable ou capables d'être dispersées sous forme de particules de taille suffisamment petite (aérosols, fumées, microbrouillards...), pénètrent jusqu'aux ramifications les plus fines de l'arbre pulmonaire : les alvéoles. Ces xénobiotiques traversent l'épithélium pulmonaire pour arriver à la circulation sanguine.

Les mécanismes des échanges gazeux se font selon les différences de pression : les particules diffusent du plus concentré vers le moins concentré (figure N°5 et N°6).

Au niveau des alvéoles ; l'absorption est importante en raison de leur surface considérable, le débit sanguin élevé et à la proximité du sang et de l'air alvéolaire. Par ailleurs, la solubilité a une grande importance dans l'absorption par cette voie.

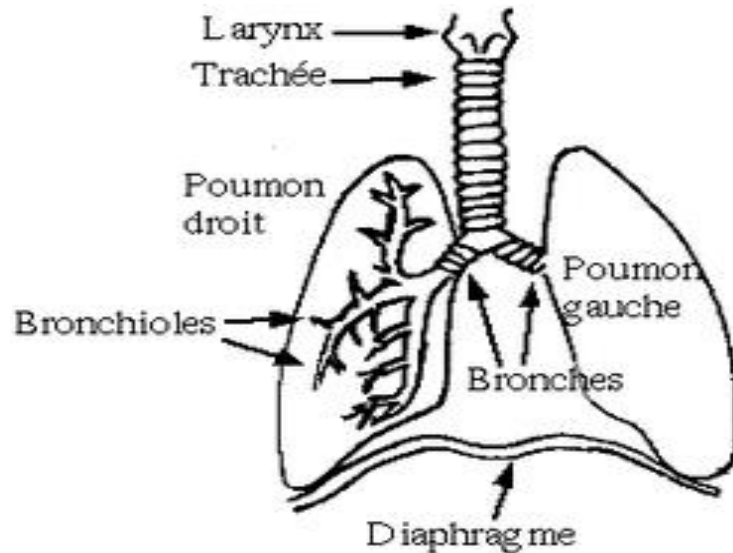


Figure N°5 : L'appareil respiratoire

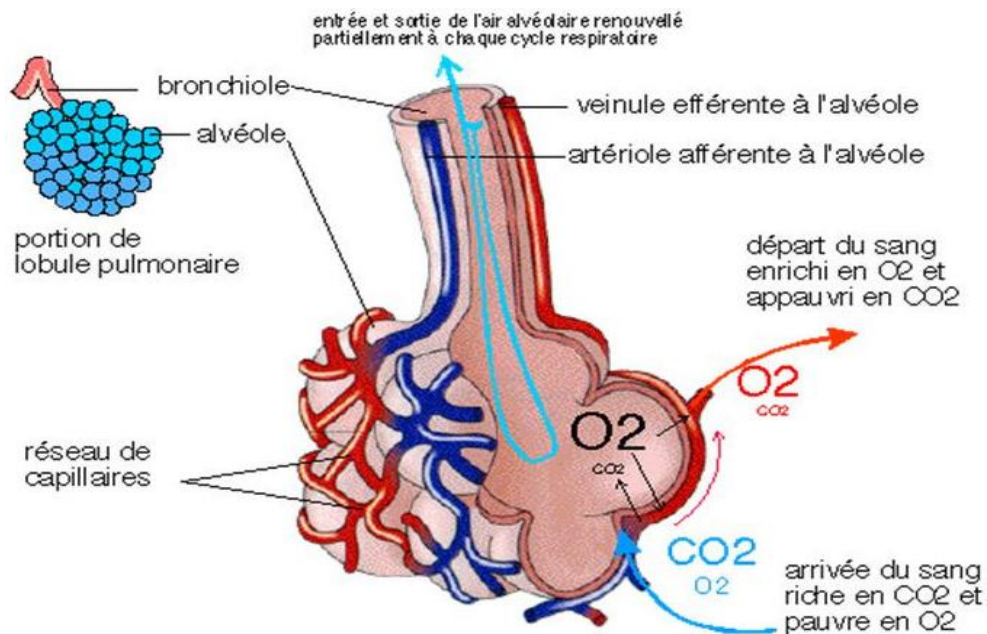


Figure N°6 : Structure des alvéoles

L'absorption des xénobiotiques par voie respiratoire dépend de leurs tailles :

-les plus grosses se déposent sur la muqueuse nasale et sont éliminées avec les sécrétions nasales ou absorbées par le tractus gastro-intestinal.

-les particules de taille moyenne se déposent sur la trachée, les bronches et les bronchioles et peuvent être éliminées par la toux.

-les particules de petites taille peuvent passer jusqu'aux alvéoles et par la suite la circulation sanguine ($<3\mu\text{m}$) (figue N°7).

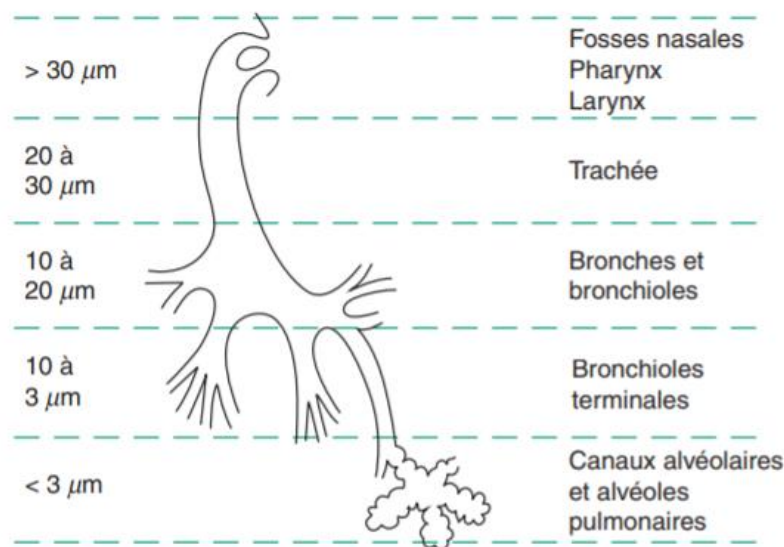


Figure N°7 : Niveaux de pénétration des particules en fonction de leur diamètre

c. Absorption par voie gastro intestinale

Le tube digestif est une porte d'entrée importante pour certains xénobiotiques.

Ceci est dû aux caractéristiques anatomiques :

- Une surface de contact très grande.
- La minceur des muqueuses gastriques.
- L'absorption des xénobiotiques dépend du pka de la substance (xénobiotique) et du pH du contenu des différents organes du tube digestif :
- Les molécules non ionisées (entre) ayant un caractère acide faible → sont absorbées dans l'estomac (pH = 1 à 3)

- Les molécules ayant un caractère base forte → sont absorbées dans les intestins (pH =5 à 8)

- **Paramètres qui influent l'absorption :**

Les paramètres qui influent l'absorption par voie digestive sont :

-liés aux propriétés physico-chimiques des xénobiotiques (structure, ionisation et caractère lipophile/hydrophile).

- liés à l'organisme (pH de l'organe, surface d'absorption et le flux et le débit sanguin)

La quasi-totalité des xénobiotiques passent dans le tube digestif avec l'eau et les aliments, ou isolément sous forme de médicaments ou quelques substances toxiques.

d. Mode de transport

Les xénobiotiques lipophiles (hydrophobes) traversent la membrane cytoplasmique des cellules car il existe une bonne corrélation entre le caractère lipophile et le taux d'absorption.

Les xénobiotiques ionisés ont très peu de chance de franchir la membrane cytoplasmique à l'exception des petites molécules qui peuvent passer par les pores (figure N°8).

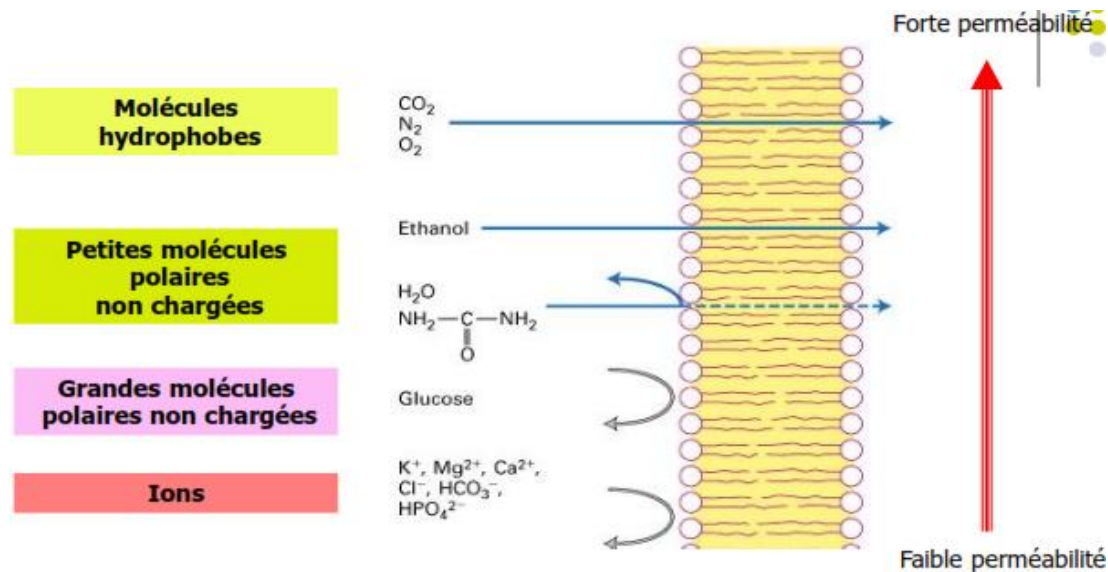


Figure N°8 : La perméabilité sélective de la membrane cytoplasmique

4.2. Distribution :

Après le passage des xénobiotiques dans la circulation du sang ils seront distribués, il s'agit d'un processus selon lequel les xénobiotiques absorbés (ou leurs métabolites) se répartissent dans les différents tissus et organes de l'organisme. La distribution dépend particulièrement de quatre facteurs :

4.2.1. Le débit sanguin

Plus le tissu est vascularisé, plus il assimile les xénobiotiques.

2.2. La liaison aux protéines plasmatiques

Ces protéines représentent des sites de stockage important pour les xénobiotiques, il y aura donc un effet compétitif entre les xénobiotiques et les molécules endogènes de l'organisme.

2.3. L'affinité des xénobiotiques pour les protéines tissulaires

Certains xénobiotiques se fixent préférentiellement dans certains organes (foie, rein, les os et le tissu adipeux).

2.4. Les barrières de l'organisme

Il s'agit principalement de la barrière hémato-encéphalique et hémato-placentaire. La distribution des xénobiotiques dans le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique dépend de leur liposolubilité.

Ex :

- Le méthyl-mercure pénètre aisément dans le cerveau et exerce sa toxicité à ce niveau.
- Les dérivés inorganiques du mercure qui sont liposolubles, ne pénètrent pas facilement dans le cerveau et exercent leurs effets sur d'autres organes, à savoir les reins.

Remarque :

L'accumulation des xénobiotiques dans les tissus peut entraîner localement leurs concentrations. Ce phénomène est dû à des liaisons covalentes irréversibles (effets toxiques graves) et aux liaisons non covalentes réversibles. Ce dernier type est impliqué dans la distribution des xénobiotiques dans de nombreux tissus et organes.

4.3. Métabolisme

Une fois le xénobiotique pénètre dans la cellule, il sera immédiatement pris en charge. Deux mécanismes sont impliqués :

4.3.1. Les pompes à efflux

C'est un mécanisme de transport actif, par lequel les cellules rejettent à l'extérieur des composés toxiques. Ex : antibiotiques, métaux lourds, drogues... (Figure N° 9).

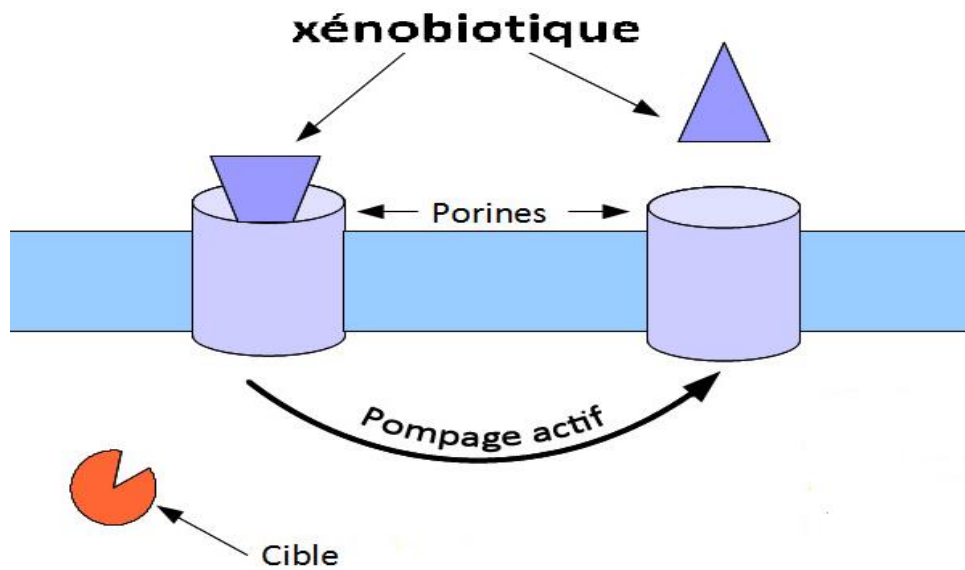


Figure N°9 : Les pompes à efflux

4.3.2. Les EMX (enzymes du métabolisme des xénobiotiques)

Ce sont des enzymes qui modifient les xénobiotiques de façon à les rendre moins actif et exportables hors de la cellule. C'est un mécanisme complexe qui permet la protection de l'organisme.

Trois phases sont impliquées au cours du métabolisme des xénobiotiques :

a. Réactions de phase I, réactions de dégradation (fonctionnalisation)

Ce sont des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Les réactions d'oxydation sont les plus courantes s'effectuent sous l'action de systèmes enzymatiques, dont le plus connu est les **mono-oxygénases liées au cytochrome P-450** (figure N°10).

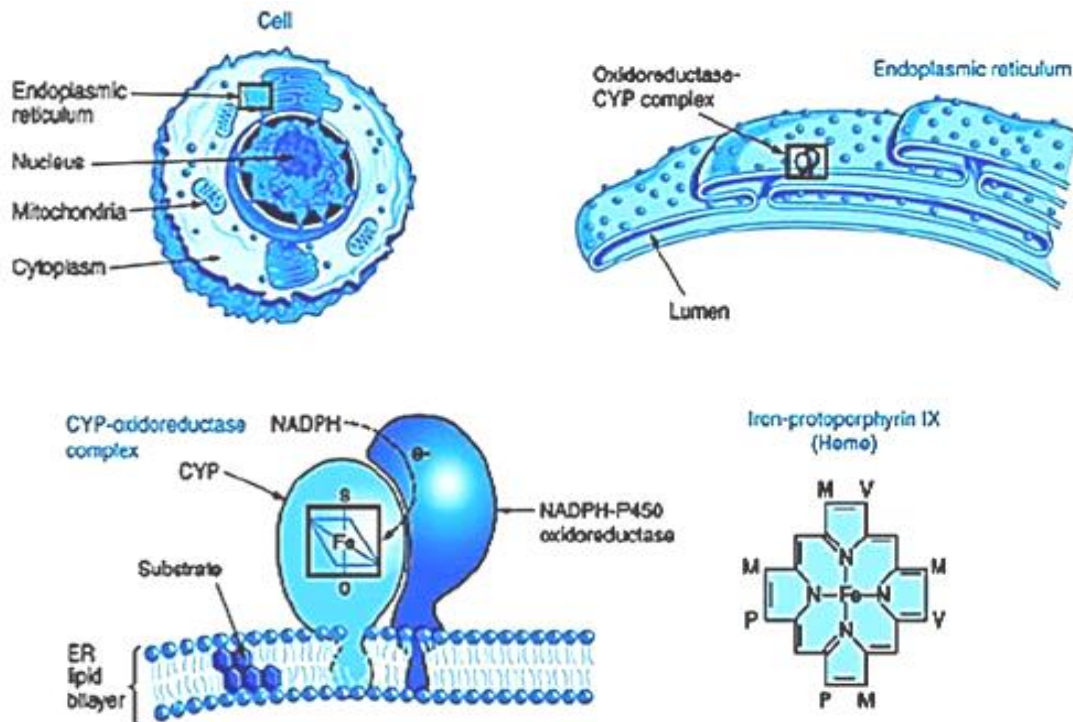


Figure N°10 : Localisation des cytochromes P450

Les cytochromes sont des hémoprotéines enzymatiques présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.

Les réactions de réduction sont plus rares et effectuées par la flore bactérienne intestinale.

Les réactions d'hydrolyse sont catalysées par des estérases, des protéases, des peptidase, des aminases, ...

b. Réactions de phase II, réactions de conjugaison

Elle représente la seconde étape dans le métabolisme des xénobiotiques, signifie que le composé oxydé est conjugué (couplé) à une molécule endogène (glutathion, sulfate, méthyl, ...). Catalysées par les transférases, ces réactions se caractérisent par une augmentation de l'hydrosolubilité. De nombreux métabolites conjugués sont fortement excrétés par la voie rénale.

Les transférases conjuguent les xénobiotiques avec des composés endogènes (**le glutathion, les acides aminés, l'acide glucuronique, le sulfate...**).

En fonction des enzymes qui interviennent au cours de la conjugaison, on distingue plusieurs types de réactions :

- **Sulfo-conjugaison**

Ce type de réaction est Catalysé par les sulfotransférases. Ces enzymes sont localisées dans la fraction cytosolique des cellules du foie, des reins et des intestins. Le coenzyme est le PAPS (3'phosphoadénosine-5' phosphosulfate).

Il s'agit du transfert d'un groupe sulfate d'une molécule donneuse à une molécule acceptrice (figure N°11).

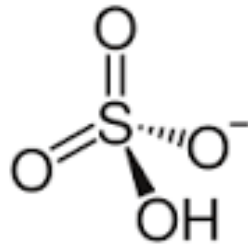


Figure N°11 : Groupement sulfate

- **Glucuroconjugaison**

La glucuronidation est la conversion de xénobiotiques en glucuronides. Ces molécules sont plus solubles dans l'eau que les substances d'origine et donc plus facilement excrétés par les reins (figure N°12).

L'enzyme responsable est l'UDP-glucuronyltransférase avec le UDPGA (acide uridine-5'-diphospho- α -D-glucuronique) comme coenzyme. Cette enzyme est localisée dans le réticulum endoplasmique.

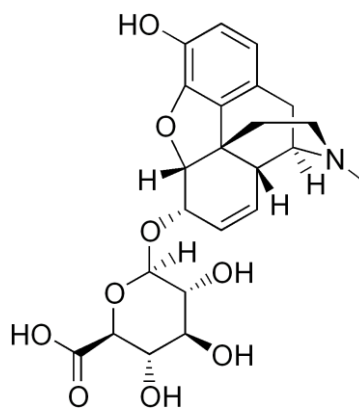


Figure N°12 : Le glucuronide

Ce type de réactions concerne surtout les alcools aliphatiques ou aromatiques, les phénols, les acides carboxyliques, les composés soufrés, les amines, ...

- **Acétylation**

Cette réaction est catalysée par le N-acétyltransférases (NAT), sous la dépendance de l'acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA). Ces enzymes se localisent au cytoplasme des cellules du foie, de l'intestin et des poumons. Ce sont surtout les amines aromatiques et aliphatiques primaires, les hydrazines, les hydrazides et les sulfonamides qui sont biotransformés par l'acétylation.

- **La conjugaison au glutathion**

Les enzymes catalysant ce type de réaction sont les **glutathion-S-transférases** avec le glutathion (GSH) comme cofacteur. Ce dernier est un tripeptide endogène. Il est présent dans toutes les cellules (en fortes concentrations dans les cellules hépatiques) (figure N°13). Lorsque le glutathion est épuisé, des réactions toxiques peuvent se produire entre les métabolites actifs des xénobiotiques et les protéines, les lipides et l'ADN. Plusieurs xénobiotiques sont conjugués par les glutathion-S-transférases, à savoir les époxydes, les aromatiques halogénés et certains aliphatiques insaturés. Les conjugués sont éliminés par voie biliaire ou dans les urines.



Figure N°13 : Le glutathion

Remarque :

La *variabilité génétique* entre les individus a été constatée pour de nombreux gènes codant pour des enzymes de phase I et de phase II. Cette variabilité peut expliquer que certains individus soient plus sensibles que d'autres aux effets toxiques des xénobiotiques.

Au cours du métabolisme des xénobiotiques, certains métabolites sont plus toxiques que la molécule initiale. Ces réactions sont souvent catalysées par des monooxygénases et des réductases durant la première étape du métabolisme

Les métabolites peuvent se lier de manière covalente aux macromolécules de la cellule et provoquent des dommages cellulaires (peroxydation des lipides, nécrose, cancer, ...).

c. Réactions de la phase III, le transport

Phospho-glycoprotéine (Pgp) et les multidrug resistance proteins (MRP) transportent à travers de la membrane cytoplasmique les xénobiotiques, et surtout leurs dérivés, en vue de leur élimination de la cellule (figure N°14).

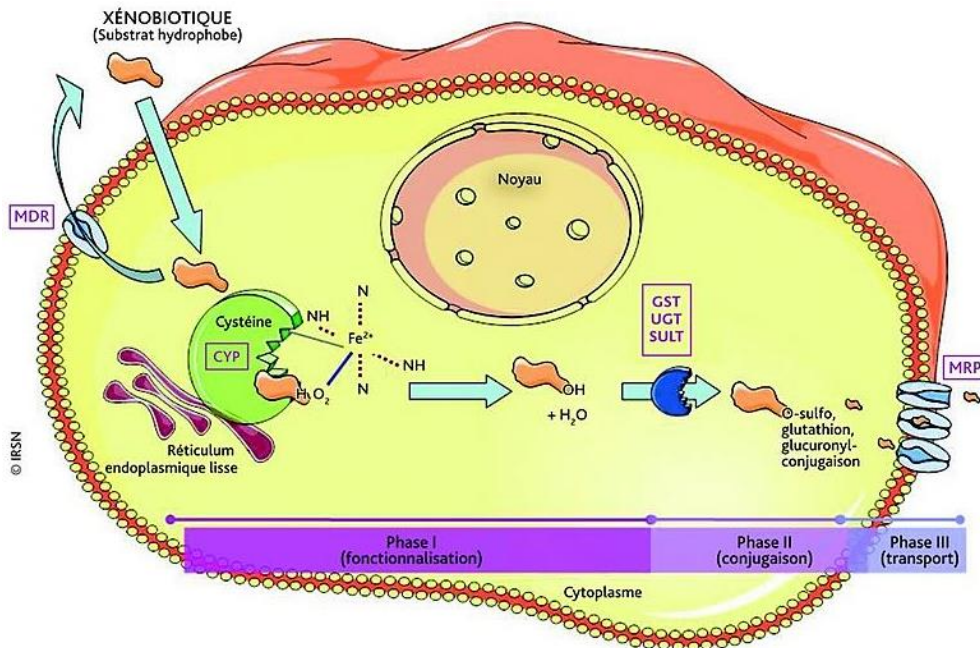


Figure N°14 : Étapes de la biotransformation d'un xénobiotique au niveau cellulaire

4.3.3. Complexité des biotransformations

- Plusieurs types de biotransformations possibles pour un même xénobiotique : plusieurs voies métaboliques ;
- Importance relative des voies dépendant de facteurs physico-chimiques, physiologiques, environnementaux... ;
- Différences inter-individuelles fréquentes en matière d'équipement enzymatique ;
- Nombre des métabolites parfois élevé pour un même xénobiotique ;
- Métabolites formés moins actifs que la substance d'origine (détoxification), ou plus actifs ou toxiques (toxification, bioactivation) ;
- Xénobiotique peut être transformé en métabolite stable dans un organe, puis transporté dans un autre organe pour y être à nouveau transformé.

4.4. Élimination

C'est un phénomène au cours duquel il y aura une épuration de l'organisme des métabolites des xénobiotiques. Il existe plusieurs voies d'élimination :

4.4.1. Élimination rénale

Cette voie d'élimination est prépondérante. Basée sur les processus physiologiques utilisés pour l'élimination des substances endogènes (déchets de l'organisme). Cette voie s'effectue en trois étapes, la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (figure N°15).

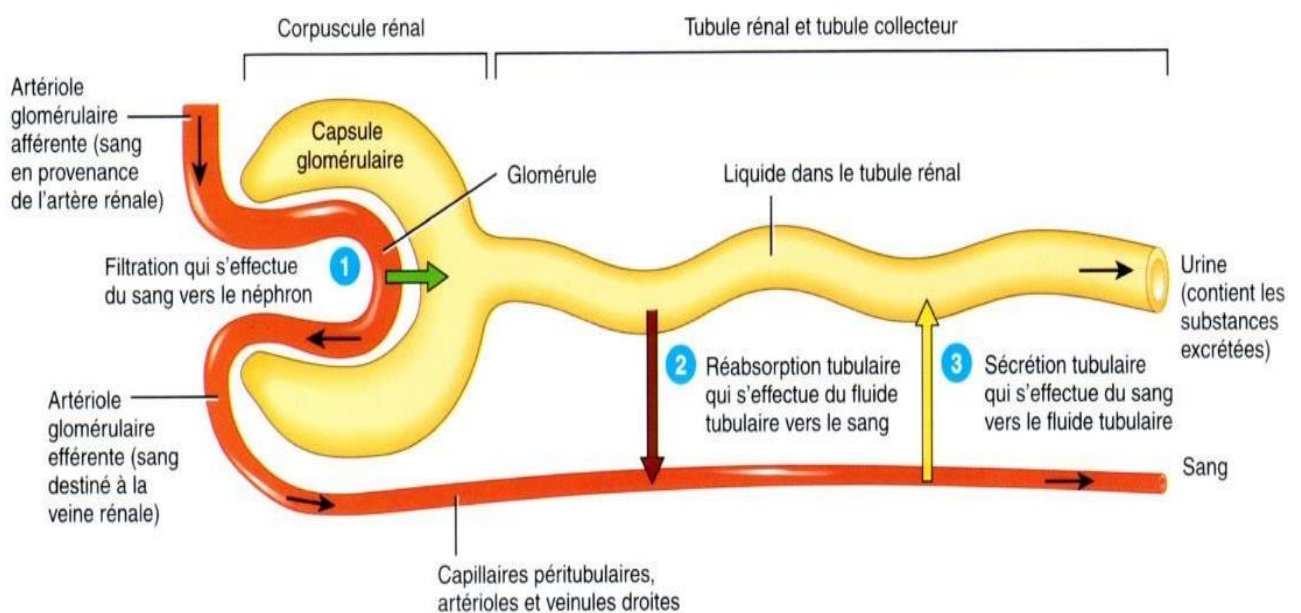


Figure N°15 : L'excrétion par voie rénale

a. La filtration glomérulaire

C'est un processus de filtration du plasma induisant la formation de l'urine primitive. Ce phénomène est purement passif et ne dépend que des différences de pression de part et d'autre de la paroi glomérulaire.

Diamètre des pores des capillaires du glomérule assez large (70 nm) pour permettre le passage de molécules de MM < 60.000 Dalton. Seules les formes libres passent, celles liées aux protéines plasmatiques ne passent pas. Les composés polaires et hydrosolubles sont excrétés dans l'urine primitive.

b. Réabsorption tubulaire

C'est le passage des substances (y compris les xénobiotiques) de la lumière du tubule rénal vers les capillaires péri-tubulaires (le sang). C'est un phénomène qui peut être soit actif soit passif.

Les composés réabsorbés sont des molécules endogènes (Na^+ , K^+ , glucose, acides aminés, ...) et des xénobiotiques liposolubles ou présentent une similitude structurale aux molécules endogènes. La réabsorption dépend de la nature des molécules et du pH de l'urine tubulaire.

c. Sécrétion tubulaire

C'est un mécanisme purement actif. Il consiste à un transport des substances des capillaires péri-tubulaires vers la lumière des tubules rénaux (le filtrat). Elle permet d'éliminer dans l'urine des substances indésirables ou en excès qui sont réversiblement liés aux protéines plasmatiques et quelques médicaments (quinine, acide salicylique, ...).

4.4.2. Élimination hépatobiliaire

Ce processus concerne les molécules non éliminées par voie rénale (poids moléculaire élevé ou caractère hydrophobe). Les xénobiotiques qui rejoignent la circulation sanguine vont être acheminés vers le foie, ensuite le système biliaire, le tube digestif et enfin éliminés par voie fécale.

4.4.3. Autres voies d'élimination

a. L'élimination fécale

Ce sont les xénobiotiques qui vont être éliminés avec les fèces et ça concerne :

- Les xénobiotiques non absorbés au niveau des voies digestives
- Les xénobiotiques qui passent dans la bile et sont déversés dans l'intestin
- Quelques composés qui passent directement du sang dans la lumière intestinale (digitoxine, ochratoxine, ...)

b. L'élimination par l'air exhalé (désorption)

Cette voie concerne les xénobiotiques ayant une forte volatilité. Les gaz et les vapeurs de faible solubilité dans le sang ainsi que les solvants organiques absorbés par le tractus gastro-intestinal ou la peau seront éliminés par cette voie (par l'air exhalé à chaque passage du sang à travers les poumons).

Remarque :

Il existe notamment des voies mineures au niveau de la salive, la sueur et le lait maternel.

Chapitre 2 : Organes cibles des toxiques

Lorsque l'organisme absorbe un xénobiotique, plusieurs effets biologiques peuvent se produire. Ces derniers sont soit bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxicité). Les effets toxiques sont souvent liés à la dose (tableau N° 2).

1. Toxicité tissulaire

Tableau N° 2 : les organes cibles aux effets toxiques

Organe cible	Effets toxiques
Œil	Irritation, corrosion
Peau	Irritation, corrosion, dermatose (eczémas de contact et inflammations), certaines substances passent à travers la peau intacte et saine et entrent dans la circulation (phénol : substance qui peut s'avérer mortelle en cas d'exposition et de pénétration à travers la peau)
Système digestif	Irritation, corrosion
Système cardiaque	Anomalies du rythme cardiaque (arythmie) : le cœur a tendance à battre trop lentement (bradycardie), trop vite (tachycardie) ou de façon irrégulière.
Système respiratoire	Réactions allergiques (poussières, fumées métalliques, vapeurs de solvants, gaz corrosifs, bactéries ou champignons), la pneumoconiose, irritations et diminution de la capacité respiratoire (formaldéhyde, dioxyde de soufre, oxydes d'azote et brouillards d'acides).
Système sanguin	Le benzène a des effets sur la moelle osseuse (lymphocytes). Le plomb inhibe l'activité de certaines enzymes intervenant dans la production de l'hémoglobine des globules rouges. Une intoxication chronique au plomb peut diminuer la capacité du sang à distribuer l'oxygène dans tout le corps, une affection que l'on appelle anémie (Carboxyhémoglobinémie).
Système urinaire	Les reins font partie du système urinaire (tétrachlorure de carbone, plomb et cadmium). Affections rénales (essence de térébenthine) des peintres est une conséquence bien connue de l'exposition

	professionnelle. Urines foncés (présence du sang)
Système hépatique	Le foie est le plus grand organe interne du corps et il a plusieurs fonctions importantes (vascularisation et sa position). Les symptômes hépatiques n'apparaissent qu'en cas d'affections graves (solvants : tétrachlorure de carbone, chloroforme, chlorure de vinyle, alcool, ...)
Système nerveux central	Dépression, perte de conscience
Système nerveux périphérique	Neuropathie : métaux lourds (plomb, mercure, manganèse, ...). Les insecticides organophosphorés interfèrent avec la transmission des informations par le système nerveux (fonction des neurotransmetteurs chimiques), et entraînent une faiblesse, une paralysie voire la mort.

2. Cytotoxicité

C'est la propriété qu'a un agent toxique chimique ou biologique d'altérer les cellules jusqu'à leurs destructions. C'est une stratégie majeure utilisée par le système immunitaire pour combattre les agressions externes et les dysfonctionnements de l'organisme.

REMARQUE

Apoptose : mort programmée de la cellule. Il s'agit d'un processus naturel où les cellules s'autodétruisent et par la suite être phagocytées (macrophage). Dans les organes les cellules sénescents (inutiles) ou potentiellement dangereuses (cancéreuses) sont détruites par un processus de suicide cellulaire régulé par des protéases et d'autres enzymes qui dégradent le noyau et les organites cellulaires (figure N°16).

L'apoptose se caractérise au niveau cellulaire par une compaction de la chromatine et par l'invagination des membranes plasmiques. Des corps apoptotiques, qui correspondent à des fragmentations de la cellule, apparaissent et peuvent être phagocytés.

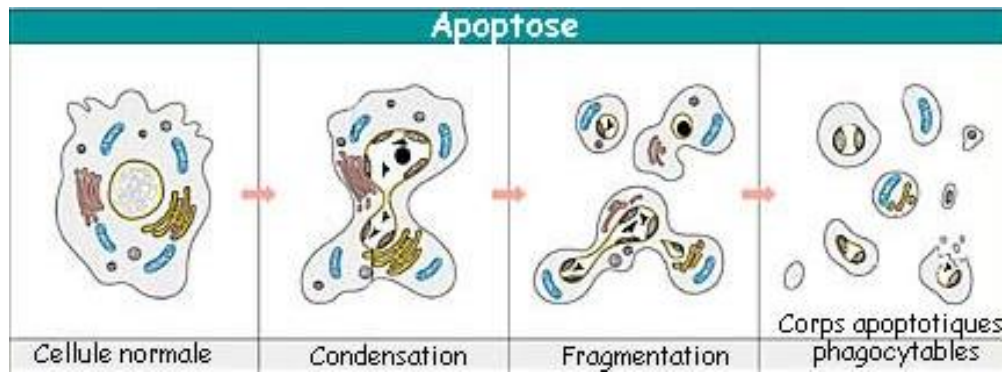


Figure N°16 : Les étapes de l'apoptose

Nécrose : c'est une destruction cellulaire due à un **TRAUMATISME** (choc ou agression externe qui va altérer la cellule), durant lequel les cellules gonflent, les membranes cytoplasmiques s'éclatent et le contenu cellulaire va être déversé dans les tissus approximatifs en provoquant une inflammation (figure N°17).

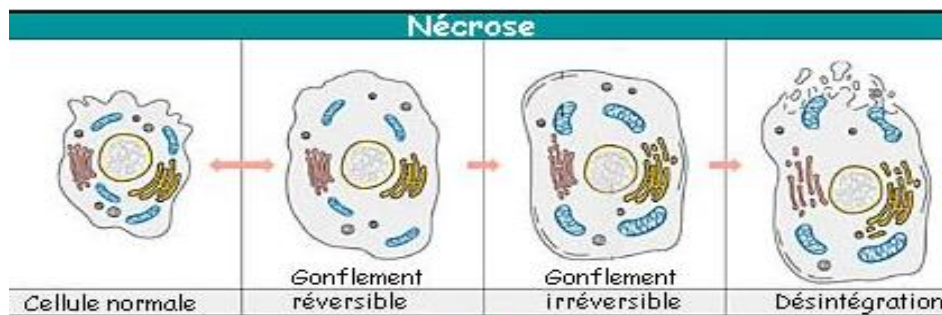


Figure N°17 : Les étapes de la nécrose

La cytotoxicité peut se manifester par :

2.1. Action caustique (brutale au niveau des tissus)

Il s'agit de substances capables de détruire les cellules en provoquant des lésions.

Cette action est due soit au **pH** ou au **pouvoir oxydant**.

Ex : des acides (HCl, H₂SO₄, HNO₃), des bases (NaOH, KOH, NH₄), des oxydants (eau de javel, peroxyde, ...)

2.2. Effet sur l'apport énergétique

Les mitochondries sont des constituants des cellules dont le principal rôle est de fournir de l'énergie à la cellule sous forme d'ATP.

De nombreux xénobiotiques sont responsables d'altération des fonctions mitochondriales, soit par la molécule elle-même, soit par l'intermédiaire d'un

métabolite réactif généré par le cytochrome P450. En fonction de leur nature et de leur sévérité, ces dysfonctionnements mitochondriaux peuvent être responsables de l'apparition d'une cytolysse cellulaire plus ou moins massive.

Par conséquent, un blocage de la chaîne de dégradation du glucose dans la mitochondrie, se produit.

2.3. Élévation de la concentration du calcium cytoplasmique

Certains xénobiotiques sont capables d'augmenter la concentration du calcium cytosolique. Cela se traduit par une **augmentation non spécifique de la perméabilité membranaire** et entraîne l'activation de nombreuses enzymes de dégradation, comme des endonucléases capables de dégrader l'ADN, des protéases capables de dégrader les protéines intracellulaires et certaines phospholipases capables de dégrader les lipides des membranes cellulaires (figure N° 18).

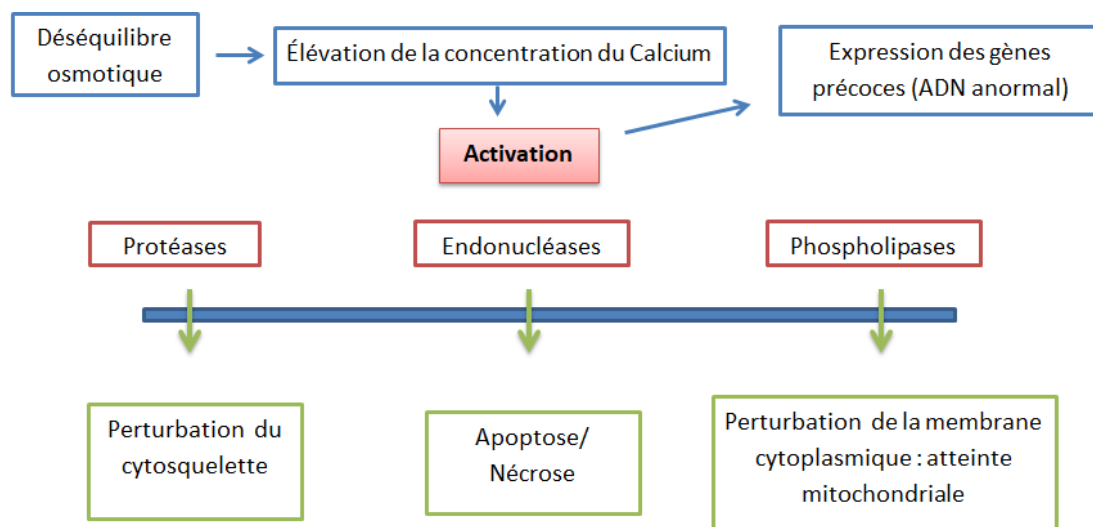


Figure N° 18 : Conséquences de l'élévation du calcium cytoplasmique

Chapitre 3 : Méthodologie des tests en toxicologie

Les tests de toxicité sont des études du laboratoire pour tester et évaluer la possibilité qu'un xénobiotique exerce des effets nocifs pour l'organisme. Les avancés scientifiques surtout en génomique, pharmacocinétique et en biologie moléculaire/cellulaire/métabolique ont permis d'effectuer des tests de dépistage *in vivo* et *in vitro* sur des cellules, des composants cellulaires, des tissus, des organes ou même des êtres vivants.

1. Tests *in vitro*

1.1. Test d'irritabilité

1.1.1. Test de corrosion cutanée essai sur modelé de peau humaine (OCDE n°431)

OCDE : *Organisation de coopération et de développement économiques*

Il permet d'évaluer l'impact des produits chimiques sur l'être humain (figure N° 19 et 20).

a. Protocole expérimental

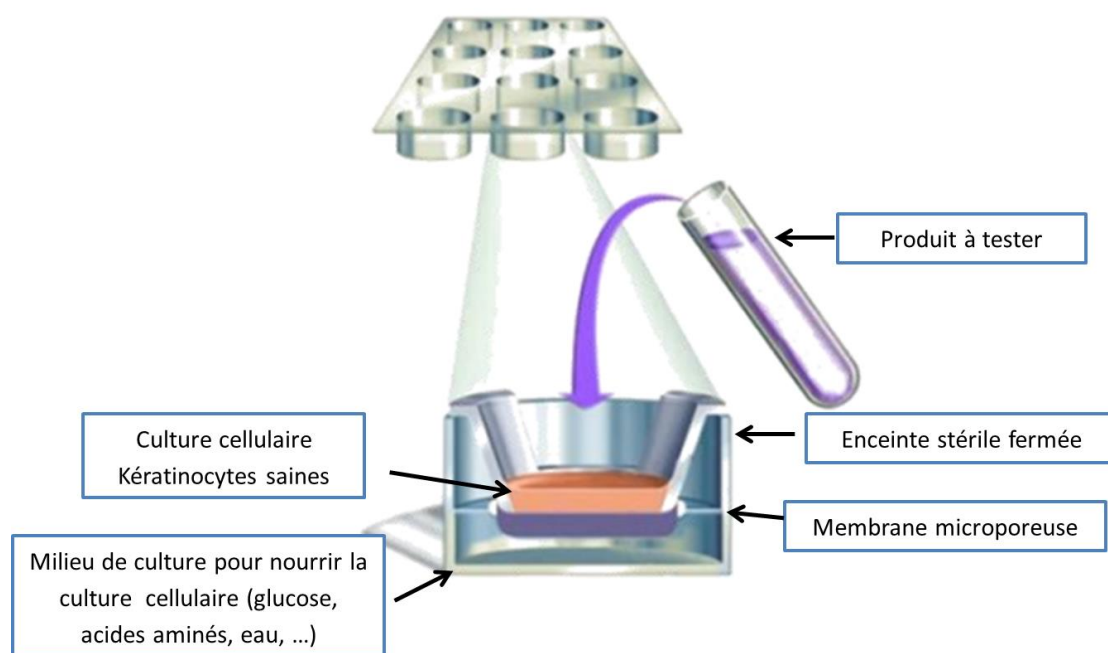


Figure N° 19 : Test de corrosion cutanée

b. Conditions opératoires

Le principe du test sur modèle cutané humain est basé sur l'hypothèse que les produits chimiques corrosifs peuvent pénétrer dans la couche cornée par diffusion ou érosion et sont cytotoxiques pour les couches cellulaires sous-jacentes.

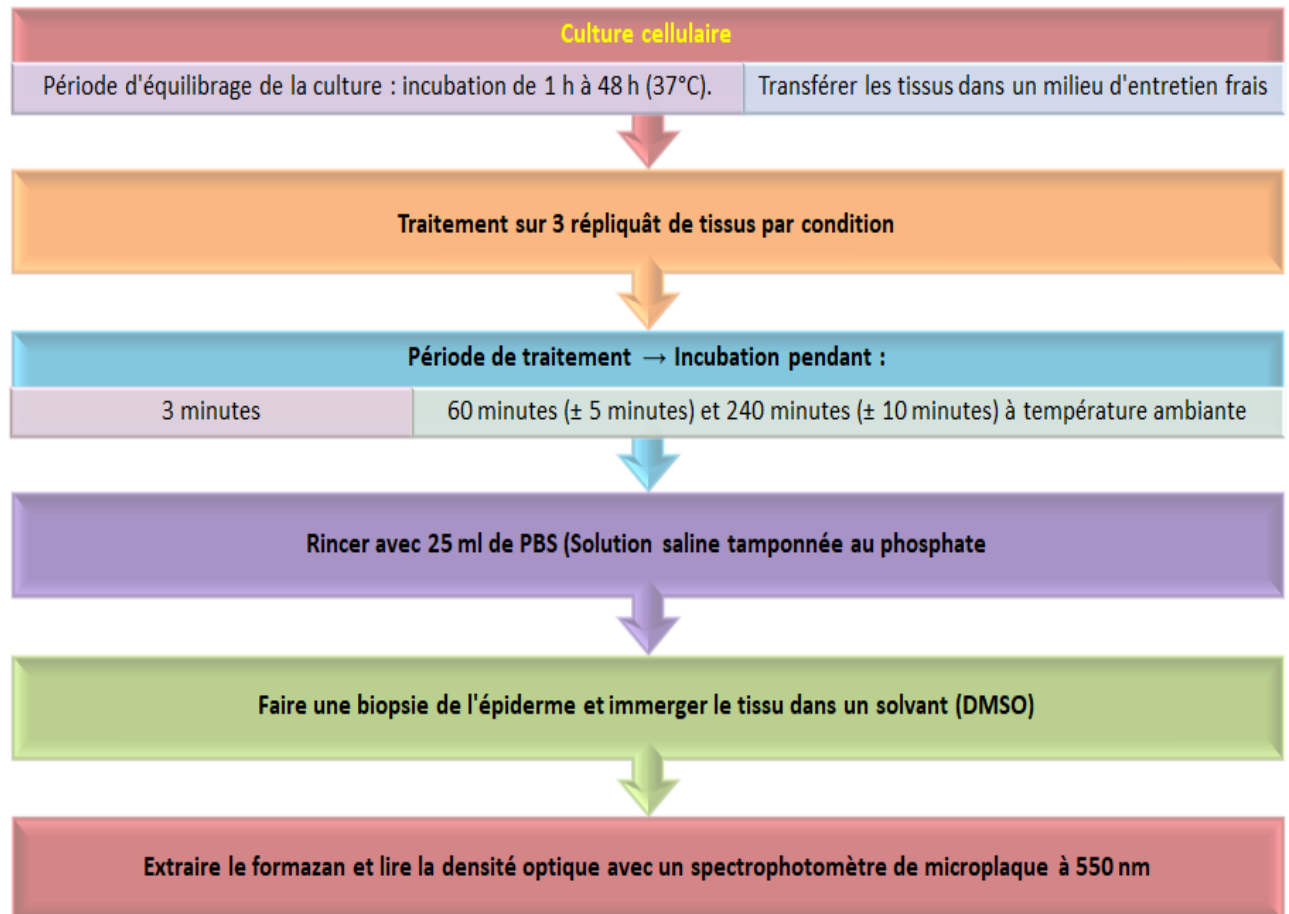


Figure N° 20 : Les différentes étapes du test de corrosion cutanée

c. Exemple pratique du test de corrosion cutanée d'un xénobiotique (KOH)

Modèle de prédiction

L'expérience est réalisée en triplicata :

- Une manipulation pour le xénobiotique,
- Une pour le contrôle positif (une substance toxique pour la peau)
- Une pour le témoin (ex : eau distillée)

- **La viabilité cellulaire**

La viabilité est étudiée par le MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium). Il s'agit d'un réducteur du sel de tétrazolium. La réduction du MTT par l'enzyme succinate déshydrogénase de la mitochondrie des cellules actives et vivantes, forme le formazan. Ce qui donne naissance à un précipité de couleur. Après l'extraction du formazan et la lecture de la densité optique avec un spectrophotomètre à 550 nm (figure N°21).

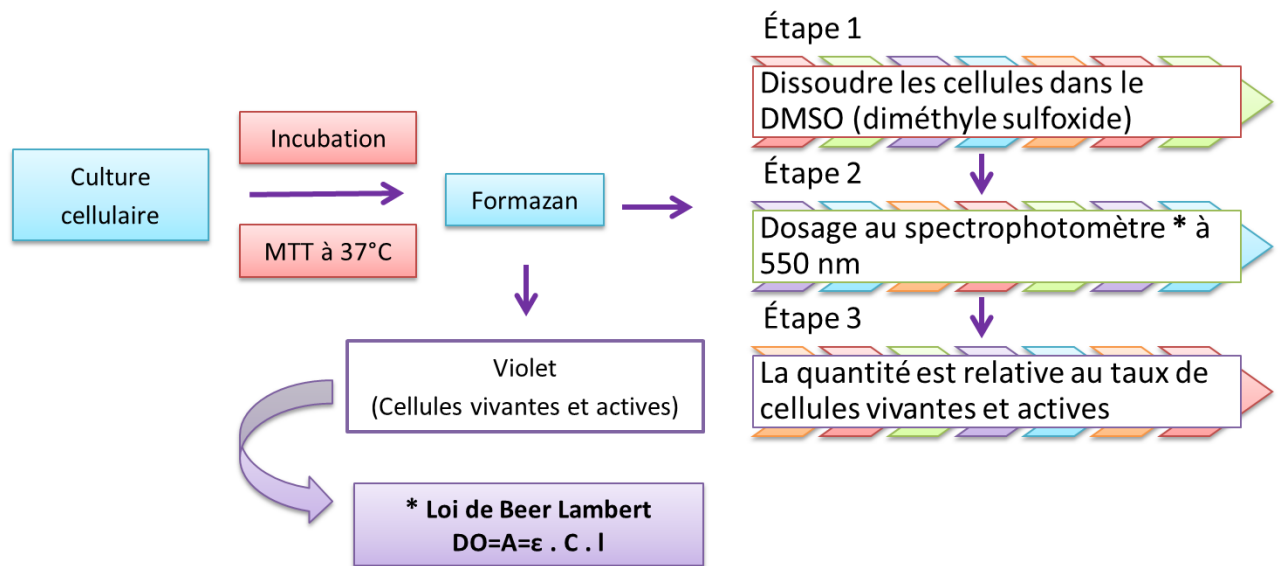


Figure N° 21 : Test de viabilité cellulaire par le MTT

Les résultats sont exprimés comme suit (figure N°22):

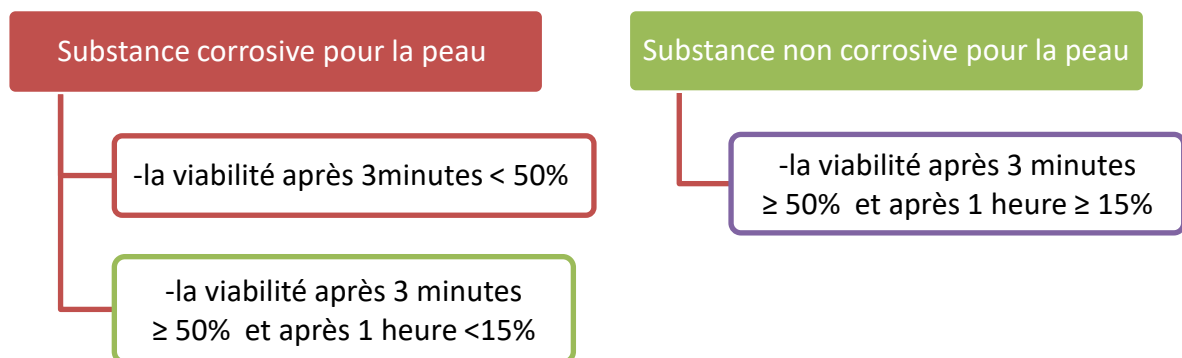


Figure N° 22 : Expression des résultats de la viabilité cellulaire

1.1.2. Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432)

La phototoxicité est définie comme une réaction toxique causée par des produits chimiques photoréactifs administrés par voie topique ou systémique, après exposition du corps à la lumière ambiante.

Ce test repose sur la comparaison de la cytotoxicité d'une substance (xénobiotique) avec et sans exposition à une dose non cytotoxique de la lumière solaire. Il est réalisé en utilisant un colorant (**rouge neutre**) qui pénètre facilement à travers les membranes cellulaires et s'accumule au niveau des **lysosomes**. Si les membranes cellulaires sont endommagées par le xénobiotique (y compris celle des lysosomes), la coloration s'échappe et peut être mesurée par le spectrophotomètre.

a. Expérimentation

- Teste positif (Figure N° 23)

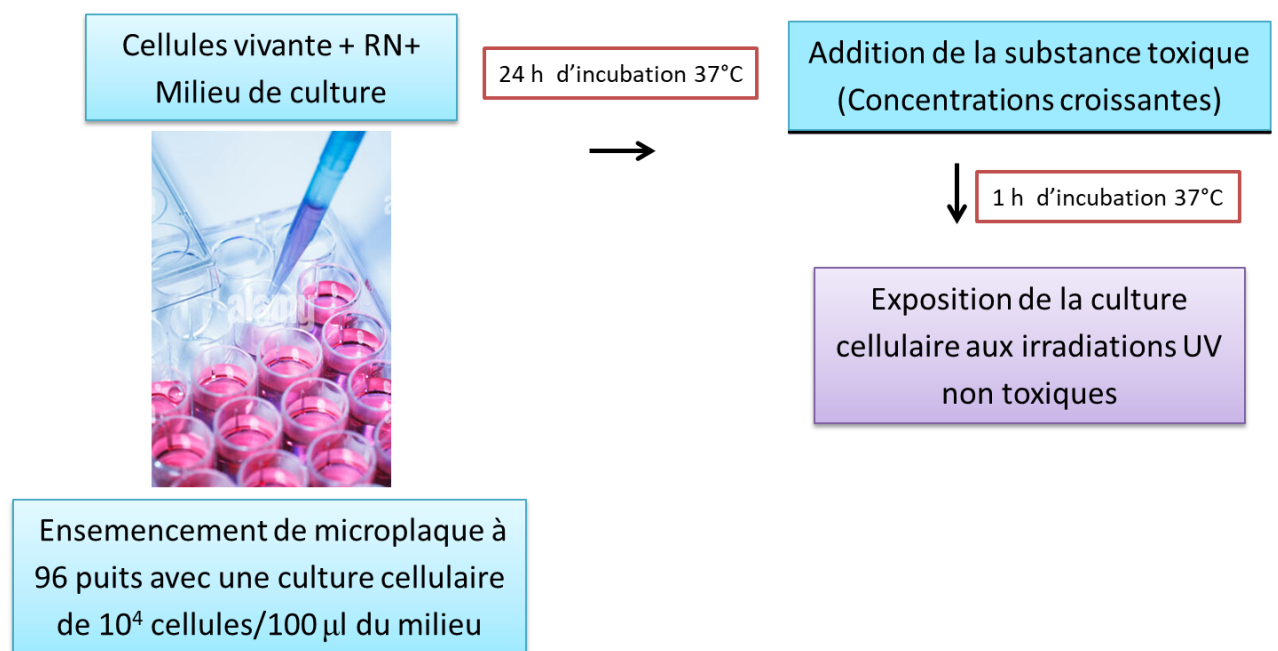


Figure N° 23 : Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test positif)

- **Teste témoin (Figure N° 24)**

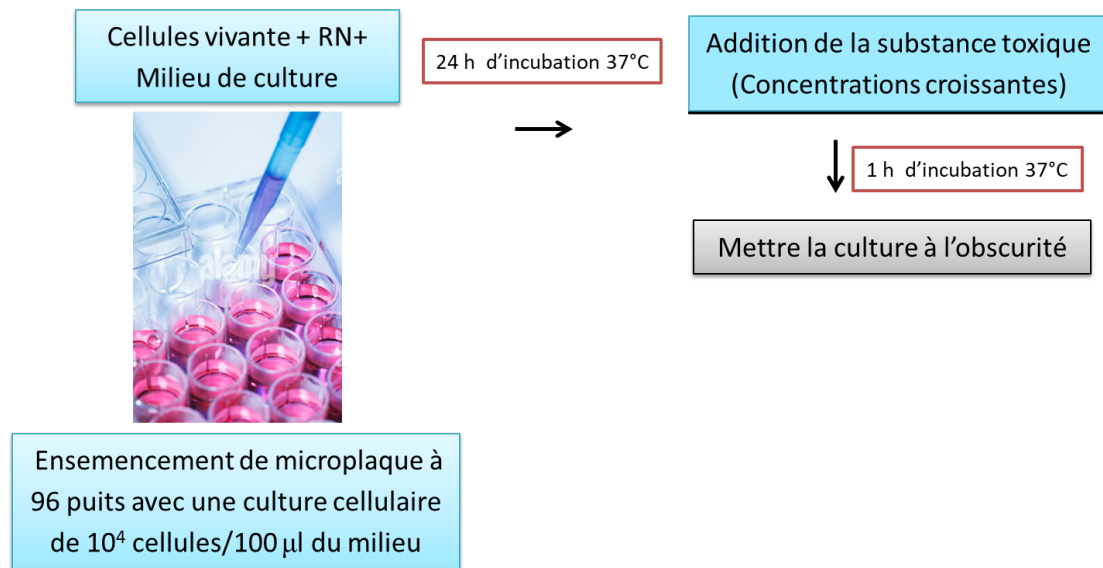


Figure N°24 : Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test témoin)

b. Interprétation des résultats

La cytotoxicité s'explique comme la diminution de la fixation du rouge neutre 24 heures après l'application de la substance toxique et l'exposition aux radiations (figure N°25 et 26).

- Cas n° 1 :

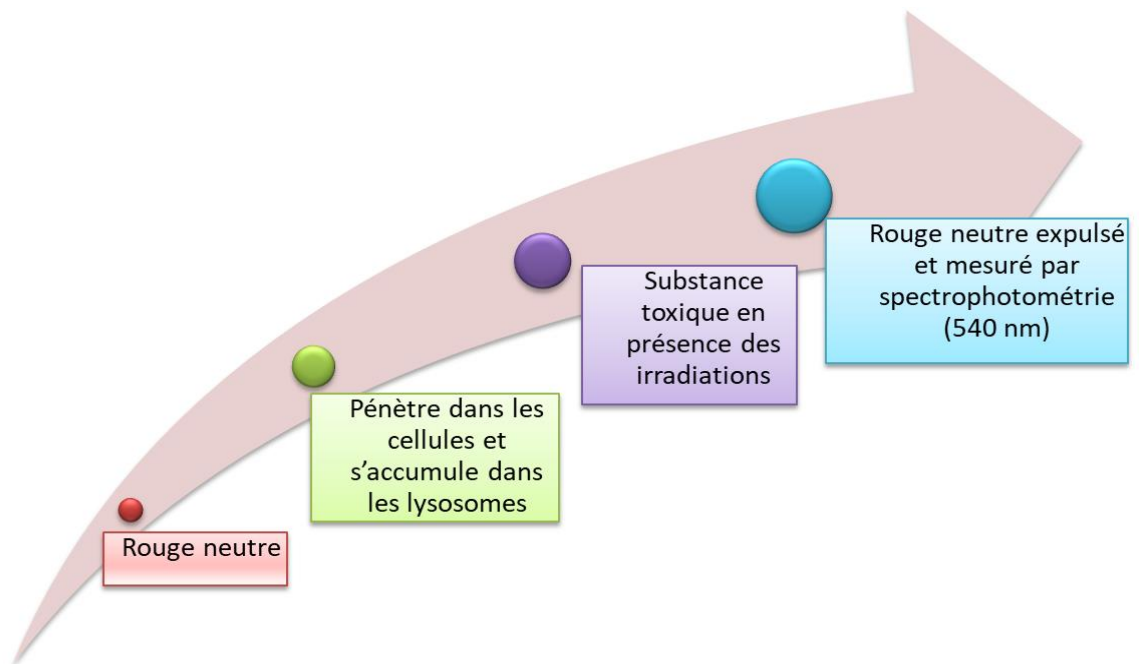
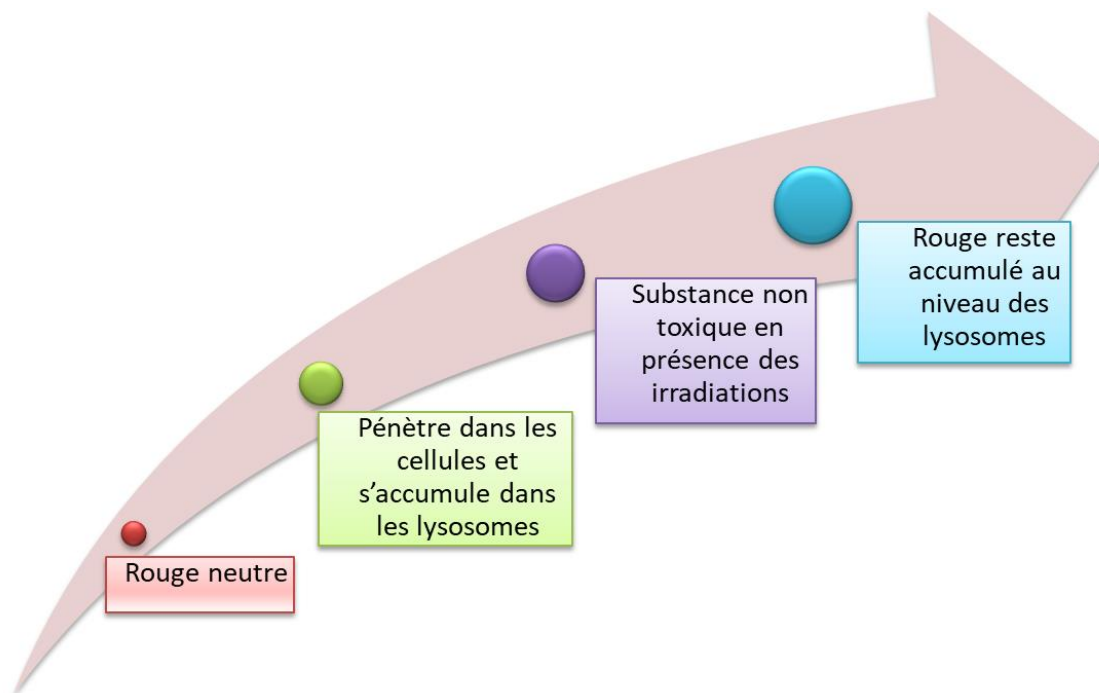


Figure N°25 : Résultats d'Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (xénobiotique toxique)

Cas n° 2 :



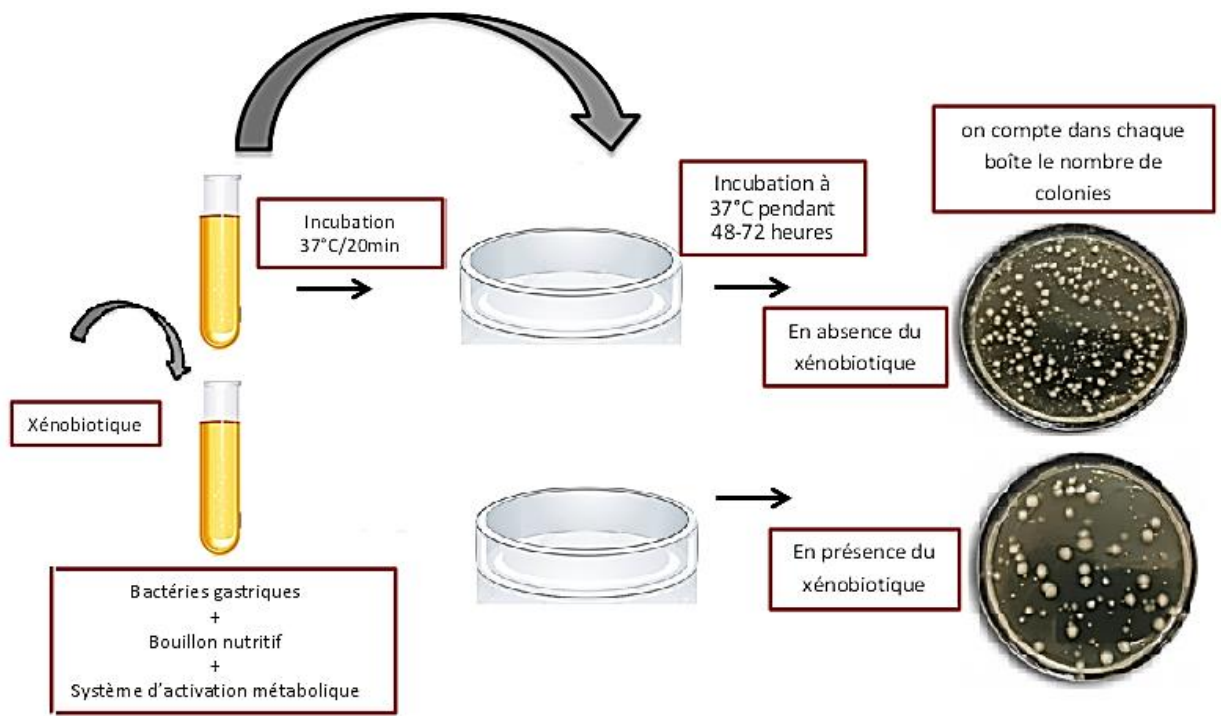
**Figure N°26 : Résultats d'Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432)
(xénobiotique non toxique)**

1.1.3. Test de mutation sur les bactéries (OCDE n°471)

Ce sont des essais réalisés sur des souches bactériennes gastriques (*E. coli*, *Salmonella thyfumarium*). Des bactéries en suspension sont exposées au xénobiotique en présence ou en absence d'un système d'activation métabolique. Après 2 à 3 jours d'incubation, les colonies seront comptées et leur nombre est comparé à celui des cultures témoins (figure N°27).

Le principe de ces essais bactériens de mutation réverse repose sur la détection de mutations qui inversent des mutations présentes dans la souche d'essai et rétablissent ainsi la capacité fonctionnelle des bactéries de synthétiser un acide aminé indispensable. Les bactéries révertantes sont détectées d'après leur capacité de se développer en l'absence de l'acide aminé requis par la souche d'essai parentale.

En présence du Système d'activation métabolique



En absence du Système d'activation métabolique

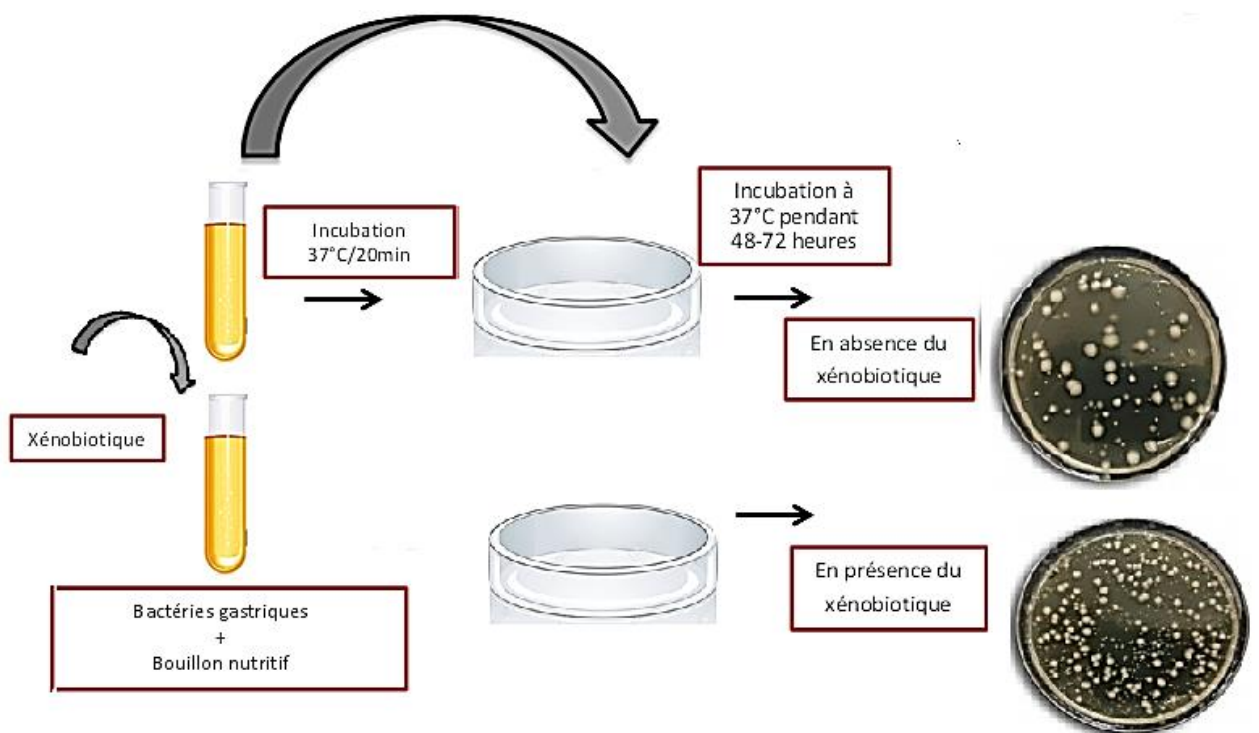


Figure N° 27 : Test de mutation sur les bactéries (OCDE n°471)

1.2. Avantages et limites des méthodes *in vitro*

1.2.1. Avantage :

- multiplier les essais
- suivre avec précision les expériences
- les essais sur les cellules humaines sont possibles
- limiter les problèmes avec les services éthiques

1.2.2. Limite :

- les cellules en culture ne reflètent pas la complexité de l'organisme vivant (ne donne pas une idée réel).
- elle ne permet pas d'établir des corrélations précises entre dose et toxicité.

2. tests *in vivo*

L'évaluation des effets toxiques des xénobiotiques sur le développement est réalisée à partir des études expérimentales sur des animaux selon des protocoles standardisés.

2.1. Modèles d'animaux

Lapins, chevaux, porcs, ruminants, singes, chiens, chats, poissons, reptiles, amphibiens, oiseaux et surtout les rongeurs.

2.2. Voies d'exposition

Généralement ce sont les mêmes voies d'exposition humaines :

- administration orale (*per os*) par gavage est plus fréquente (figure N° 28).



Figure N° 28 : Administration par gavage (*in vivo*)

-voie cutanée et respiratoire pour les cas où l'exposition humaine se fait par ces deux voies ainsi qu'en cas d'une toxicité professionnelle.

-voie parentérale sert à tester la toxicité par injection (à l'aide des aiguilles ou des cathéters).

2.3. Les essais des tests *in vivo*

Les essais sur les animaux permettent d'avoir une idée préalable sur l'innocuité/toxicité des xénobiotiques. Un grand nombre de conclusion sur la toxicité des poisons provient des études au cours desquelles les animaux reçoivent plusieurs doses d'un même toxique.

2.3.1. Essai de toxicité aiguë

Ces études sont programmées pour déterminer la DL_{50} . Ce sont les rats et les souris qui sont utilisés en raison de leurs disponibilités à bon prix, la facilité de manipulation et l'abondance des données toxicologiques (aptitude de comparaison des résultats). Le test se fait sur des animaux des deux sexes, jeunes et âgés. Pour déterminer la DL_{50} , il est indispensable de choisir :

- une dose qui tue environ 50% de la population ;
- une dose qui tue plus que 50% de la population ;
- une dose qui tue moins que 50% de la population ;

a. influence des facteurs environnementaux

L'humidité, type de cage (grillage métallique ou plastique), conditions d'élevage, collectivité, ...peuvent influencer la DL_{50} durant l'examen.

b. Examen

Après l'administration du xénobiotique, il faut noter le nombre d'animaux morts. La période d'observation est de 7 à 14 jours. Des examens macroscopiques (poids, comportement, ...) doivent être effectués sur les animaux vivants et morts. L'autopsie est effectuée pour fournir des informations sur les organes cibles en plus des examens histologiques.

Remarque :

La DL₅₀ est importante pour la classification des xénobiotiques selon leurs toxicités et la programmation, par la suite, des études subaiguës et chroniques sur les animaux.

2.3.2. Essai de toxicité subaiguë

L'idéal est de choisir des espèces qui transforment les xénobiotiques de la même manière que l'être humain (y compris la voie de contamination). Ce sont surtout les rats et les chiens. Le nombre varie de 10 à 30 sujets.

Il faut choisir trois types de doses :

Une dose suffisamment élevée pour produire des signes de toxicité sans tuer tous les animaux

Une dose intermédiaire

Une dose faible sans effet toxique visible

Ces doses sont choisies en fonction des résultats de la toxicité aiguë. La durée de l'étude est souvent 90 jours chez les rats et jusqu'au 6 mois ou plus pour les chiens.

Après la période d'essai, des examens vont être effectués :

- Poids du corps et consommation alimentaire.
- Observation générale : l'aspect, le comportement et toutes anomalies visibles.
- Les animaux morts ou morbides sont soumis à des examens macroscopique et microscopiques.
- Examens du laboratoire : hématobiologique, chimie des urines (en cas de molécule nouvelle), biochimique.
- Examens post-mortem : tous les animaux morts sont soumis à des autopsies, examens histologiques, observation des différents organes.

Sur la base de ces données, on pourra déterminer **la dose sans effet observable (NOEL *no observed effect level*)**. C'est la dose la plus élevée d'une substance qui ne provoque pas de modifications distinctes chez les animaux contrôlés.

2.3.3. Essai de toxicité chronique

Les rats sont les animaux de choix. Chaque lot comprend entre 40 et 100 animales.

Les voies d'administrations sont les mêmes que celles des tests précédents.

La durée d'exposition est de 2 ans pour les rats et pour les autres animaux, elle est de 7 ans ou plus. La dose utilisée se base sur les résultats des tests précédents.

L'interprétation des résultats consiste à faire des observations générales concernant le poids, la consommation de la nourriture, tests de laboratoire et post-mortem.

L'objectif de l'étude de cette toxicité est de déterminer la dose sans effet observable si la toxicité n'est pas trop grave (xénobiotique cancérogène).

Remarque

Une DJA (dose journalière admissible $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$) peut être exploitée chez l'homme à partir des résultats obtenus chez les animaux d'essai.

Chapitre 4 : Toxicologie spécifique

La toxicologie clinique concerne principalement les intoxications, en particulier aiguës, qui sont une cause fréquente d'admission dans les services de réanimation et d'urgences.

Cette discipline s'occupe de deux missions majeures, le *suivi thérapeutique pharmacologique (STP)* et le *diagnostic des intoxications aiguës ou chroniques*.

Le suivi thérapeutique pharmacologique consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament. L'interprétation correcte des résultats de ce paramètre, permet de vérifier que la dose administrée à chaque patient est suffisante et non responsable de manifestations indésirables. Le suivi du médicament, constitue un outil indispensable à l'adaptation optimale de la thérapie.

Plusieurs médicaments faisant communément l'objet d'un STP, à savoir les antiépileptiques, les immunosuppresseurs, certains antibiotiques (aminosides, glycopeptides, antimycosiques), certains anticancéreux (méthotrexate, imatinib,...), des médicaments du système cardiovasculaire (digoxine, amiodarone,...), ainsi que la théophylline, l'hydroxychloroquine et les antirétroviraux.

L'identification et le dosage dans des prélèvements biologiques, de médicaments, de stupéfiants, ou encore de produits potentiellement toxiques d'autre nature, constituent une aide précieuse au **diagnostic des intoxications aiguës ou chronique**

1. Intoxications médicamenteuses

Un médicament est toute substance ou composition possèdent des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies, ou administrée pour établir un diagnostic médical pour les humains et les animaux. Ces molécules sont classées selon leurs effets thérapeutiques et structure chimique.

L'intoxication médicamenteuse désigne l'**ensemble des troubles dus à une prise inappropriée ou excessive d'un ou plusieurs médicaments**.

Les intoxications aiguës par ingestion médicamenteuse sont fréquentes, et de gravité diverse. Qu'elles soient volontaires ou accidentelles, elles peuvent provoquer de graves troubles des fonctions essentielles de l'organisme.

1.1. Intoxication médicamenteuse accidentelle

Ces accidents peuvent concerner toutes les tranches d'âge et toutes les catégories de médicaments. Ils sont causés par :

- une erreur de traitement médicamenteux ;
- une contre-indication du médicament ;
- un dépassement de la posologie recommandée ;
- une interaction médicamenteuse ;
- un effet secondaire indésirable ;
- la prise d'un médicament périmé, détérioré ou contrefait.

Remarque

La dose toxique d'un médicament est variable d'un sujet à l'autre en fonction du poids corporel et de l'état de santé.

C'est pourquoi les cas les plus graves d'intoxication médicamenteuse accidentelle touchent plus particulièrement les personnes les plus fragiles comme les enfants en bas âge et les personnes âgées.

1.2. Intoxication médicamenteuse volontaire

Ces intoxications se rencontrent dans les tentatives de suicide, les toxicomanies ou les empoisonnements criminels. Elles sont le plus souvent dues à un surdosage d'un médicament ou à une interaction de plusieurs médicaments.

1.3. Symptômes d'une intoxication médicamenteuse

Les symptômes de l'intoxication médicamenteuse dépendent de la nature et de la quantité du (ou des) médicament(s) ingéré(s). Ils peuvent toucher les fonctions d'un ou plusieurs systèmes du corps humain.

Il peut s'agir de :

1.3.1. Troubles nerveux

- atteinte de l'état de conscience (sommolence, coma ou agitation) ;
- confusion mentale ;
- délire ;

- hallucination ;
- tremblements ;
- convulsions ;
- perte d'équilibre ;
- difficulté à parler.

1.3.2. Troubles cardiovasculaires

- rythme cardiaque diminué (bradycardie) ou augmenté (palpitations) ;
- baisse de la tension artérielle pouvant provoquer une perte de conscience ;
- hémorragie ou thrombus (caillot).

1.3.3. Troubles digestifs

- nausées et/ou vomissements ;
- diarrhée ou constipation ;
- brûlures d'estomac ;
- maux de ventre et ballonnements.

D'autres symptômes comme des troubles respiratoires ou des troubles de la vision se manifestent plus rarement.

Le diagnostic est souvent difficile en raison du grand nombre de familles des médicaments et l'hétérogénéité des symptômes en cas de surdosage.

Le pronostic dépend de la préciosité du diagnostic, la qualité de prise en charge, la nature et la quantité du médicament en cause.

1.4. Classes de médicaments responsables d'intoxications

La mortalité est variable en fonction des médicaments incriminés :

1.4.1. Les psychotropes

C'est la classe de médicaments impliquée dans le traitement des troubles psychiques. Ils agissent sur le système nerveux central, en modifiant certains processus biochimiques et physiologiques du **cerveau**.

Ils sont habituellement classés en cinq grands groupes :

1. anxiolytiques (tranquillisants)
2. hypnotiques (somnifères)
3. antidépresseurs
4. stabilisants de l'humeur (dits aussi régulateurs de l'humeur, thymorégulateurs)
5. neuroleptiques (dits aussi antipsychotiques)

La cause de décès la plus fréquents (antidépresseurs, neuroleptiques et stupéfiants (morphine)).

Exemple

***Les carbamates** sont utilisés comme tranquillisant, anxiolytique, myorelaxant dans certaines pathologies, ainsi qu'en traitement anticonvulsivant. La dose toxique est estimée à 4 g pour l'adulte. En cas d'un surdosage ($\geq 4g$), un risque important de coma et de convulsions, s'induit. Sur le plan cardiovasculaire des troubles à type d'hypotension sévère avec risque de détresse respiratoire ont été décrits. Cette intoxication se fait en un cycle de trois phases (coma-réveil-coma).

1.4.2. Les cardiotropes

Les intoxications par les médicaments appartenant à cette classe restent grevées d'une lourde mortalité, pouvant dépasser 20 % des patients intoxiqués. Les mécanismes de toxicité cardiovasculaires, bien que différents selon les agents en cause.

Suite aux intoxications, des complications sévères peuvent se produire (troubles de la conduction et du rythme cardiaque, arrêt circulatoire, ...), sont à l'origine d'un taux important de mortalité.

2. intoxications par les plantes

Il peut s'agir de plantes comestible ou ornementale, c'est le cas également des plantes sauvages riches en alcaloïdes et glycosides. La toxicité peut être induite par contact cutané (ortie) ou directe suite à la consommation (chardon à glu, laurier rose, amande amer, ...).

La toxicité des plantes dépend de facteurs, intrinsèques liés à l'espèce en question comme (le ou les organes végétaux, le stade de croissance, ...) ou extrinsèques, liés à la façon d'exposition de l'organisme humain ou animal à la plante (ingestion, inhalation, contact cutané, ...), de facteurs physiopathologiques et génétiques, de la dose d'exposition et de la dose absorbée, du mode de préparation culinaire ou médicinal (cuisson, lavage, séchage, etc.).

2.1. Plantes toxiques

Une **plante vénéneuse ou toxique**, est une plante susceptible d'être nocive pour l'être humain ou les animaux, notamment les herbivores.

La toxicité d'une plante dépend de son contenu en métabolites secondaires toxique. Les principaux groupes de ces substances présents dans les plantes sont les hétérosides, les lactones, les alcaloïdes, les poisons minéraux, les facteurs anti-vitaminiques, les substances photo-sensibilisantes.

2.1.1. Plantes d'intérieur toxiques

Un grand nombre de plantes d'intérieur sont toxiques pour les humains et les animaux (tableau N°3).

Tableau N° 3 : Plantes d'intérieur toxiques et leurs effets toxiques possibles

Nom de la plante	Voie de toxicité	Effets toxiques possibles
<i>Anthurium</i>	Contact cutané avec la sève	Éruption cutanée et démangeaison
Couronne d'épines (<i>Euphorbia milii</i>) et la plupart des autres euphorbes ressemblant à des cactus	Contact cutané ou <u>oculaire</u> avec le latex (jus de la plante)	Brûlure grave et inflammation de la peau Irritation extrême des yeux (<u>cécité</u> temporaire)
Laurier-rose (<i>Nerium oleander</i>)	Ingestion de toutes les parties	Les effets surviennent plusieurs heures après l'ingestion. Une petite quantité peut être fatale. Irritation de la bouche, diarrhée, somnolence, difficulté respiratoire, coma, mort
La lys Calla (<i>Lis calla</i>)	Ingestion de toutes les parties, surtout les racines	Sensation de brûlure dans la bouche et la gorge Enflure de la bouche et de la langue Nausées, diarrhée et vomissements

2.1.2. Autres plantes toxiques

Les fruits (baies) sont souvent responsables d'intoxications, surtout chez l'enfant (le goût du fruit de la belladone est doux) (Figure N°29). Les effets sont extrêmement violents chez l'humain. Chez l'adulte, 10 à 15 baies ingérées peuvent provoquer la mort, 2 à 3 peuvent entraîner une intoxication grave chez l'enfant.



Figure N° 29 : Belladone : *Atropa belladonna*

Les fruits (baies) sont souvent responsables d'intoxications, surtout chez l'enfant (le goût du fruit de la belladone est doux). Les effets sont extrêmement violents chez l'humain. Chez l'adulte, 10 à 15 baies ingérées peuvent provoquer la mort, 2 à 3 peuvent entraîner une intoxication grave chez l'enfant.

Cette intoxication se manifeste par des troubles digestifs immédiats : nausées, vomissements, avec rejet de débris de baies rouge noirâtre. Ensuite, une tachycardie, sécheresse de la peau et des muqueuses, gêne respiratoire et des troubles de la vision voire cécité complète transitoire. En même temps des troubles neurologiques apparaissent : anxiété, vertiges, délire, hallucinations et crises convulsives.

L'intoxication évolue vers une perte de conscience et un coma. La mort peut survenir par paralysie cardio-respiratoire.

Une intoxication humaine peut aussi se produire par consommation d'oiseaux ou d'escargots se nourrissant eux-mêmes de feuilles ou fruits de belladone, à laquelle ils sont insensibles.

a. Alcaloïdes

C'est un groupe hétérogène, du point de vue structure chimique et effet biologique qu'ils manifestent. Leurs propriétés thérapeutiques jouaient un rôle important dans la découverte

des médicaments (morphine, quinine, cocaïne, atropine ...) et dans le développement de l'industrie pharmaceutique depuis le XIX^e siècle.

Néanmoins, ces substances sont souvent toxiques ou dangereuses pour l'organisme, surtout à forte dose. Ils sont synthétisés la plupart du temps par des plantes, mais aussi par des animaux, des micro-organismes.

Des alcaloïdes célèbres sont la scopolamine, la morphine, l'héroïne, la nicotine, la strychnine, la quinine, l'aconitine, la cocaïne ou la caféine.

b. Glycosides

Les glycosides sont un groupe de produits chimiques qui se produisent naturellement seulement dans les plantes. Ils sont constitués d'un sucre (glycone) et d'un non-sucre (aglycone). Les glycosides ont souvent une action physiologique ou pharmacologique importante.

- Exemple de glycosides toxiques

Glycosides cyanogéniques : dans ce cas, l'aglycone contient un groupe **cyanure** et le glucoside peut générer l'acide cyanhydrique toxique. Les glycosides cyanogéniques peuvent être trouvés dans les graines des fruits de la famille des Rosacées (Cerises, pommes, Prunes, Amandes, Pêches, Abricots, etc.) (l'amygdaline).

Ex : Le manioc, une plante d'une valeur nutritionnelle en Afrique et en Amérique du Sud, contient des glycosides cyanogéniques, de sorte que la plante doit être broyée et lavée avec de l'eau à des températures élevées afin qu'elle puisse être consommée.

3. Intoxications par des polluants

Selon l'OMS, neuf personnes sur dix sont aujourd'hui exposées à des niveaux de pollution atmosphérique à l'origine de 7 millions de décès chaque année.

De nombreuses molécules différentes sont concernées, telles que **les plastifiants, détergents et désinfectants, matières azotées et phosphorées, métaux, hydrocarbures, pesticides, cosmétiques ou encore les médicaments.**

Un polluant est une **substance naturelle ou artificielle** introduite dans un milieu (écosystème) où elle était absente ou présente en quantité différente, d'origine naturelle (émissions par la végétation, l'érosion du sol, les volcans, ...) ou suite à une activité humaine

(les activités industrielles, les moyens de transport, les activités domestiques (chauffage en particulier), l'agriculture, la sylviculture...).

3.1. Les hydrocarbures

Ce sont des composés organiques composés d'atomes de **carbone** et d'**hydrogène**. Ils se trouvent à l'état liquide (**pétrole**), solide (**charbon**) et gazeux (**gaz naturel**). Les hydrocarbures sont la principale ressource énergétique.

Les hydrocarbures liquides (pétrole) Déversés dans le milieu marin affectent **les écosystèmes marins**. En effet, la combustion d'hydrocarbures est une source majeure de la pollution atmosphérique et d'émission de gaz à effet de serre, responsables du réchauffement climatique actuel.

3.2. Les matières azotées et phosphorées

Deux origines sont possibles :

- **les épandages agricoles** excessivement riches en engrais (azote et phosphore) qui peuvent affecter les milieux aquatiques (cours d'eau) par ruissellement ou infiltration de l'eau de pluie ;
- **les eaux usées (rejets industriels ou urbains)** qui peuvent être riches en nitrates, ammonium, matière organique non traitée et en phosphates.

Ce type de polluants provoque le phénomène d'eutrophisation (ou dystrophisation), qui se produit lorsqu'un milieu aquatique reçoit trop de matières nutritives assimilables par les algues et que celles-ci prolifèrent.

3.3. Les pesticides

Ce sont des produits répandus, utilisés volontairement par les agriculteurs pour lutter contre les animaux (insectes, rongeurs), les micro-organismes ou les plantes (mauvaises herbes) jugés nuisibles aux plantations.

Les principaux pesticides utilisés actuellement sont :

- les organophosphorés sont des composés de synthèse qui ont des effets neurotoxiques sur les vertébrés.
- les pyréthroïdes sont des insecticides de synthèse très toxiques pour les organismes aquatiques.
- les carbamates, très toxiques, sont utilisés comme insecticides et fongicides.

Une grande partie de pesticides utilisés, est dispersée dans l'atmosphère (soit lors de leur application, soit par évaporation ou envol à partir des plantes ou des sols). Disséminés par le vent ou entraînés avec les pluies directement, ils sont ensuite drainés jusqu'aux milieux aquatiques (ruissellement et infiltration).

3.4. Les médicaments

Une fois que les médicaments ont agi dans l'organisme, ils sont excrétés (essentiellement dans les selles et les urines), puis sont rejetés dans les eaux usées (médicaments humains) et dans les sols (médicaments vétérinaires). Ces résidus de médicaments se retrouvent donc dans l'environnement et conséquent, dans les différentes sources d'eau potable.

Exemple :

Les antibiotiques sont très toxiques vis-à-vis des algues bleues (cyanobactéries) et des algues vertes, à cause de leurs propriétés antibactériennes. Une étude réalisée en 2008, a mis en évidence que l'amoxicilline induisait une diminution de la photosynthèse chez la cyanobactérie *Synechocystis* sp. Ce fait pourrait avoir un effet indirect sur le reste des organismes d'eau douce, puisque les microalgues et cyanobactéries occupant les plus bas niveaux trophiques (la base de la chaîne alimentaire).

Par ailleurs, la présence de résidus d'antibiotiques dans l'environnement pose le problème de **la sélection des souches bactériennes résistantes qui se retrouvent dans l'environnement et potentiellement dans nos sources d'eau.**

4. Intoxications par des métaux lourds

Les métaux (métalloïdes) ou éléments métalliques naturels, sont caractérisés par une forte masse volumique supérieure à 5 g/cm^3 .

Les métaux lourds regroupent une famille de composés assez vaste (plomb, mercure, arsenic, nickel, cadmium, zinc, chrome...) dont la plupart se trouvant à l'état particulaire, à l'exception du mercure (état gazeux).

Certains métaux sont essentiels à l'organisme, mais même indispensables, à forte concentration, ils peuvent s'avérer toxiques. Plusieurs spéciations sont à considérer pour décrire leur toxicité.

Souvent, les métaux lourds sont considérés comme des polluants qui sont principalement émis par des activités industrielles. Ils proviennent de la combustion des charbons, pétroles,

ordures ménagères et de certains procédés industriels. En effet, certains métaux (le cadmium, le mercure, le plomb et le chrome) sont détectés dans la fumée de tabac.

Les voies de contamination humaine sont multiples :

- Digestive. Environ 10% de la quantité ingérée est absorbée.
- Respiratoire (vapeurs, fumées et fines poussières de plomb). La rétention pulmonaire des particules varie de 30% à 60% selon leur taille et solubilité des composés.
- Cutanée.

L'impact des métaux lourds sur la santé dépend de leur espèce chimique, de leur concentration, de leur biodisponibilité et de leur voie de pénétration. Certains éléments appelés oligo-éléments ont un rôle indispensable dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme (le sélénium et le fer). Tandis que d'autres, sont extrêmement toxiques, comme le mercure, le plomb et le cadmium. Par ailleurs, certains métaux sont neutres et considérés comme biocompatibles avec l'organisme, et sont ainsi utilisés en médecine, comme le titane et l'or.

Conclusion

Conclusion

La toxicologie est une discipline scientifique qui s'occupe des toxiques, ainsi que des moyens préventifs et curatifs qui permettent de combattre leur nocivité ou de la minimiser.

En raison des grandes découvertes scientifiques, des avancées techniques dans les méthodes d'analyse et du développement révolutionnaire de l'expérimentation, la toxicologie connaît un progrès considérable durant le dernier siècle. Par conséquent, cette discipline s'est divisée en plusieurs spécialités, à savoir la toxicologie médico-légale (expertise judiciaire), la toxicologie professionnelle (industrie et agriculture), l'hygiène sociale (étude des toxicomanies), l'écotoxicologie, la toxicologie réglementaire (établissement des autorisations, limitations ou interdictions d'emploi des substances éventuellement toxiques) et la biotoxicologie.

Malgré toutes ces innovations, nous confrontons, souvent, des difficultés du dispositif de sécurité sanitaire, puisque le temps de la recherche est plus lent que le temps du monde économique. Dans certains cas, on ne découvrira les effets nocifs de telle substance qu'après un long délai, soit en raison du nombre de personnes affectées est faible, soit elles sont dispersées et donc difficiles à identifier. Il convient de repérer le plus vite possible les signaux précoces de ces effets nocifs. Faut-il attendre d'être certain du danger pour agir ?

Références bibliographiques

- Adnet F., Atout S., Galinski M. et Lapostolle F. (2005) Évolution des intoxications médicamenteuses volontaires en France. *Réanimation* 2005 ; 14 : 721-6.
- Baud F. et Garnier R. (2017) Toxicologie clinique 6^{ème} édition, Lavoisier, Paris
- Bismuth C., Baud F., Leporc P., Naguib S. et Sato S. (1985) Épidémiologie et coût des intoxications aiguës hospitalisées. À propos de 1 000 cas. *Rev Fr Labo* ; 140 : 106-10.
- Botineau M. (2011) Guide des plantes toxiques et allergisantes. Edition Belin.
- Bruneton J. (1996) Plantes toxiques. Edition technique et documentation, Lavoisier, Paris
- Chaveron H. (1999) Introduction à la toxicologie nutritionnelle. Edition Tec et Doc. Paris.
- Faburé J., Mougín C., Rivet D. et Siaussat D. (2022) Écotoxicologie. Edition Dunod.
- Flesch G. Brunel P. et Meno-Tetang G. (2016) Voyage au cœur de la relation docse-réponse du médicament. Edition Sciences, France
- Fournier E. (1993) toxicologie. Edition Ellipses, Paris.
- Frank C. Lu (1991) toxicologie. Édition Masson, Paris.
- Fromenty B. (2010) Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie Drug-induced mitochondrial and metabolic toxicity: Mechanisms and deleterious consequences for the liver. *Réanimation* ; 19, (6) : 552-567.
- Gauthier-Clerc M. et Thomas F. (2010) écologie de la santé et biodiversité. Edition De Boeck, Bruxelles.
- Kintz P. (2012) Traité de toxicologie médico-judiciaire (2^o Éd.) Edition Lavoisier.
- Le Co F., Slaby S., Dufour V., Iuretig A., Feidt C., Dauchy X. and Banas D. (2021) Occurrence of pesticides and their transformation products in headwater streams: Contamination status and effect of ponds on contaminant concentrations. *Sci. Total Environ.* 788, 147715. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147715>
- Léonard A. (1990) les mutagènes de l'environnement et leurs effets biologiques. Edition Masson, Paris.

Références bibliographiques

- Leyral G. et Vierling E. (2007) microbiologie et toxicologie des aliments. Hygiène et sécurité alimentaire. 4ème Edition Rueil-Malmaison, Bordeaux.
- Love J.N., Howell J.M., Litovitz T.L. et Klein-Schwartz W. (2000) Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* ; 38 : 275-81.
- Mégarbane B. et Baud F.J. (2000) Intoxications aiguës médicamenteuses. Encyclopédie médico-chirurgicale Toxicologie-Pathologie professionnelle. Paris, Éditions scientifiques et médicales Elsevier ; 20 : 210-6.
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (2019) Test Guideline No. 431 In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Method. Section 4 Health effects.
- Organisation mondiale de santé (OMS (2023) L'effet dévastateur de la pollution de l'air sur la santé.
- Pan X., Deng C., Zhang D., Wang J., Mu G. et Chen J. (2008). Toxic effects of amoxicillin on the photosystem II of *Synechocystis* sp. characterized by a variety of in vivo chlorophyll fluorescence tests. *Aquatic Toxicology* ;89 (4): 207-213.
- Ramade F. (2007) introduction à l'écotoxicologie Fondements et applications. Edition Lavoisier.
- Reichl F.-X. (2010) Guide pratique de toxicologie. Edition de boeck.
- Salhanick S.D. and Shannon M.W. (2003) Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* ; 26 : 65-79.
- Sasias G. (2023) plantes toxiques. Edition Babelio.
- Seiler G.H., Sigel H. and Sigel A. (1988) Handbook on toxicity of inorganic compounds. Edition Marcel Dekker Inc. New York.