

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 subaigüe	37
2.3.3. Essai de toxicité chronique	37
<u>Chapitre 4 : Toxicologie spécifique</u>	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	49
4. Intoxications par des métaux lourds	50
Conclusion	52

Liste des figures

Figure N°1 :	Les étapes d'évaluation des risques.....	03
Figure N°2 :	Relation entre le risque et le danger	04
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) (test positif)	32
Figure N°26 :	Résultats d'Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test témoin)	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

Introduction

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.

Chapitre 1 : Fondements de la toxicologie

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).

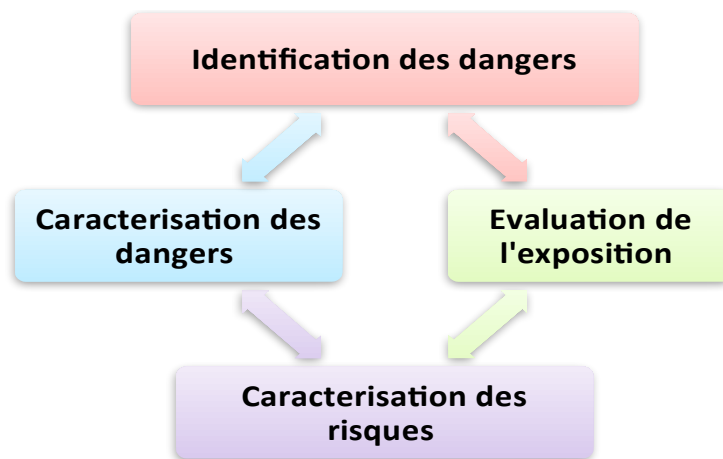


Figure N°1 : les étapes d'évaluation des risques



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 établie 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 aigüe (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 violement) (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 ou dose létale 50, est une méthode standard en toxicologie utilisée pour évaluer la toxicité aiguë d'un xénobiotique. Elle mesure la dose unique d'une substance, exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel (mg/kg), qui provoque la mort de la moitié des individus d'un échantillon de population animale testé (notamment des souris ou des rats) dans des conditions expérimentales particulières. L'évaluation de la DL50 est réalisée par voie orale, cutanée ou intraveineuse, permet de classer les xénobiotiques selon leur dangerosité et de déterminer les seuils de sécurité pour les expositions humaines et environnementales. La DL50 est un outil clé pour l'industrie chimique, pharmaceutique et agroalimentaire,

Le protocole inclut une sélection d'un groupe représentatif d'animaux de laboratoire, une administration soigneusement mesurée de doses croissantes d'u

xénobiotique, et une observation des effets sur une période définie, souvent 24. Les résultats sont analysés statistiquement pour calculer la dose médiane létale.

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

Lot =10rats

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 3mois** 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).

Ces informations permettent d'établir une prévision des lignes directrices pour l'exposition humaine, telles que les limites de contamination professionnelle ou environnementale. Les tests de toxicité subaiguë suivent un protocole rigoureux défini par des normes internationales, comme celles de l'OCDE, qui consistent à administrer un xénobiotique à des animaux d'essai par différentes voies (orale, cutanée, inhalation, parentérale). Plusieurs doses sont utilisées afin d'établir une relation dose-effet.

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 s'occupe des effets nocifs résultant d'une exposition prolongée et répétée à un xénobiotique sur une période étendue, souvent de six mois à deux ans, voire plus, selon les espèces animales testées. Ce type d'étude vise à évaluer l'impact de doses répétées, souvent faibles, pour identifier les effets cumulatifs ou différés qui ne sont pas détectés dans les études de toxicité aiguë ou subaiguë. Les tests de toxicité chronique permettent de déterminer les doses sans effet observé (NOAEL) et les doses provoquant des effets nocifs (LOAEL), tout en identifiant les organes cibles, les systèmes biologiques affectés et les mécanismes sous-jacents de toxicité. L'exposition peut se faire par différentes voies (orale, inhalation, cutanée) pour refléter les conditions d'exposition humaine.

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 produit 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).

La toxicocinétique est l'étude du devenir d'une substance toxique dans l'organisme après son administration. Elle s'intéresse à l'influence que l'organisme exerce sur le xénobiotique et analyse les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) d'un xénobiotique, afin de

comprendre son acheminement et d'évaluer les risques associés à son exposition. L'objectif principal de la toxicocinétique est de déterminer les concentrations de la substance ou de ses métabolites dans les différents compartiments biologiques au cours du temps, permettant ainsi d'établir une relation entre la dose administrée et l'effet toxique observé.

La toxicodynamique se concentre sur les effets biologiques des molécules toxiques et sur leurs mécanismes d'action au sein de l'organisme. Elle analyse l'interaction des xénobiotiques avec leurs cibles moléculaires, telles que les récepteurs, les enzymes, les membranes cellulaires ou l'ADN, ainsi que les perturbations fonctionnelles qui en résultent. Ces interactions peuvent entraîner des altérations biologiques variées, comme l'inhibition enzymatique, le stress oxydatif, la perturbation de la signalisation cellulaire ou encore des dommages structurels aux cellules. Les effets toxiques observés peuvent être aigus, subaigus ou chroniques, en fonction de la nature du xénobiotique, de la dose et de la durée d'exposition. La toxicodynamique joue un rôle clé dans l'évaluation des risques, la réglementation des substances chimiques et le développement de traitements spécifiques, comme les antidotes, en fournissant une compréhension détaillée des mécanismes de toxicité. Elle est étroitement liée à la toxicocinétique, qui décrit comment une substance atteint ses cibles biologiques, permettant ainsi une évaluation globale de son impact sur l'organisme.

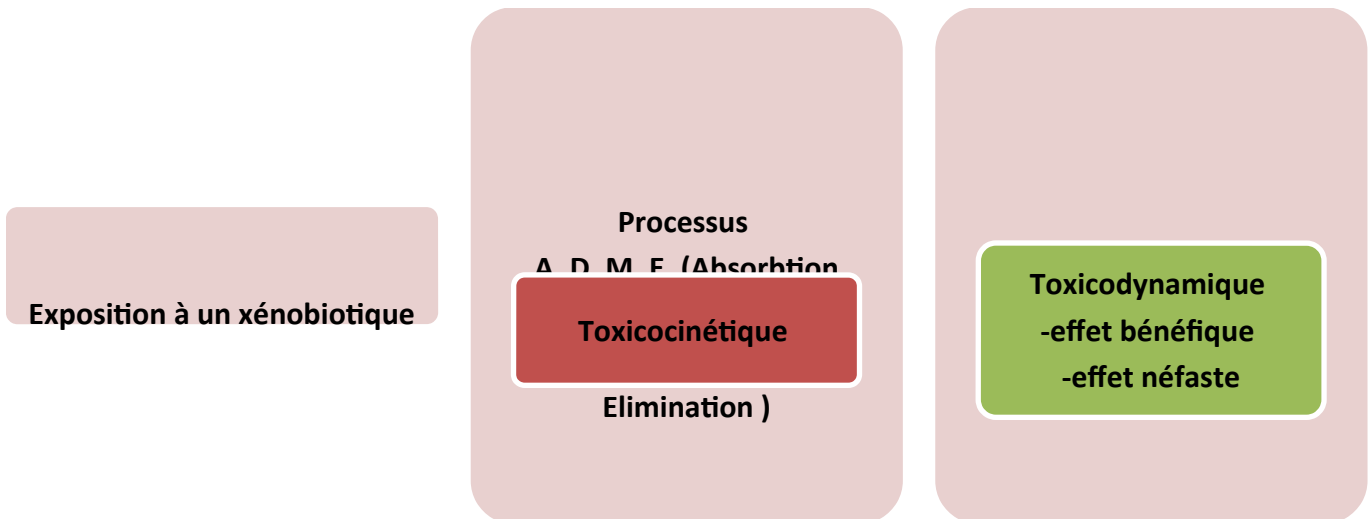
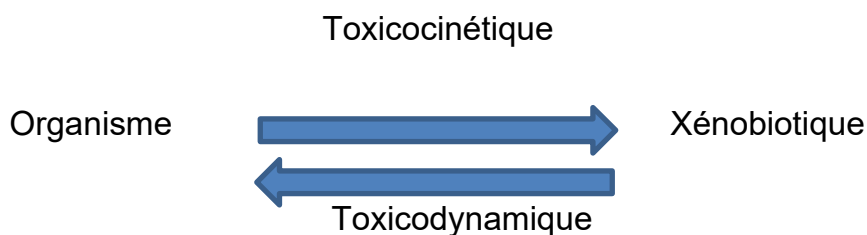


Figure N° 3 : Processus de toxicocinétique et toxicodynamique



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).

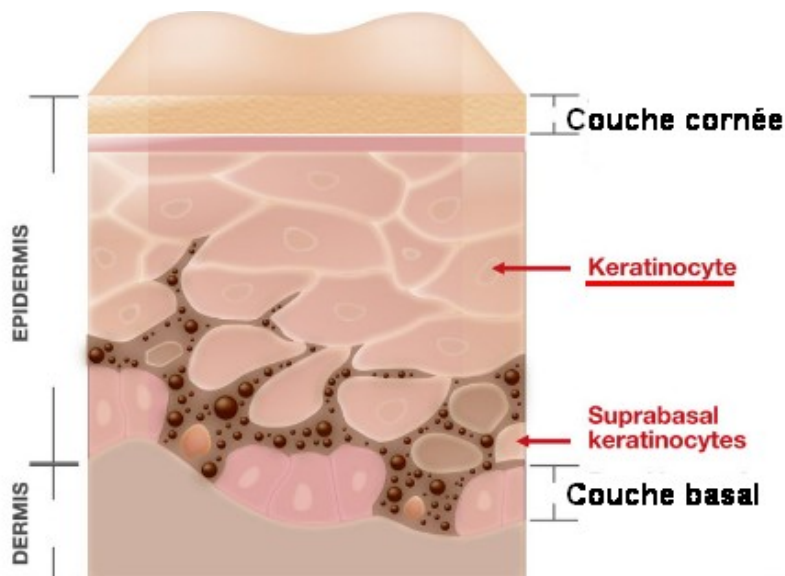


Figure N°4 : Les couches de la peau

- **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.

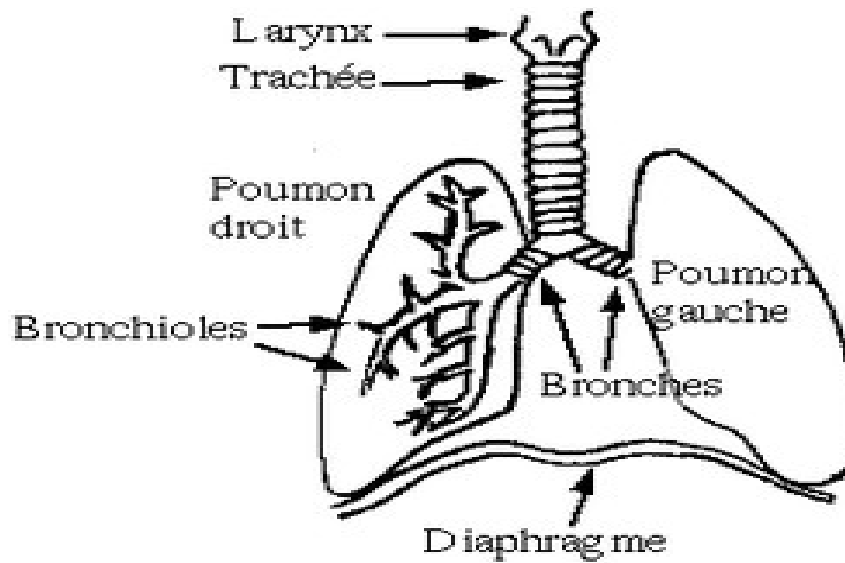


Figure N°5 : L'appareil respiratoire

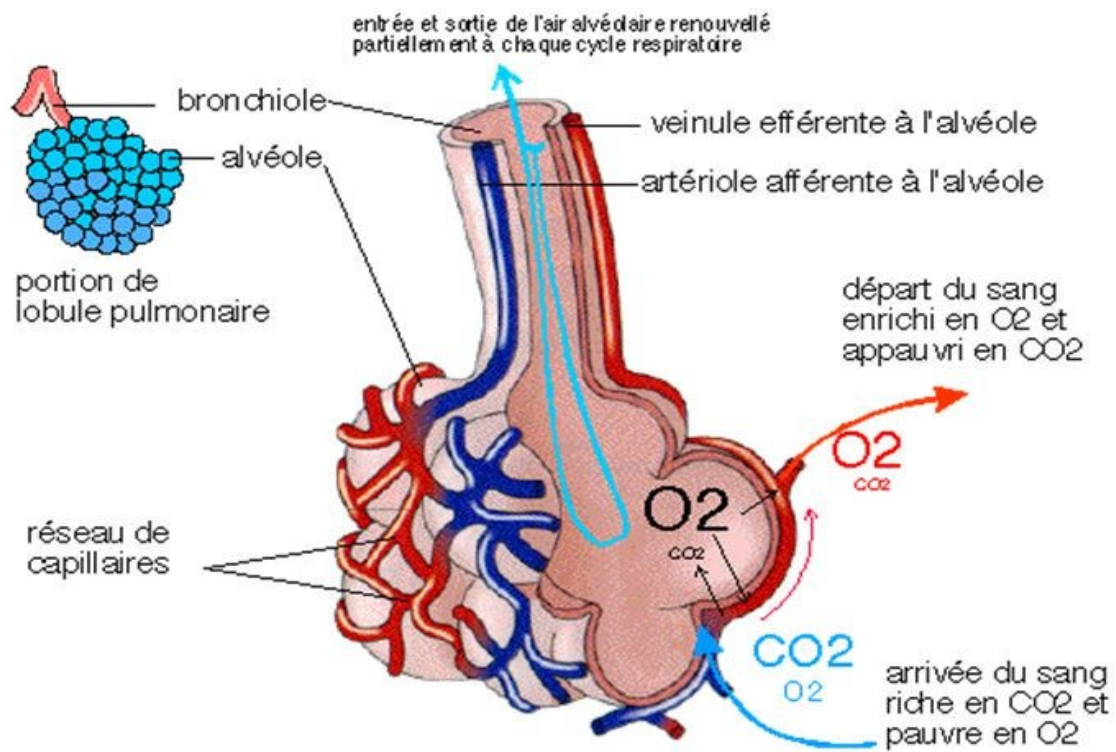


Figure N°6 : Structure des alvéoles

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).

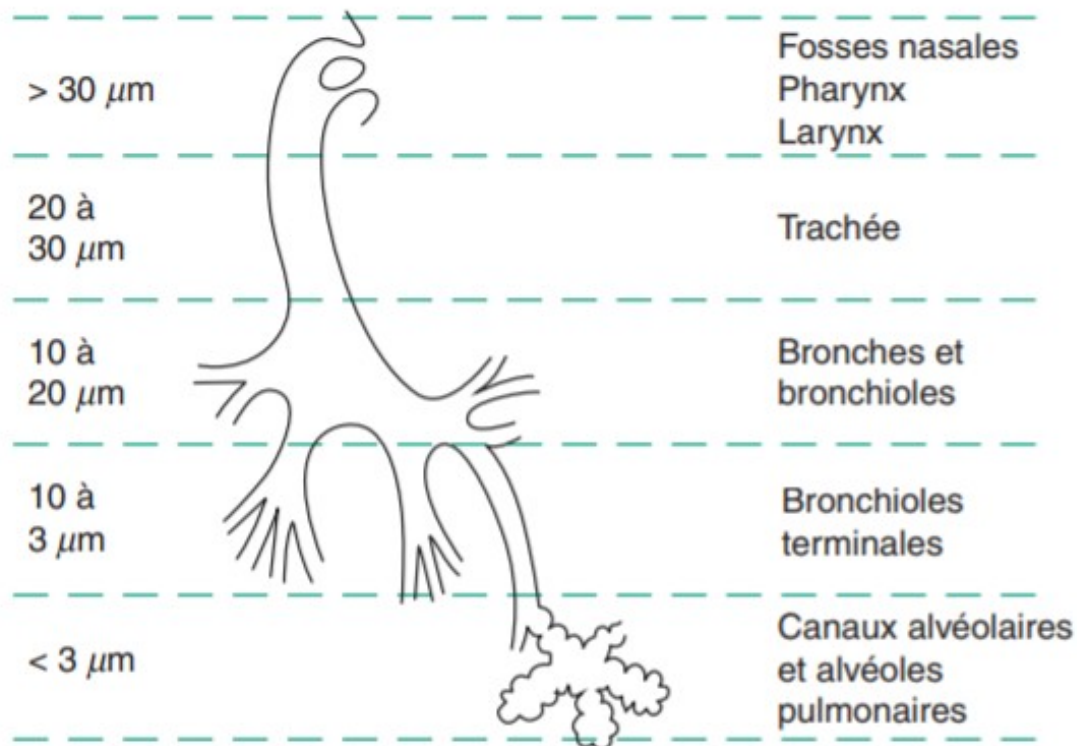


Figure N°7 : Niveaux de pénétration des particules en fonction de leur diamètre

c. Absorption par voie gastro intestinale

C'est le processus par lequel une substance, qu'elle soit nutritive, médicamenteuse ou toxique, traverse la paroi des muqueuses du tube digestif pour atteindre la circulation sanguine. Ce mécanisme dépend de plusieurs facteurs, notamment les propriétés physicochimiques du xénobiotique, les caractéristiques de la muqueuse gastro-intestinale et les conditions physiologiques locales.

La substance ingérée passe par différentes étapes le long du tractus gastro-intestinal :

- **Estomac** : Le milieu acide de l'estomac peut favoriser ou inhiber la solubilisation de certaines substances. Les substances liposolubles et faiblement acides sont plus susceptibles d'être absorbées à ce niveau.
- **Intestin grêle** : La majeure partie de l'absorption se produit dans l'intestin grêle, grâce à sa grande surface d'échange (due aux villosités et microvillosités), son riche réseau capillaire et son pH neutre à légèrement alcalin. Les mécanismes d'absorption incluent la diffusion passive, la diffusion facilitée, le transport actif et l'endocytose.
- **Colon** : Une absorption limitée peut encore avoir lieu, principalement pour l'eau et certaines substances résiduelles.

L'absorption par voie gastro-intestinale est un processus clé dans l'exposition orale aux xénobiotiques environnementaux ou alimentaires.

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).

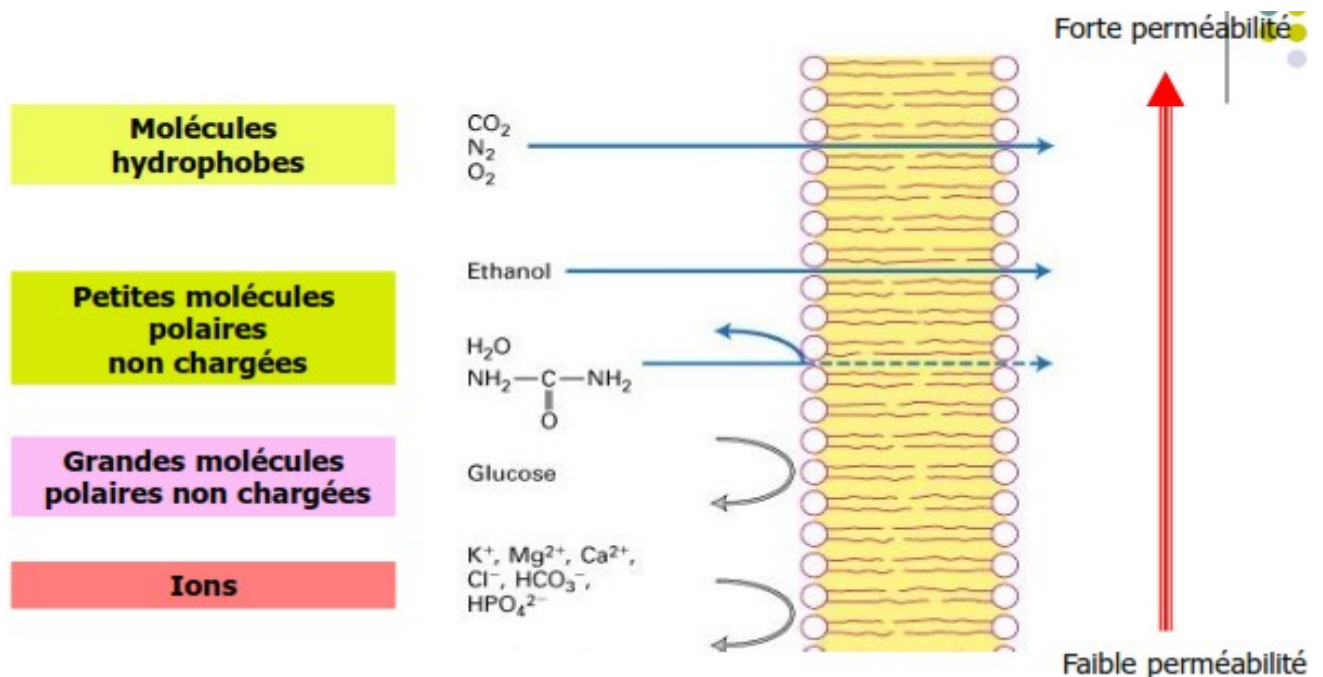


Figure N°8 : La perméabilité sélective de la membrane cytoplasmique

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. Ce phénomène dépend de plusieurs facteurs liés à la nature du xénobiotique, aux caractéristiques biologiques de l'organisme et aux propriétés physiologiques des tissus.

4.2.1. Facteurs influençant la distribution :

a. Propriétés physicochimiques du xénobiotique :

- **Lipophilie** : Les xénobiotiques lipophiles traversent facilement les membranes cellulaires et tendent à s'accumuler dans les tissus riches en graisses (tissu adipeux, système nerveux central).

- **Ionisation** : Les substances non ionisées diffusent mieux à travers les membranes lipidiques, tandis que les substances ionisées sont plus susceptibles de rester dans le plasma.

- **Poids moléculaire** : Les molécules de petite taille se diffusent plus facilement dans les tissus.

b. Débit sanguin des tissus :

Les organes bien vascularisés, tels que le foie, les reins et le cerveau, reçoivent les xénobiotiques plus rapidement que les tissus moins vascularisés.

c. Barrières biologiques :

Il s'agit principalement de la barrière hémato-encéphalique et hémato-placentaire.

- **Barrière hémato-encéphalique** : La distribution des xénobiotiques dans le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique dépend de leur liposolubilité. Cette barrière protège le cerveau en limitant l'entrée des

xénobiotiques, à moins qu'ils soient très lipophiles ou qu'ils utilisent des transporteurs spécifiques.

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.
 - **Barrière placentaire** : Elle régule le passage des xénobiotiques entre la mère et le fœtus, mais certaines substances toxiques peuvent la traverser.

c. La liaison aux protéines plasmatiques :

Les xénobiotiques se lient souvent aux protéines plasmatiques, comme l'albumine. 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. Seule la fraction libre (non liée) est biologiquement active et peut diffuser dans les tissus. Une liaison covalente entre le xénobiotique et les protéines plasmatiques limite la distribution et prolonge la durée de vie de la substance dans le plasma.

d. L'affinité des xénobiotiques pour les protéines tissulaires :

Certains xénobiotiques se fixent préférentiellement dans certains organes et montrent une affinité particulière pour des tissus spécifiques.

Exemple : les métaux lourds comme le plomb s'accumulent dans les os, tandis que les insecticides organochlorés se concentrent dans le tissu adipeux.

Phénomènes importants dans la distribution :

- Réservoirs tissulaires : Les tissus peuvent agir comme des réservoirs, stockant temporairement les xénobiotiques et les libérant lentement dans

la circulation (exemple : stockage des toxines lipophiles dans le tissu adipeux).

- Redistribution : Les xénobiotiques lipophiles administrés par voie intraveineuse, comme les anesthésiques, sont d'abord distribués aux organes bien perfusés (cerveau) avant d'être redistribués vers des tissus périphériques moins vascularisés.
- Effets toxiques localisés : Certains xénobiotiques atteignent des concentrations élevées dans des tissus spécifiques, ce qui peut entraîner des effets toxiques localisés (exemple : toxicité rénale des aminosides).

Conséquences de la distribution :

1. **Biodisponibilité tissulaire** : La distribution influence la concentration effective du xénobiotique au site d'action, affectant ainsi son efficacité ou sa toxicité.
2. **Accumulation** : Une distribution prolongée peut entraîner l'accumulation de xénobiotiques dans certains tissus, augmentant les risques de toxicité chronique.
3. **Élimination** : La distribution vers des tissus peu perfusés ou fortement liés peut ralentir l'élimination globale du xénobiotique, prolongeant sa demi-vie dans l'organisme.

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).

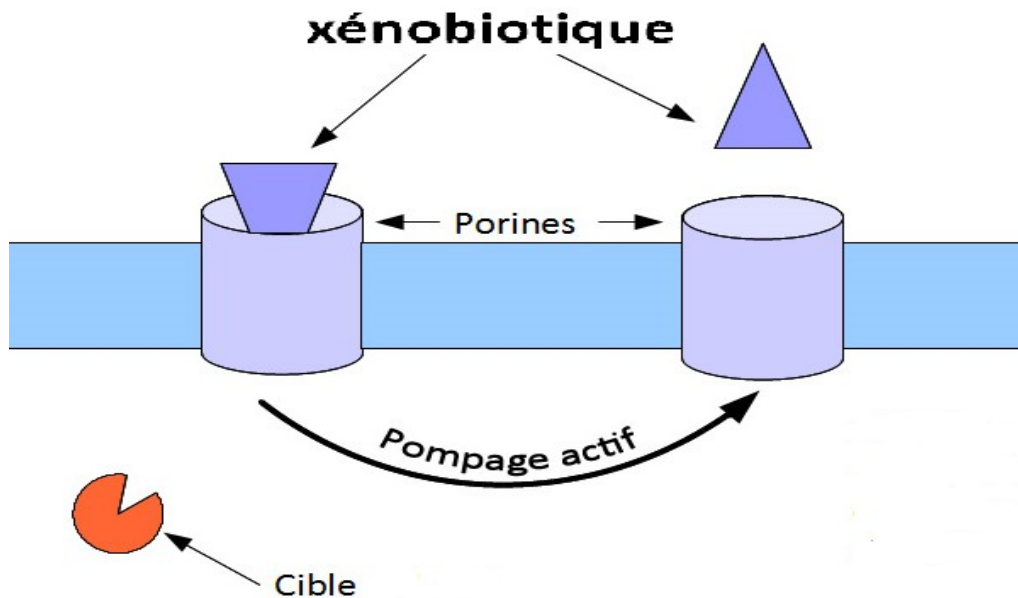


Figure N°9 : Les pompes à efflux

4.3.2. Les EMX (enzymes du métabolisme des xénobiotiques)

Le **métabolisme des xénobiotiques** désigne l'ensemble des processus par lesquels un organisme transforme des composés étrangers (médicaments, polluants, toxines, etc.), afin de les rendre plus hydrosolubles, moins toxiques et plus facilement éliminables. Ce métabolisme se déroule principalement dans le foie et peut être divisé en deux grandes phases : **phase I** et **phase II** et une dernière phase d'élimination.

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).

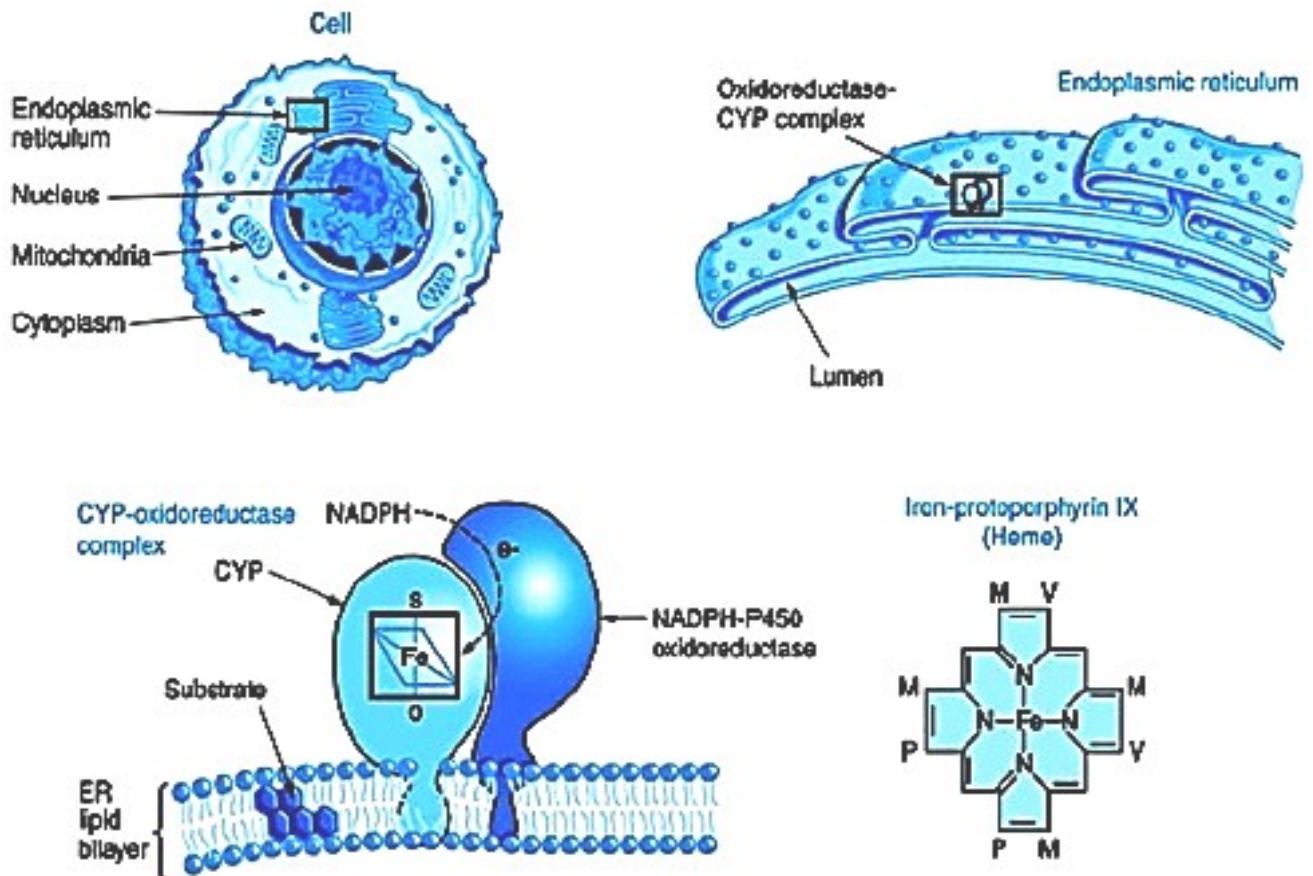


Figure N°10 : Localisation des cytochromes P450

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).

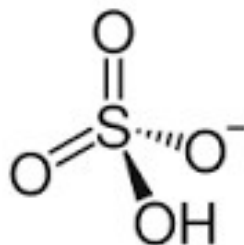


Figure N°11 : Groupement sulfate

- **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-glucuronyltransférerase avec le UDPGA (acide uridine-5'-diphospho- α -D-glucuronique) comme coenzyme. Cette enzyme est localisée dans le réticulum endoplasmique.

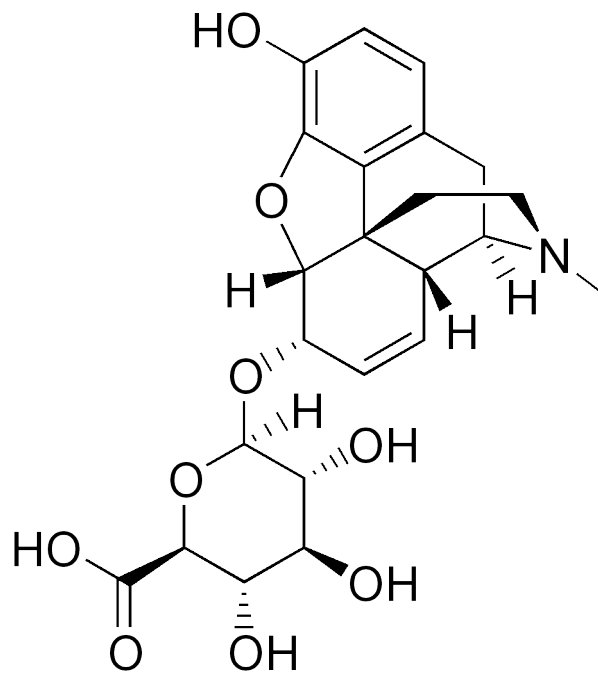


Figure N°12 : Le glucuronide

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.

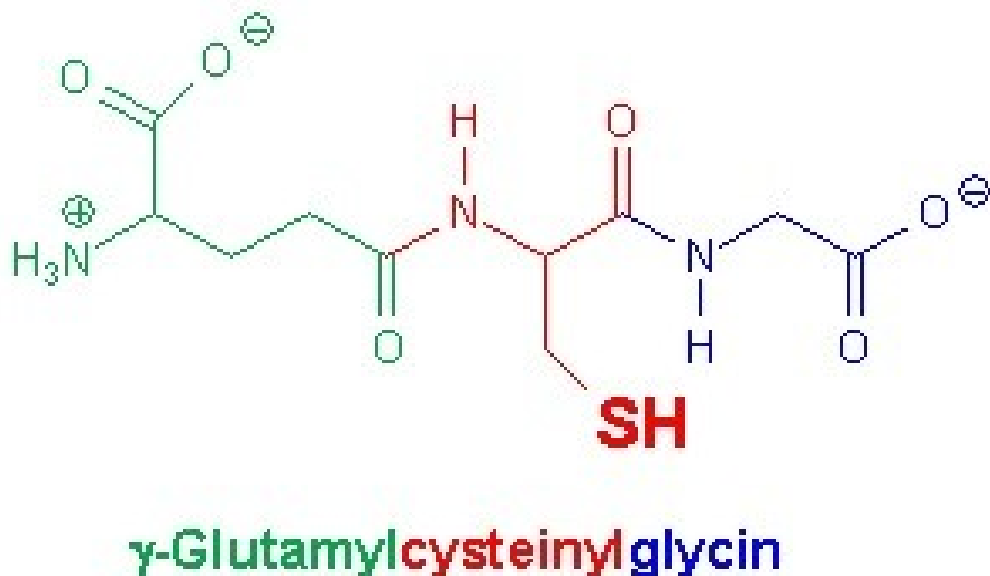


Figure N°13 : Le glutathion

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).

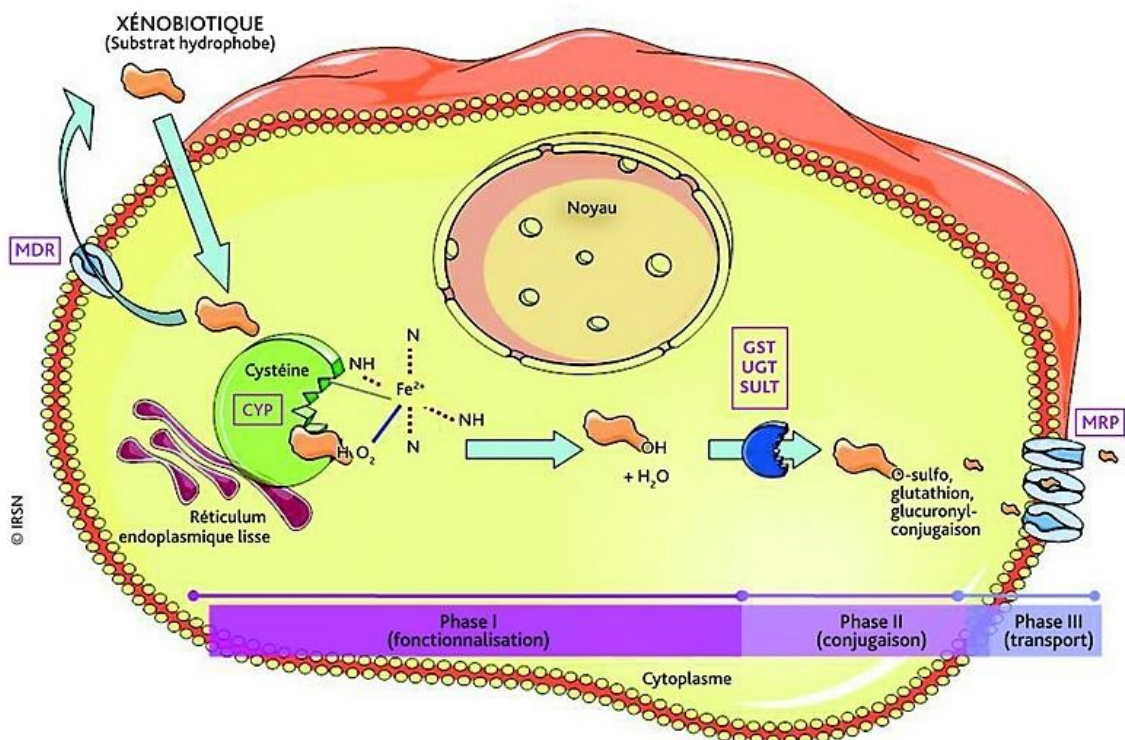


Figure N°14 : Étapes de la biotransformation d'un xénobiotique au niveau cellulaire

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 filtration tubulaire (figure N°15).

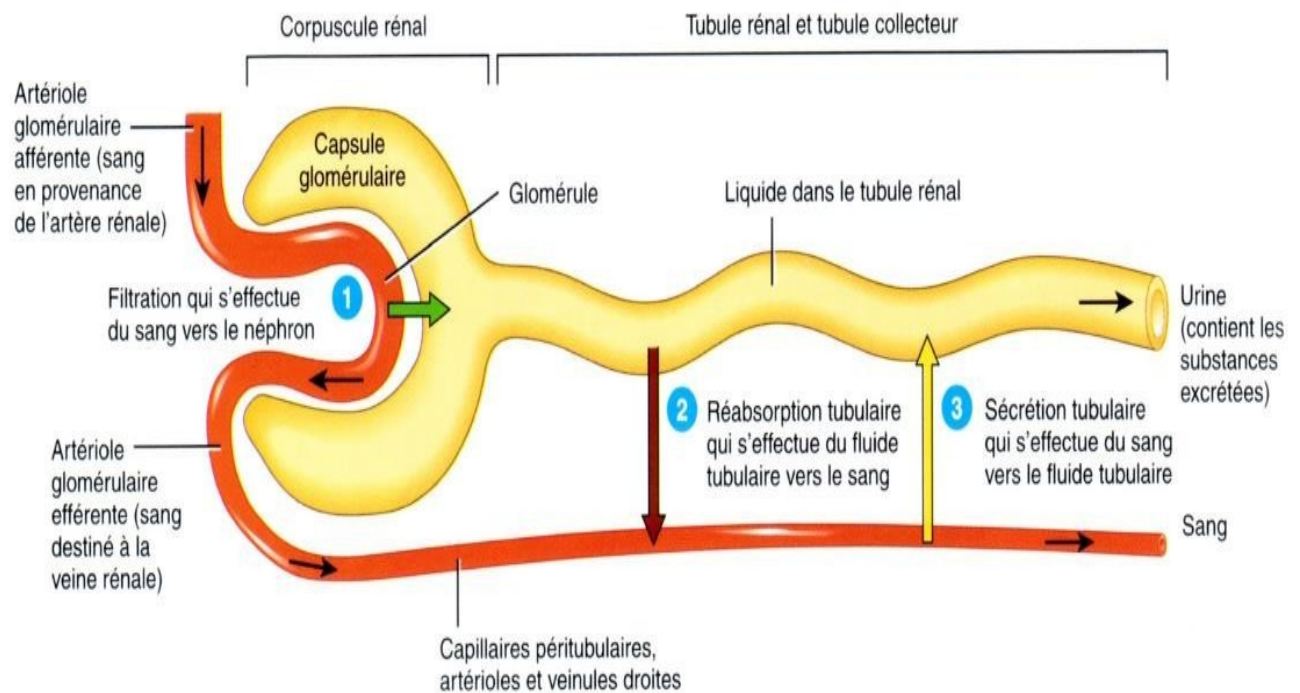


Figure N°15 : L'excrétion par voie rénale

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 péritubulaires 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). L'élimination des xénobiotiques par l'air exhalé, un processus également connu sous le nom de désorption pulmonaire. Ce mécanisme concerne principalement les composés qui possèdent une haute pression de vapeur et une faible solubilité dans le sang, favorisant leur passage des capillaires pulmonaires vers les alvéoles, puis leur expulsion dans l'air expiré.

Lorsque des xénobiotiques volatils sont absorbés par l'organisme, ils peuvent :

- Être transportés via la circulation sanguine jusqu'aux poumons.
- Se diffuser à travers les membranes alvéolo-capillaires en fonction de leur gradient de concentration entre le sang et l'air alvéolaire.
- Être excrétés dans l'air expiré grâce au processus de ventilation pulmonaire.

Ce mécanisme repose sur des principes de diffusion passive, favorisés par les propriétés physico-chimiques des substances (lipophilie, taille moléculaire, coefficient de partage sang/air).

Les principales substances éliminées par cette voie incluent :

- Les solvants organiques volatils : éthanol, méthanol, acétone, benzène.
- Les gaz anesthésiques : halothane, isoflurane.
- Certains métabolites volatils produits lors de la dégradation des xénobiotiques (ex. acétone provenant de l'oxydation des acides gras).

L'efficacité de la désorption pulmonaire dépend de plusieurs facteurs :

- **Propriétés du xénobiotique** : pression de vapeur, coefficient de partage sang/air.
- **Débit sanguin pulmonaire** : un débit élevé favorise la diffusion du xénobiotique.

- **Ventilation pulmonaire** : une respiration rapide ou profonde augmente le taux d'élimination.
- **Gradient de concentration** : la différence entre la concentration du xénobiotique dans le sang et dans l'air alvéolaire.

c. Autres voies d'élimination

En plus des voies principales d'élimination des xénobiotiques (urinaire, biliaire, pulmonaire), l'organisme se dispose également des voies dites **mineures**, comme la voie salivaire, la sueur et le lait maternel. Bien qu'elles représentent une faible part de l'élimination globale, ces voies revêtent une importance particulière dans des contextes spécifiques, tels que la toxicologie, la médecine légale et l'analyse des expositions environnementales.

➤ **Élimination par la salive**

La salive constitue une voie mineure d'excrétion pour certains xénobiotiques ou leurs métabolites. Les molécules hydrosolubles, liposolubles ou ionisables peuvent passer dans la salive en fonction de leur concentration plasmatique et de leurs propriétés physico-chimiques.

Exemples :

- Des médicaments comme la théophylline ou la phénytoïne peuvent être détectés dans la salive.
- Les substances volatiles, comme l'éthanol, sont également éliminées en petites quantités par la voie salivaire.

➤ **Élimination par la sueur**

Les glandes sudoripares, constitue une autre voie mineure d'élimination des xénobiotiques, en particulier ceux qui sont hydrosolubles, avec la sueur produite.

Les xénobiotiques présents dans le plasma sanguin peuvent être sécrétés dans la sueur par diffusion passive. Ce processus est influencé par la solubilité des

composés dans l'eau, le flux sanguin vers les glandes sudoripares et la quantité de sueur produite.

Exemples :

- Certains métaux lourds à savoir le mercure, l'arsenic et le plomb peuvent être excrétés par la sueur.
- Élimination par le lait maternel

Chez les femmes allaitantes, le lait représente une voie importante d'excrétion pour certains xénobiotiques. Cette voie d'élimination peut favoriser l'excrétion chez la mère et exposer le nourrisson à des molécules potentiellement toxiques. Une exposition prolongée à des xénobiotiques présents dans le lait maternel peut entraîner des effets toxiques chez les enfants à jeune âge, notamment des troubles neurologiques ou métaboliques. En effet, certaines substances, comme les antibiotiques, peuvent altérer le microbiote intestinal du nourrisson.

Exemples :

- Les médicaments lipophiles comme les benzodiazépines, les antidépresseurs et les opioïdes.
- Les substances toxiques environnementales, comme les pesticides, les PCB (polychlorobiphényles) et les métaux lourds.
- L'alcool (éthanol) et la nicotine peuvent également être transférés dans le lait.

Bien que quantitativement modestes, les voies mineures d'élimination jouent un rôle essentiel dans des contextes spécifiques. L'élimination via la salive et la sueur constitue des outils diagnostiques précieux pour évaluer l'exposition aux xénobiotiques, tandis que l'excrétion par le lait maternel suscite des préoccupations particulières concernant la santé des nourrissons. Ces mécanismes mettent en lumière l'importance d'une meilleure compréhension de

la cinétique des xénobiotiques afin de prévenir les risques liés aux expositions environnementales ou médicamenteuses.

Chapitre 2 : Organes cibles des toxiques

Lorsque l'organisme absorbe un xénobiotique, c'est-à-dire une substance étrangère qui ne lui est pas naturellement destinée, diverses réponses biologiques peuvent survenir. Ces effets peuvent être classés en deux grandes catégories : **bénéfiques** ou **néfastes**, en fonction de la nature du xénobiotique, de sa concentration, de la durée d'exposition, et des mécanismes biologiques qu'il active.

1. Effets bénéfiques : le rôle des xénobiotiques en tant que médicaments

Dans le cadre thérapeutique, certains xénobiotiques sont utilisés comme médicaments. Leur absorption déclenche des effets pharmacologiques souhaités, comme le traitement d'une maladie ou la modulation d'une fonction biologique. Cependant, ces substances doivent être administrées avec précaution, car au-delà d'une certaine dose, elles peuvent devenir toxiques. Les effets bénéfiques dépendent généralement :

- **De la dose administrée** : Une concentration précise est nécessaire pour atteindre l'effet thérapeutique sans provoquer de toxicité.
- **De la sélectivité d'action** : Les médicaments sont souvent conçus pour cibler des récepteurs ou des enzymes spécifiques afin d'obtenir une réponse biologique précise.

Exemple :

- Les antibiotiques éliminent les infections bactériennes.
- Les antidouleurs, comme le paracétamol, soulagent la douleur.

2. Effets néfastes : la toxicité des xénobiotiques

À l'inverse, l'absorption de xénobiotiques peut entraîner des effets toxiques. Ces derniers surviennent généralement lorsque la dose dépasse la capacité de l'organisme à métaboliser ou éliminer la substance, entraînant une accumulation dangereuse.

La relation entre la dose et la toxicité est un principe central en toxicologie, souvent résumée par la maxime de Paracelse : "La dose fait le poison." Cela signifie qu'une même substance peut être inoffensive ou même bénéfique à faible dose, mais devenir toxique à des doses plus élevées.

Les effets sont généralement limités ou inexistant, à faible dose, car les mécanismes de détoxification suffisent à éliminer la substance.

À des doses modérées, les effets biologiques subtils peuvent apparaître, notamment des perturbations cellulaires temporaires. Tandis qu'à des doses élevées, les systèmes de détoxification sont débordés, conduisant à des effets toxiques comme des lésions cellulaires, des perturbations métaboliques ou des dommages aux organes.

2.1. Exemples de toxicité liée à la dose

- **Le paracétamol** : À dose thérapeutique, il est sûr et efficace, mais à forte dose, il provoque une toxicité hépatique sévère en raison de l'accumulation de métabolites réactifs.
- **L'éthanol** : Consommé en petites quantités, il peut avoir des effets relaxants, mais une ingestion excessive entraîne des effets neurotoxiques et hépatiques.
- **Les pesticides** : Une exposition à faibles doses peut être tolérée par l'organisme, mais des doses élevées provoquent des effets neurotoxiques graves.

2.2. La toxicité tissulaire

Ainsi, lorsque l'organisme absorbe un xénobiotique, les effets biologiques dépendent fortement de la dose et du contexte d'exposition. La mauvaise gestion de certains xénobiotiques peut rapidement basculer vers des effets toxiques (Tableau N°2). Cela souligne l'importance d'une régulation stricte et d'une compréhension approfondie de la relation dose-réponse pour protéger la santé humaine.

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.

2.3. Cytotoxicité

C'est la propriété qu'a un agent toxique chimique ou biologique d'altérer les cellules jusqu'à leurs destructions. Autrement dit, c'est la capacité d'une substance à induire des dommages cellulaires, pouvant entraîner une altération de la structure et des fonctions cellulaires, voire la mort des cellules. C'est une stratégie majeure utilisée par le système immunitaire pour combattre les

agressions externes et les dysfonctionnements de l'organisme. Ces effets cytotoxiques varient en fonction de la nature chimique du xénobiotique, de sa dose, et de la capacité de l'organisme à le métaboliser et à l'éliminer.

2.3.1. Mécanismes de la cytotoxicité des xénobiotiques

Les xénobiotiques peuvent provoquer une cytotoxicité par différents mécanismes :

- **Les dommages causés aux membranes cellulaires :**
Certains xénobiotiques perturbent l'intégrité de la structure des membranes cellulaires, entraînant une fuite des composants intracellulaires, une perméabilité non sélective et une perte de la viabilité cellulaire (Les solvants organiques, les détergents, ...).
- **Le stress oxydant :**
Les xénobiotiques peuvent induire la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), provoquant un stress oxydant qui endommage l'ADN, les protéines et les lipides cellulaires. Les molécules toxiques, par leur nature chimique ou leur métabolisme, peuvent être à l'origine des dommages cellulaires significatifs. Ce mécanisme est central dans la toxicité de nombreux xénobiotiques, incluant des polluants, des médicaments, les métaux lourds comme le plomb et les produits chimiques industriels comme les pesticides organophosphorés.
- **Le dysfonctionnement mitochondrial :**
Les mitochondries constituent des cibles privilégiées des xénobiotiques. Ces substances peuvent perturber la production d'ATP ou déclencher l'ouverture des pores de transition mitochondriale, conduisant ainsi à des mécanismes de mort cellulaire tels que l'apoptose ou la nécrose. Ce désordre est rencontré souvent avec certains antibiotiques comme les aminoglycosides.
- **Interaction avec l'ADN :**
Les xénobiotiques génotoxiques sont des substances capables d'interagir directement ou indirectement avec l'ADN, provoquant des altérations

structurelles ou fonctionnelles qui compromettent l'intégrité du matériel génétique. Ces interactions peuvent avoir des conséquences graves, allant des mutations génétiques à l'apparition de cancers. C'est le cas des agents alkylants utilisés en chimiothérapie.

- **Perturbation des signaux cellulaires :**

Les xénobiotiques peuvent altérer les fonctions cellulaires fondamentales en provoquant des perturbations des récepteurs membranaires ou intracellulaires ainsi que les voies de signalisation qu'ils contrôlent. Ces interactions peuvent avoir des répercussions majeures sur les fonctions vitales des cellules à savoir la prolifération, la différenciation et la survie des cellules, avec des conséquences importantes en matière de santé. A titre d'exemple, le bisphénol A cause des perturbations endocriniennes.

2.3.2. Réponses cellulaires aux xénobiotiques

Suite à l'exposition aux xénobiotiques, les cellules adoptent plusieurs réponses selon le niveau de stress et l'ampleur des dommages, soit :

- **Une réparation :**

Les cellules activent des mécanismes de réparation de l'ADN, des protéines ou des membranes pour minimiser les dommages cellulaires.

- **Une adaptation :**

Les cellules augmentent la production d'antioxydants ou activent des pompes d'efflux pour réduire l'impact négatif des xénobiotiques.

- **La mort cellulaire :**

Lorsque les dommages sont irréparables, les cellules subissent un certain nombre de processus. Il s'agit de l'apoptose, la nécrose et l'autophagie.

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.

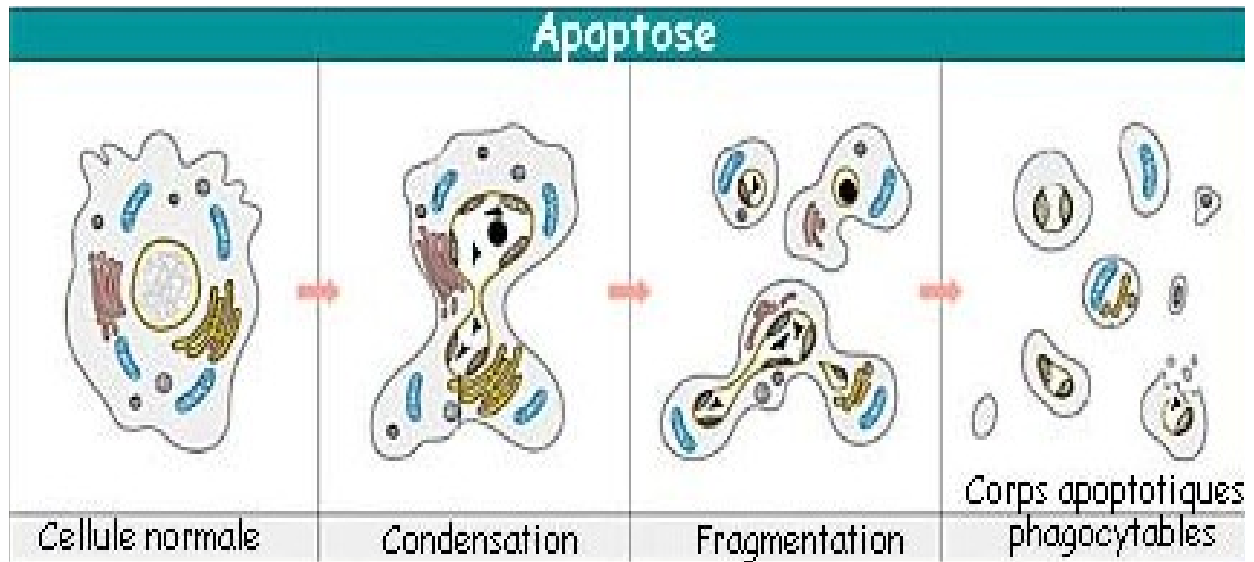


Figure N°16 : Les étapes de l'apoptose

La 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).

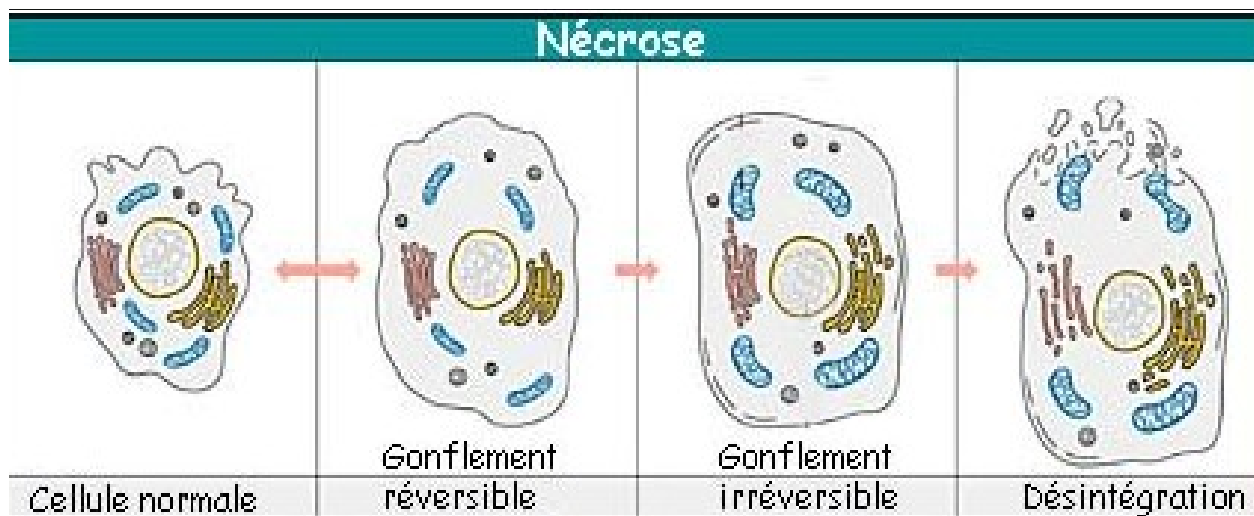


Figure N°17 : Les étapes de la nécrose

L'autophagie est un processus cellulaire essentiel qui permet de dégrader et de recycler les composants intracellulaires endommagés ou inutiles via les lysosomes. Ce mécanisme joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, en particulier face à des stress tels que l'exposition aux xénobiotiques. Ces derniers peuvent altérer ou induire l'autophagie, avec des effets variés sur la survie cellulaire.

Plusieurs rôles physiologiques sont attribués à l'autophagie, notamment :

➤ **La dégradation des composants intracellulaires**

L'autophagie cible les organites endommagés, comme les mitochondries (mitophagie), ou les protéines mal repliées pour les dégrader et les recycler. Cela prévient l'accumulation de déchets cellulaires et protège contre la toxicité.

➤ **Réponse au stress**

Lors de stress métabolique ou toxique, l'autophagie fournit une source d'énergie en dégradant les réserves intracellulaires. En cas d'exposition à des xénobiotiques, l'autophagie peut aider à éliminer les organites ou les structures cellulaires endommagées.

2.3.2. Facteurs influençant la cytotoxicité

La cytotoxicité des xénobiotiques dépend de plusieurs paramètres :

- **Dose et durée d'exposition :**

Une exposition aiguë à fortes doses provoque des dommages immédiats, tandis qu'une exposition chronique à faibles doses peut entraîner des effets cumulés.

- **Voie d'exposition :**

L'ingestion, l'inhalation ou l'absorption cutanée influencent la distribution et la concentration du xénobiotique dans l'organisme.

- **Nature chimique du xénobiotique :**

Sa liposolubilité, son potentiel à produire des métabolites réactifs et sa capacité à pénétrer les cellules déterminent son impact.

- **Facteurs individuels :**

L'âge, le sexe, le patrimoine génétique, et l'état de santé influencent la sensibilité aux effets cytotoxiques.

2.3.3. Conséquences de la cytotoxicité

La cytotoxicité peut se manifester par :

a. Action caustique (brutale au niveau des tissus)

L'action caustique des xénobiotiques désigne leur capacité à provoquer des lésions chimiques directes sur les tissus vivants, principalement au niveau des surfaces exposées comme la peau, les muqueuses ou le système digestif. Ces dommages résultent souvent de propriétés chimiques agressives des xénobiotiques, comme une acidité ou une alcalinité extrêmes, ou d'une interaction chimique directe avec les composants cellulaires. Cette action est due soit au **pH** ou au **pouvoir oxydant**.

Ex : des acides (comme l'acide chloridrique, sulfurique et nitrique), des bases (comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium et l'ammonium), des oxydants (eau de javel, peroxyde, ...)

b. Effet sur l'apport énergétique

Les xénobiotiques, en fonction de leur nature et de leur mécanisme d'action, peuvent perturber les processus bioénergétiques des cellules. Ces perturbations affectent directement ou indirectement la production et l'utilisation de l'énergie au sein des organismes vivants, ce qui peut avoir des conséquences sur la santé et les fonctions physiologiques

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 cytolyse cellulaire plus ou moins massive.

Par conséquent, un certain nombre de conséquences résultent, à savoir :

➤ **La perturbation des mitochondries**

Les mitochondries sont une cible majeure des xénobiotiques. Ces derniers peuvent interférer avec plusieurs aspects de la fonction mitochondriale en provoquant une inhibition de la chaîne respiratoire. Les xénobiotiques peuvent bloquer l'activité des complexes enzymatiques de la chaîne de transport des électrons. Cela réduit la production d'ATP via la phosphorylation oxydative. C'est le cas de certains pesticides. En effet, une induction du stress oxydant peut être causée suite à l'exposition à certains xénobiotiques provoquent une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), ce qui entraîne des dommages aux composants mitochondriaux (lipides, protéines, ADN). Ce stress oxydant altère la capacité des mitochondries à produire de l'énergie efficacement. Par ailleurs, une ouverture des pores de transition mitochondriale peut s'installer à cause des xénobiotiques ce qui, entraînant une perte de potentiel de membrane mitochondrial. Cela compromet la synthèse d'ATP et peut conduire à une apoptose ou une nécrose.

➤ **L'altération du Métabolisme Énergétique**

Les xénobiotiques peuvent affecter les voies métaboliques clés impliquées dans la génération d'énergie notamment la glycolyse, le cycle de Krebs, la lipolyse et bêta-oxydation.

Certains xénobiotiques inhibent les enzymes de la glycolyse, empêchant ainsi la conversion efficace du glucose en énergie. C'est le cas des métaux lourds comme l'arsenic qui interfèrent avec la glycolyse en inhibant les enzymes clés, comme la pyruvate déshydrogénase. Les herbicides comme le 2,4-D peuvent altérer le fonctionnement du cycle de Krebs, e perturbant le cycle de l'acide

citrique et réduisant la production de coenzymes (NADH, FADH₂) nécessaires à la chaîne respiratoire.

En effet, certains médicaments ou solvants organiques inhibent les enzymes de la bêta-oxydation et affectent la dégradation des lipides en acides gras et leur oxydation en acétyl-CoA, ce qui diminue l'énergie disponible.

➤ La déplétion de l'ATP

La perturbation des mécanismes bioénergétiques conduit à une réduction des niveaux intracellulaires d'ATP, ce qui a des effets délétères sur la dysfonction cellulaire ou les cellules ne peuvent plus maintenir leur homéostasie ionique, conduire des signaux ou assurer la contraction musculaire et une activation de voies de mort cellulaire (la carence en ATP déclenche des mécanismes d'apoptose ou de nécrose).

➤ Impacts sur l'Organisme

Une baisse de la production énergétique peut se manifester par une fatigue chronique, une faiblesse musculaire ou des troubles métaboliques. Une atteinte des organes à haute demande énergétique comme le cerveau, le cœur et les muscles squelettiques, qui dépendent fortement de l'énergie, sont particulièrement vulnérables suite à l'exposition aux neurotoxines (xénobiotiques peuvent altérer les fonctions neuronales en réduisant l'apport énergétique au cerveau).

c. 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).

➤ **Mécanismes d'augmentation du calcium cytoplasmique**

L'élévation du calcium intracellulaire due aux xénobiotiques peut survenir par plusieurs mécanismes :

- **Une perturbation des canaux calciques membranaires**

Les xénobiotiques peuvent activer ou inhiber les canaux calciques situés sur la membrane plasmique, tels que les canaux calciques voltage-dépendants. Cela entraîne une entrée excessive de calcium depuis le milieu extracellulaire.

- **Une libération du calcium des réserves intracellulaires**

Les xénobiotiques peuvent induire la libération de calcium stocké dans le réticulum endoplasmique ou les mitochondries en ciblant des canaux spécifiques comme les récepteurs de l'inositol triphosphate (IP3R).

- **Une inhibition des mécanismes de régulation**

Les pompes calciques et les échangeurs $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, qui maintiennent les niveaux de calcium bas dans le cytoplasme, peuvent être inhibés par des xénobiotiques. Cela conduit à une accumulation de calcium dans le cytoplasme.

Une augmentation prolongée ou excessive de la concentration de calcium intracellulaire peut entraîner plusieurs effets néfastes :

➤ **Activation d'enzymes dépendantes du calcium**

Les xénobiotiques favorisent l'activation d'enzymes comme les protéases, les phospholipases et les endonucléases. Cela peut :

- Dégrader les protéines structurales et fonctionnelles.
- Endommager les membranes cellulaires via la dégradation des lipides.

- Induire des cassures dans l'ADN.

➤ Induction du stress oxydant

Un excès de calcium dans les mitochondries stimule la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), contribuant à un stress oxydant qui amplifie les dommages cellulaires.

➤ Dysfonction mitochondriale

Une surcharge calcique mitochondriale peut provoquer l'ouverture des pores de transition mitochondriale, entraînant une perte de potentiel membranaire, une diminution de la production d'ATP, et l'initiation de l'apoptose ou de la nécrose.

➤ Mort cellulaire

L'excès de calcium peut activer des voies apoptotiques par l'activation de caspases, ou des voies nécrotiques par des dommages irréversibles aux membranes et aux organites cellulaires.

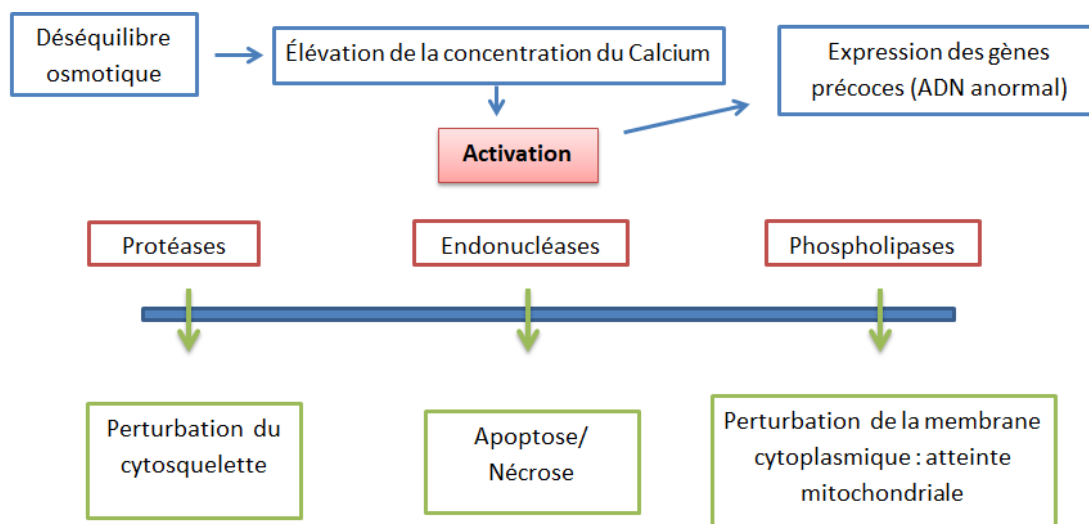


Figure N° 18 : Conséquences de l'élévation du calcium cytoplasmique

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.

Les tests en toxicologie permettent d'identifier et de quantifier les effets des xéoiotiques, de comprendre leurs mécanismes d'action et d'établir des seuils de sécurité pour les expositions humaines et environnementales.

Les tests toxicologiques s'occupent de :

- **Evaluer la toxicité** : c'est de déterminer les effets aigus, subchroniques et chroniques des substances.
- **Identifier les mécanismes d'action** : Comprendre comment une substance provoque des effets toxiques.
- **Établir des doses de sécurité** : Fixer des seuils comme la dose journalière admissible (DJA) ou la concentration maximale tolérée (CMT).
- **Prédire les risques** : Anticiper les effets sur les populations humaines, animales et l'environnement.

1. Tests *in vitro*

Les tests *in vitro*, réalisés en dehors d'un organisme vivant, constituent une méthode essentielle pour analyser la toxicité des substances chimiques, notamment des xénobiotiques. Menés sur des systèmes cellulaires, tissulaires ou des modèles biologiques simplifiés, ils offrent une approche ciblée pour explorer des mécanismes spécifiques tout en limitant le recours aux animaux, en accord avec les principes éthiques des 3R (Réduction, Raffinement, Remplacement).

1.1. Test d'irritabilité

C'est une méthode utilisée en toxicologie pour évaluer le potentiel irritant d'un xénobiotique sur les tissus biologiques. Ces tests permettent de déterminer si une substance provoque des signes d'irritation (une inflammation, une rougeur ou des lésions) lorsqu'elle entre en contact avec la peau, les yeux, ou d'autres surfaces sensibles.

L'objectifs de ce test est de :

- Identifier les substances susceptibles de provoquer des réactions locales immédiates ou à court terme.
- Évaluer le degré d'irritation cutanée, oculaire ou des muqueuses.
- Fournir des données pour la classification réglementaire et l'étiquetage des produits chimiques.
- Garantir la sécurité des utilisateurs lors de l'exposition à des produits pharmaceutiques, cosmétiques, ou industriels.

1.2. Types de Tests d'Irritabilité

1.2.1. Irritation Cutanée

Elle consiste à mesurer les réactions locales de la peau après application d'une substance. Il s'agit de application d'une dose contrôlée de la substance sur un modèle cutané (ex vivo ou in vitro). E suite, l'observation de signes comme la rougeur, l'enflure ou la desquamation est recommandée.

1.2.2. Irritation Oculaire

Il s'occupe de l'évaluation du potentiel irritant d'une substance sur les yeux.

La méthodologie de ce test nécessite l'utilisation d'un modèle *in vitro* tel que la cornée reconstruite humaine ou de la cornée bovine (Test d'opacité et de perméabilité).

Durant l'expérience, une observation des effets sur l'épithélium cornéen et les niveaux d'opacification ou de perméabilité, est effectuée.

1.2.3. Irritation des muqueuses

L'irritation des muqueuses est un aspect clé des tests d'irritabilité, visant à évaluer le potentiel irritant d'une substance chimique sur des surfaces sensibles telles que les muqueuses buccales ou respiratoires.

La méthodologie repose sur l'utilisation de lignées cellulaires spécifiques conçues pour simuler l'exposition des muqueuses à xénobiotique. Ces modèles permettent de détecter les réponses inflammatoires ou d'identifier d'éventuels dommages tissulaires causés par la substance testée. Ces tests offrent une évaluation précise et contrôlée des effets irritants, contribuant ainsi à la sécurité des produits chimiques et des environnements d'exposition.

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

OCDE : *Organisation de coopération et de développement économiques*

C'est le test de corrosion cutanée, basé sur les lignes directrices de l'OCDE n°431, est une méthode *in vitro* destinée à évaluer le potentiel corrosif d'un xénobiotique. Il repose sur l'utilisation de modèles de la peau humaine, reproduisant les propriétés biologiques et fonctionnelles de l'épiderme humain. Cette méthode est largement utilisée pour remplacer les tests sur animaux, conformément aux principes éthiques. L'objectif du Test est de déterminer si une substance provoque des lésions irréversibles de la peau, caractérisées par une destruction des tissus cutanés. Ces résultats permettent de classer les substances selon leur potentiel corrosif, ce qui est essentiel pour leur étiquetage, leur réglementation et leur manipulation sécurisée (figure N° 19 et 20).

a. Méthodologie

- **La préparation des modèles**

Les modèles de peau humaine reconstruits (comme EpiDerm™ ou SkinEthic™) sont cultivés pour simuler l'épiderme humain, comprenant une couche cornée, des kératinocytes vivants et une structure multicouche.

- **L'application de la substance**

Une quantité contrôlée de la substance chimique est appliquée sur la surface du modèle de peau. La durée d'exposition est définie en fonction des caractéristiques de la substance (généralement 3 minutes ou 60 minutes). Une solution de contrôle positif et négatif est utilisée pour valider les résultats.

a. Protocole expérimental

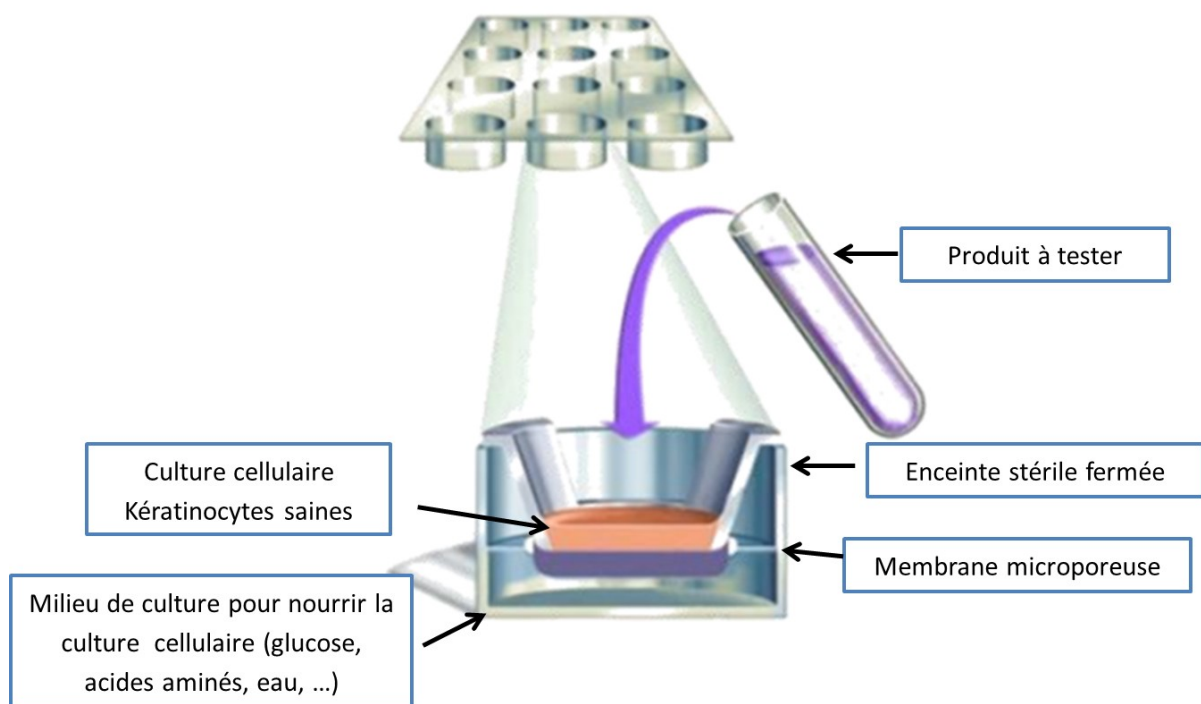


Figure N° 19 : Test de corrosion cutanée

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.

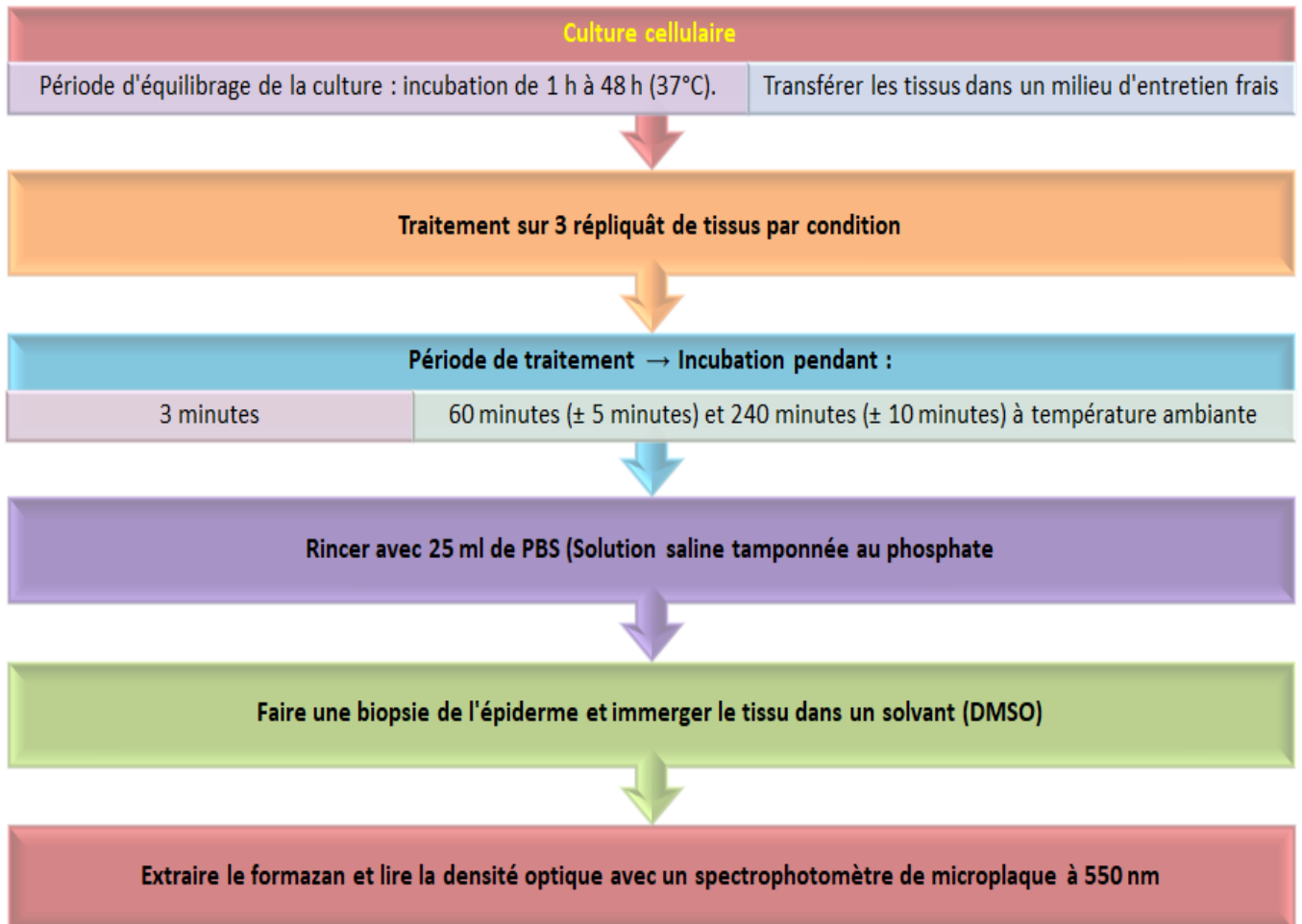


Figure N° 20 : Les différentes étapes du test de corrosion cutanée

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

Modèle de prédiction

L'expérience est réalisée en 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 cellulaire est évaluée à l'aide du test MTT, une méthode couramment utilisée pour mesurer l'activité métabolique des cellules vivantes. Le MTT, ou bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium, est un sel de tétrazolium qui agit comme un indicateur de viabilité. Dans les cellules actives et métaboliquement fonctionnelles, l'enzyme mitochondriale succinate déshydrogénase réduit le MTT en formazan, un composé insoluble. Cette réaction enzymatique se produit exclusivement dans les cellules vivantes, car les cellules mortes ou inactives ne possèdent pas l'activité enzymatique requise pour effectuer cette réduction.

La formation de formazan se manifeste sous forme de cristaux précipités de couleur pourpre au sein des cellules. Ces cristaux sont ensuite dissous à l'aide d'un solvant approprié pour permettre une mesure quantitative. La densité optique de la solution obtenue est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre, généralement à une longueur d'onde de 550 nm. L'intensité de la couleur mesurée est proportionnelle à la quantité de formazan produit, et donc au nombre de cellules vivantes dans l'échantillon.

Cette méthode est largement utilisée pour évaluer les effets toxiques des substances sur les cellules, notamment dans les tests in vitro de toxicité et d'irritabilité, car elle fournit une mesure précise et fiable de l'intégrité métabolique cellulaire (figure N°21).

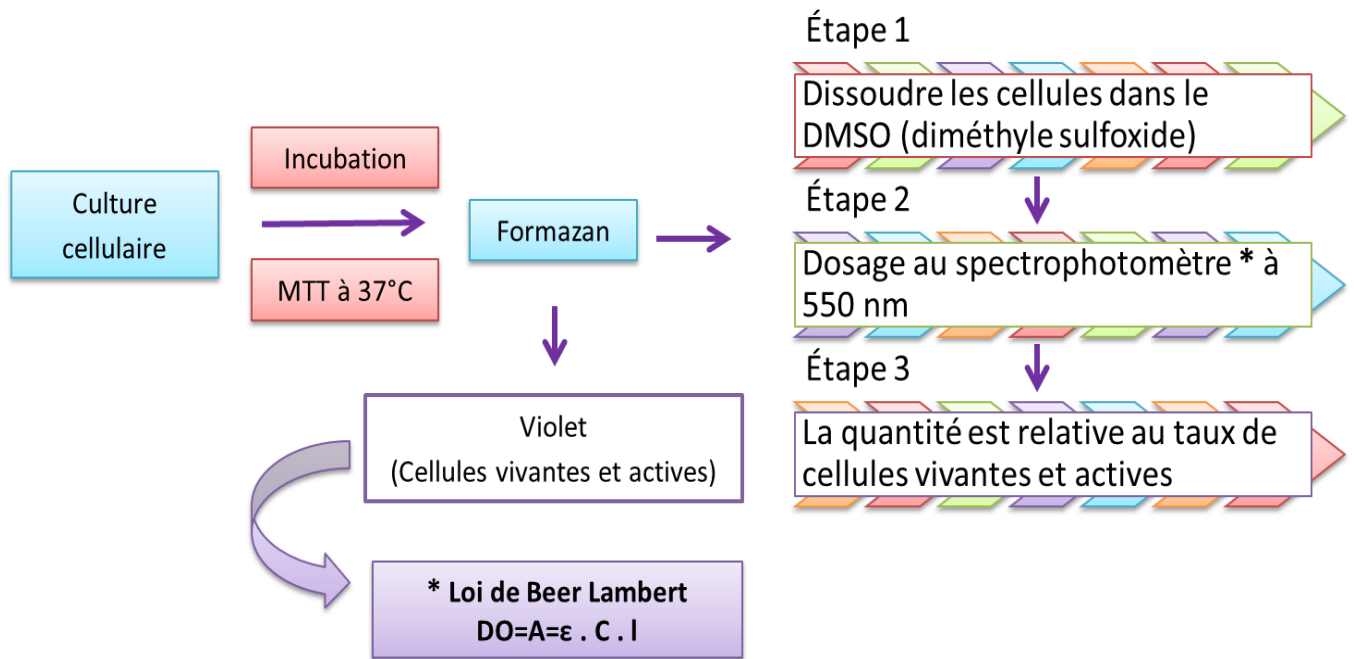


Figure N° 21 : Test de viabilité cellulaire par le MTT

Après le temps d'exposition, la viabilité cellulaire est évaluée à l'aide d'un test basé sur la réduction du MTT (un marqueur métabolique). Une viabilité cellulaire inférieure à un certain seuil (généralement 50 %) indique un effet corrosif.

Les résultats permettent de classer la substance en deux catégories :

- **Non corrosif** : Viabilité cellulaire ≥ 50 %.

Corrosif : Viabilité cellulaire < 50 %, avec possibilité de sous-catégorisation (figure N°22).

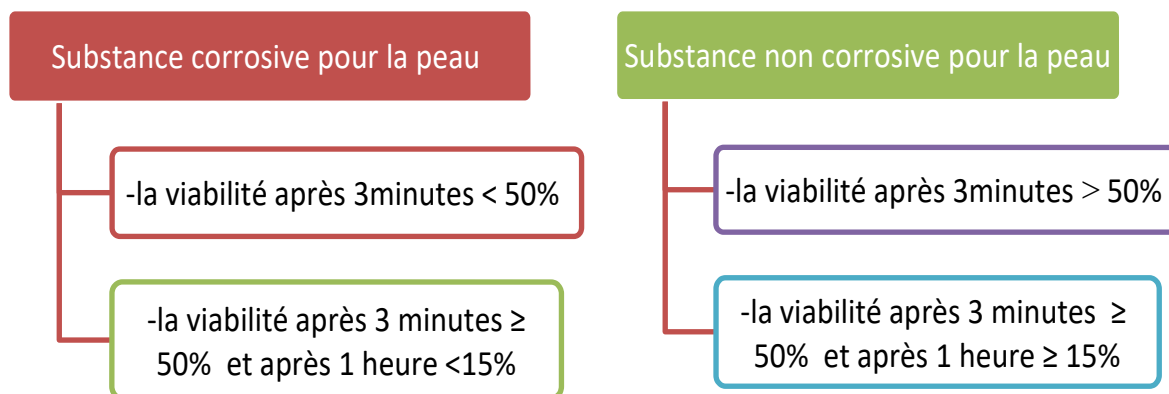


Figure N° 22 : Expression des résultats de la viabilité cellulaire

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. L'essai de photo-cytotoxicité OCDE n°432 est une méthode essentielle pour évaluer les risques associés à l'exposition à la lumière des substances chimiques. Il contribue à garantir la sécurité des produits en identifiant les dangers potentiels liés à leur utilisation en présence de lumière.

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.

L'essai de photo-cytotoxicité, basé sur les lignes directrices de l'OCDE n°432, est une méthode *in vitro* destinée à évaluer la toxicité potentielle d'une substance chimique en présence de la lumière. Cet essai est particulièrement utile pour identifier les composés susceptibles de provoquer des réactions phototoxiques,

notamment dans des contextes où la peau ou les yeux sont exposés à la lumière solaire après un contact avec la substance testée.

L'objectif principal est de déterminer si une substance non toxique dans l'obscurité peut devenir toxique lorsqu'elle est exposée à la lumière visible ou aux UV. Cela permet de prévenir les effets indésirables liés à l'utilisation de produits tels que des cosmétiques, des médicaments ou des produits chimiques industriels exposés à la lumière.

a. Méthodologie

• Préparation des cultures cellulaires

- les fibroblastes humains sont utilisés comme des lignées cellulaires spécifiques. Ces cellules sont cultivées en monocouche dans des plaques appropriées.
- Deux groupes de cellules sont préparés : un groupe exposé à la lumière et un groupe maintenu dans l'obscurité.

• Application de la substance

- La substance chimique est diluée à différentes concentrations et appliquée sur les cellules.
- Les cellules sont ensuite incubées pour permettre l'absorption de la substance.

• Exposition à la lumière

- Les cellules du groupe exposé sont soumises à une irradiation standardisée avec de la lumière visible ou des UV (longueur d'onde définie).
- Les cellules du groupe témoin restent dans l'obscurité pour contrôler les effets toxiques indépendants de la lumière.

• Évaluation de la viabilité cellulaire

- Après l'exposition, la viabilité des cellules est mesurée à l'aide du test MTT.
- La réduction de la viabilité dans le groupe exposé à la lumière, comparée au groupe témoin, indique un effet phototoxique.

b. Analyse et Interprétation des Résultats

- **Photo-cytotoxique** : Une substance est considérée comme phototoxique si la viabilité cellulaire diminue significativement dans le groupe exposé à la lumière par rapport au groupe témoin dans l'obscurité.
- **Non photo-cytotoxique** : Aucune différence significative de viabilité entre les deux groupes.

c. Expérimentation

Le rouge neutre est un colorant vital utilisé pour mesurer l'intégrité de la membrane cellulaire. Contrairement à des colorants comme le MTT, qui mesurent l'activité métabolique des cellules, le rouge neutre est absorbé par les cellules vivantes et se lie aux protéines intracellulaires, ce qui permet d'observer la viabilité cellulaire en fonction de l'intensité de la coloration.

Voici comment le test se déroule avec l'utilisation du rouge neutre :

- **Application de la Substance** : Comme dans la procédure standard, la substance testée est appliquée sur des cultures cellulaires de fibroblastes (par exemple, des cellules Balb/c 3T3), à des concentrations variées.
- **Exposition à la Lumière** : Les cellules sont ensuite divisées en deux groupes : un groupe exposé à une source de lumière (généralement UV ou visible) et un groupe témoin maintenu dans l'obscurité.
- **Ajout de Rouge Neutre** : Après l'exposition à la lumière, du rouge neutre est ajouté aux cultures cellulaires. Ce colorant se lie aux cellules vivantes et donne une coloration plus intense en fonction de la viabilité des cellules.
- **Mesure de la Viabilité Cellulaire** : La viabilité des cellules est déterminée en observant la couleur dans les cellules. Une concentration élevée de

rouge neutre indique un grand nombre de cellules vivantes. En revanche, si les cellules sont endommagées ou mortes à cause de la phototoxicité, elles ne prendront pas de couleur ou la coloration sera très faible.

- Teste positif (Figure N° 23)

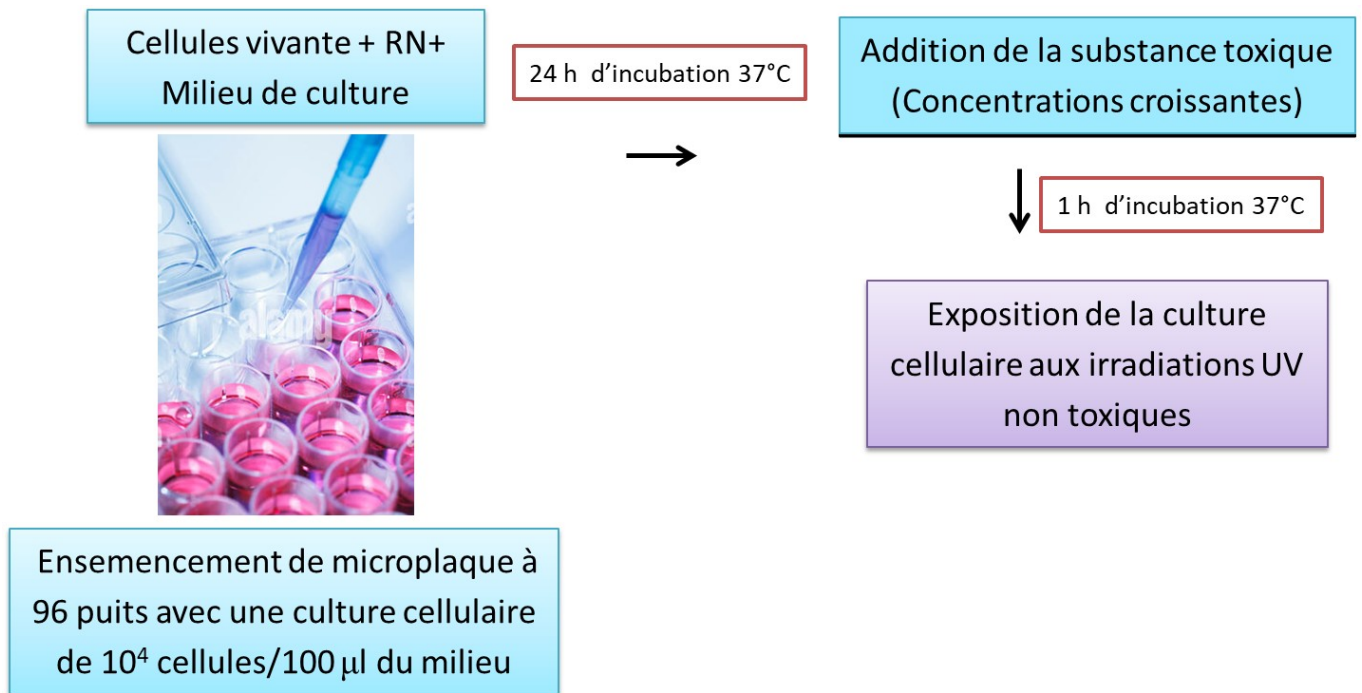


Figure N° 23 : Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test positif)

- Teste témoin (Figure N° 24)

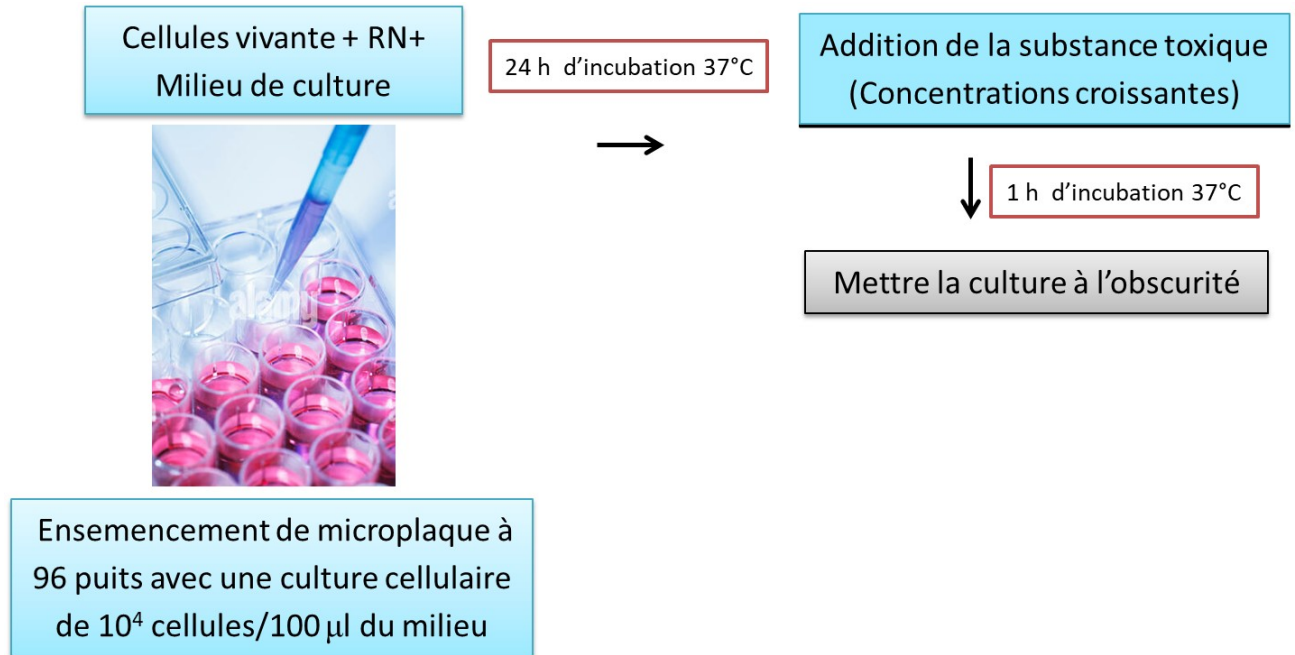


Figure N°24 : Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test témoin)

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 :

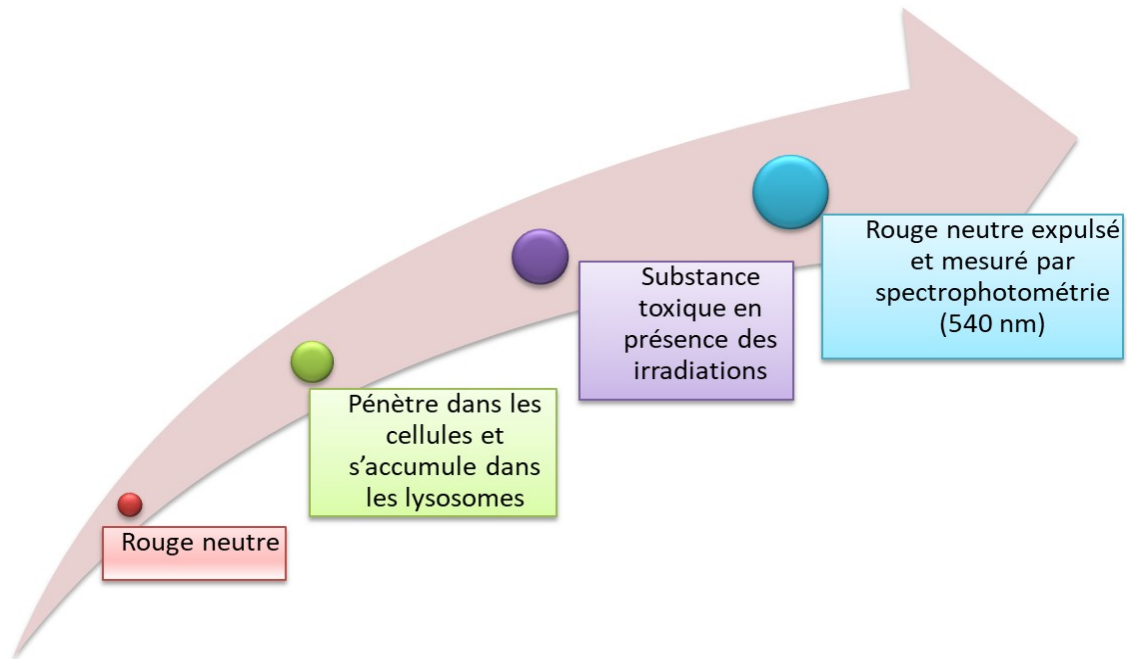


Figure N°25 : Résultats d'Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test positif)

Cas n° 2 :

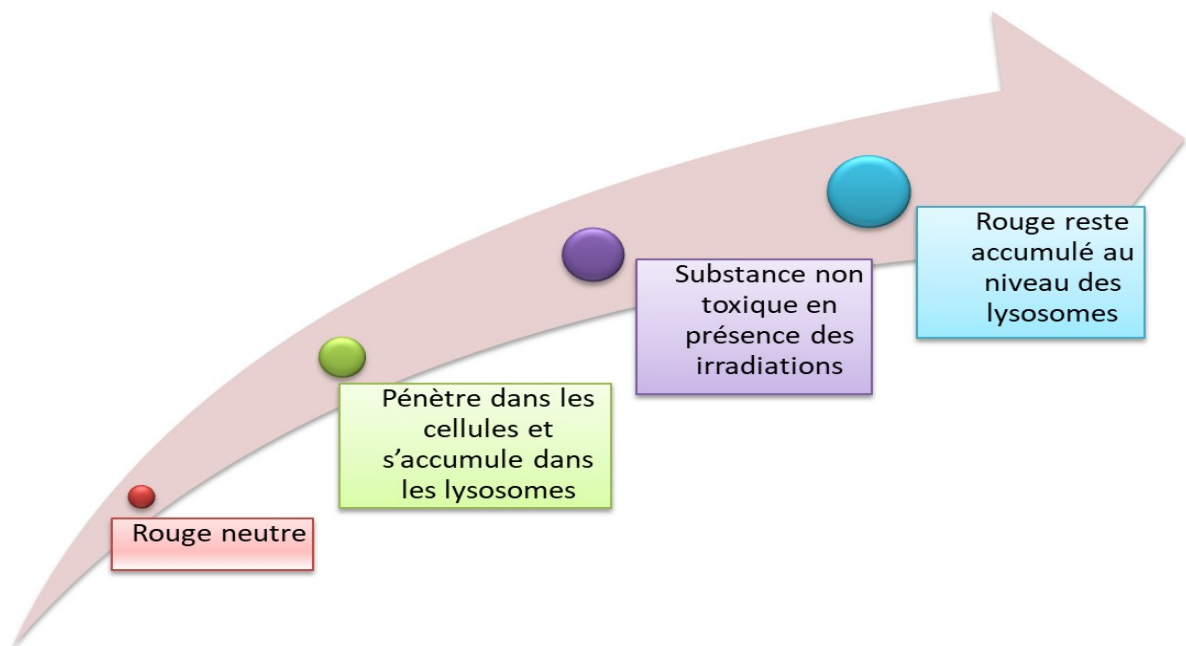


Figure N°26 : Résultats d'Essai de photo-cytotoxicité (OCDE n°432) (test témoin)

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

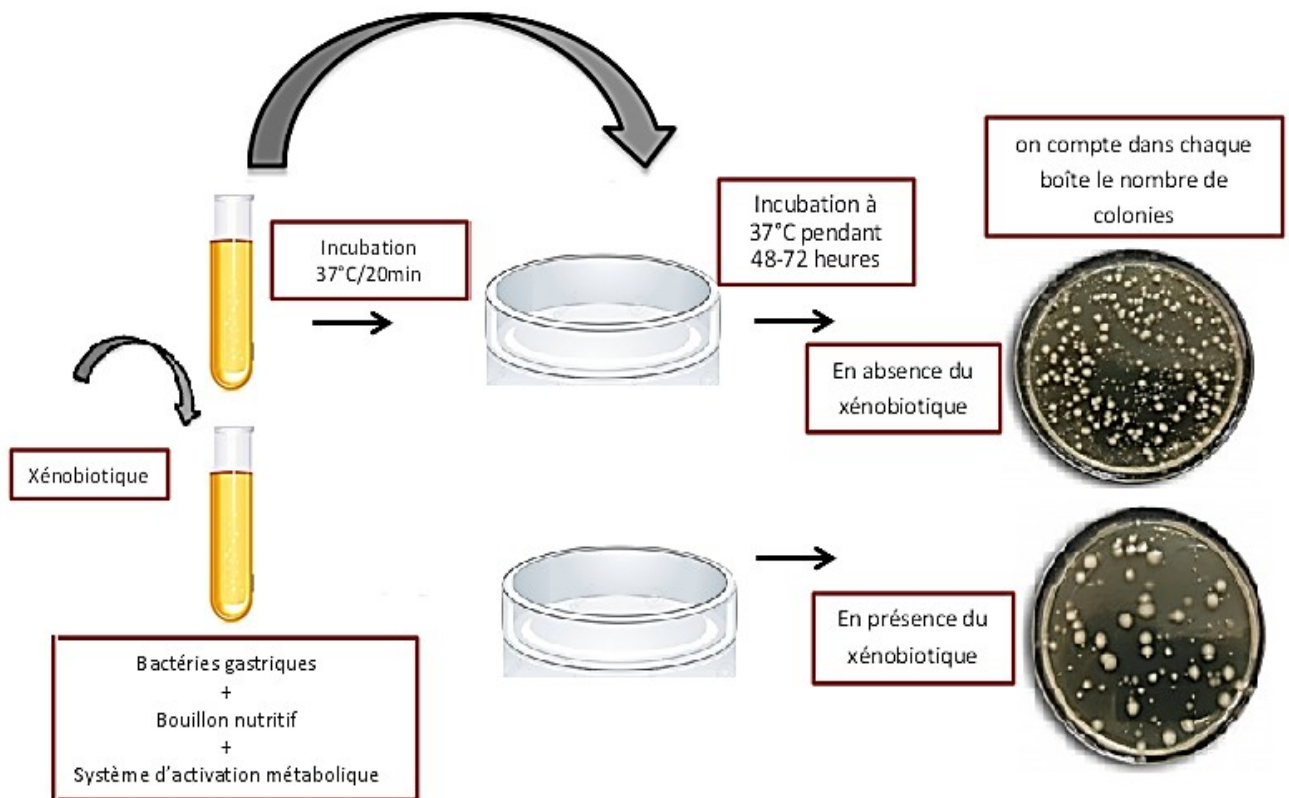
Ce sont des essais réalisés sur des souches bactériennes gastriques (*E. coli*, *Salmonella thyfumarium*). Des bactéries en suspension sont exposées au xénobiotique en présence ou en absence d'un système d'activation métabolique.

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

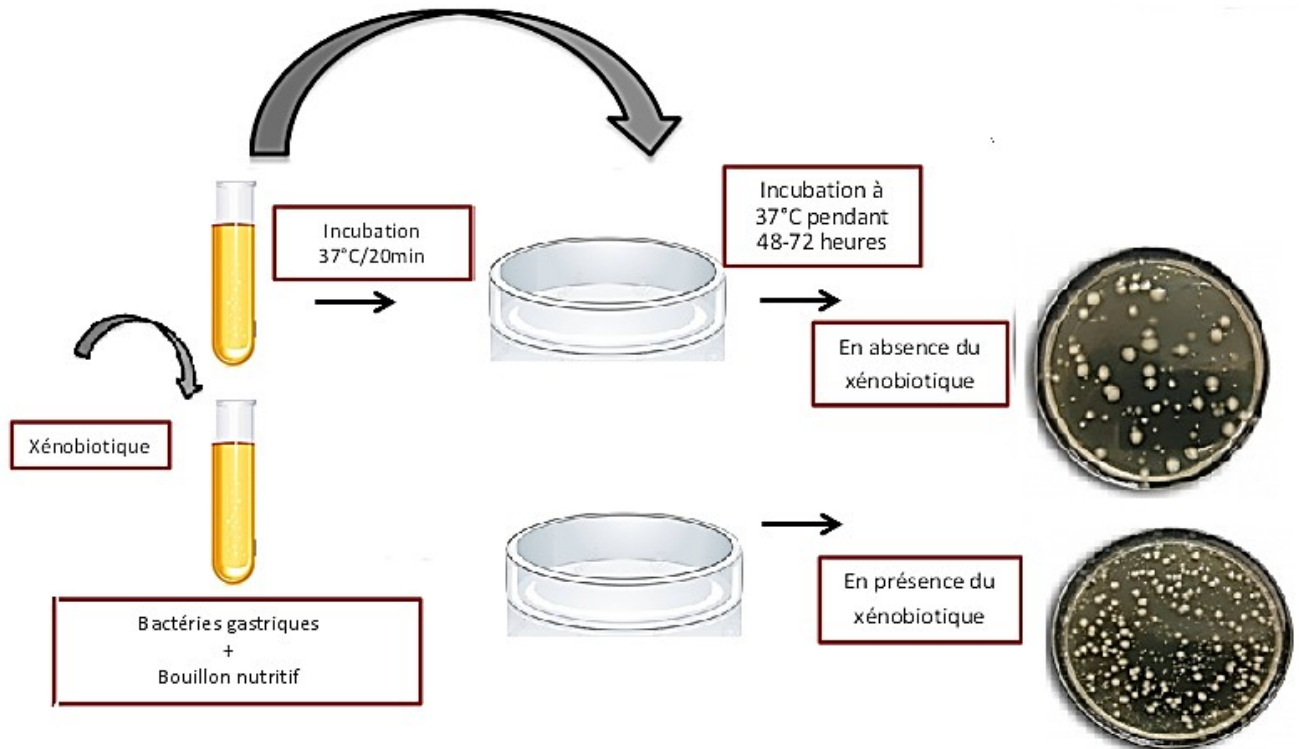


Figure N° 27 : Test de mutation sur les bactéries (OCDE n°471)

1.2. Avantages et limites des méthodes *in vitro*

Les méthodes *in vitro* jouent un rôle essentiel dans l'évaluation de la toxicité des substances chimiques, y compris les xénobiotiques, en permettant d'étudier les effets biologiques dans un environnement contrôlé. Elles présentent plusieurs avantages par rapport aux méthodes traditionnelles utilisant des animaux, mais aussi certaines limites qu'il est important de prendre en compte.

1.2.1. Avantages des méthodes *in vitro*

- Réduction de l'Utilisation d'Animaux : Les méthodes *in vitro* permettent de réduire le recours aux tests sur animaux, ce qui est conforme aux principes éthiques des 3R (Réduire, Raffiner, Remplacer). Cela permet de minimiser la souffrance animale tout en obtenant des données fiables.
- Contrôle Précis des Conditions Expérimentales : En laboratoire, il est possible de contrôler avec précision les conditions de culture des cellules,

telles que la température, le pH, la concentration en nutriments, et l'exposition à la lumière ou à des agents chimiques, ce qui permet d'obtenir des résultats reproductibles.

- Évaluation Spécifique des Mécanismes Cellulaires : Les tests in vitro permettent d'étudier des mécanismes biologiques spécifiques, tels que la toxicité cellulaire, la génotoxicité, ou la photo-cytotoxicité, en se concentrant sur des aspects précis des interactions entre les substances et les cellules. Cela permet une évaluation fine des effets à des niveaux moléculaires et cellulaires.
- Moins Coûteux et Plus Rapides : Les tests in vitro sont souvent moins coûteux que les études animales, car ils nécessitent moins de ressources et de temps pour être réalisés. De plus, les résultats peuvent être obtenus plus rapidement, ce qui est important dans le cadre de l'évaluation préliminaire de la sécurité des substances chimiques.
- Dépistage à Haute Echelle : Ces méthodes permettent de tester rapidement un grand nombre de substances chimiques (comme dans les tests de criblage) pour identifier les agents potentiellement toxiques ou génotoxiques.

1.2.2. Limites des Méthodes *In Vitro*

- Manque de complexité systémique : Les méthodes in vitro se concentrent sur des cellules ou des tissus isolés, sans prendre en compte les interactions complexes qui se produisent dans un organisme vivant. Par exemple, elles ne reproduisent pas l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des substances, qui sont des facteurs essentiels dans la toxicité systémique.
- Réponse cellulaire simplifiée : Les cellules cultivées in vitro ne réagissent pas toujours de la même manière que les cellules dans un organisme complet. Certains effets toxiques, notamment les effets à long terme, peuvent ne pas être détectés dans des systèmes cellulaires simples.

- Absence de réponses immunitaires et organiques : Les méthodes *in vitro* ne permettent pas d'évaluer les effets sur le système immunitaire, le métabolisme, ou les interactions entre différents organes, ce qui est crucial pour une compréhension complète de la toxicité d'une substance. Cela peut limiter la prévision des effets à long terme ou des effets indésirables rares.
- Modelés cellulaires limités : Les cellules utilisées dans les tests *in vitro* peuvent ne pas refléter complètement la diversité des types cellulaires présents dans un organisme vivant. Par exemple, certaines lignées cellulaires utilisées peuvent ne pas reproduire la physiologie des tissus humains ou animaux, ce qui peut limiter la pertinence des résultats pour la toxicité humaine.
- Difficulté à évaluer les effets chroniques : La plupart des tests *in vitro* sont effectués sur une période relativement courte, ce qui rend difficile l'évaluation des effets chroniques ou des effets à faible dose sur le long terme. Certaines substances peuvent avoir des effets toxiques progressifs qui ne se manifestent qu'après une exposition prolongée.

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.

Les tests *in vivo* consistent à mener des expérimentations directement sur des organismes vivants, qu'il s'agisse d'animaux de laboratoire ou, dans certains cas, d'humains. Ces tests offrent la possibilité d'examiner les effets d'une substance chimique ou d'un xénobiotique dans un organisme complet, en prenant en compte les interactions complexes entre ses différents systèmes et organes. Ils sont utilisés pour évaluer la toxicité des substances, déterminer les doses létales, et analyser les effets à long terme de l'exposition à ces substances.

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 DL_{50} 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 possédant 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 (somnolence, 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. Cardiotrope

La deuxième classe (vasodilatateur, ...)

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/cm³.

Les métaux lourds regroupent une famille de composés assez vaste (plomb, mercure, arsenic, nickel, cadmium, zinc, chrome...) dont la plupart se trouvent 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

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 grande découvertes scientifiques, des avancés 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.
- Ali, H., & Khan, E. (2016). Environmental and biological effects of heavy metals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(8), 1583-1593. <https://doi.org/10.1002/etc.3584>
- 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.
- Duffus, J. H., & Thomas, J. (Eds.). (2014). *Toxicology and risk assessment: A comprehensive introduction*. Springer.
- Faburé J., Mouglin C., Rivet D. et Siaussat D. (2022) Écotoxicologie. Edition Dunod.
- Fadeel, B., & Oshimura, M. (2015). Toxicology of nanomaterials: A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(3), 133-145. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.006>

- Flesch G. Brunel P. et Meno-Tetang G. (2016) Voyage au cœur de la relation dose-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° Éd.) Edition Lavoisier.
- Klaassen, C. D., Watkins, J. B., & Normen, M. (2013). *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons* (8th ed.). McGraw-Hill Education.
- Landis, W. G., & Yoon, G. M. (2004). *Environmental toxicology: Biological and health effects of pollutants*. CRC Press.
- 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.

- Leyral G. et Vierling E. (2007) microbiologie et toxicologie des aliments. Hygiène et sécurité alimentaire. 4ème Edition Rueil-Malmaison, Bordeaux.
- Liska, R., & Thomas, A. M. (2018). Toxicological effects of pesticides on human health. *Toxicology Reports*, 5, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.04.001>
-
- 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.
- National Library of Medicine. (n.d.). *PubMed*. U.S. National Library of Medicine. Retrieved December 19, 2024, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 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.
 - Ziegler, K., & Takeda, S. (2017). Advances in toxicology: Current and emerging trends. *Toxicology Research Journal*, 45(2), 301-315. <https://doi.org/10.1016/j.trj.2017.05.007>
-