



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed BOUDIAF
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département du Vivant et de l'Environnement

Polycopié :	Cours
Module :	Xénobiotiques et pathologies non tumorales
Parcours :	<u>Master 2</u> : Toxicologie fondamentale et appliquée
Enseignante :	Dr. MEDJDOUB Asmahane

2021/2022

Préface:

Ce manuel regroupe des informations pédagogiques et scientifiques qu'un étudiant de Master Toxicologie Fondamentale Appliquée doit savoir sur les xénobiotiques et les pathologies non tumorales. L'impact de l'environnement dans le développement de certaines pathologies est avéré bien qu'il soit difficile à évaluer. L'Homme est chroniquement exposé à des cocktails de xénobiotiques -des molécules étrangères à l'organisme- dont la nature, la concentration et les interactions sont variables avec des effets néfastes ou bénéfiques pour la santé humaine.

Ce document est un outil d'enseignement universitaire, il s'adresse principalement aux étudiants en biologie (Master) et a pour objectif d'initier les étudiants à cette nouvelle discipline et leur permettre d'apprendre les bases de la toxicologie pour pouvoir comprendre les mécanismes liés à l'environnement et leurs impacts sur la santé, permettant ainsi de prévoir et de protéger la santé humaine et l'environnement.

Ce Manuel est inspiré du programme proposé dans le canevas de Master Toxicologie Fondamentale Appliquée pour la matière Xénobiotiques et pathologies non tumorales.

Intitulé du Master: Toxicologie fondamentale et appliquée

Semestre : S 03

Intitulé de l'UE: UEF2

Intitulé de la matière 3 : Xénobiotiques et pathologies non tumorales

Crédits : 06

Coefficients : 03

Objectifs de l'enseignement

Le module en question traite des différents aspects de la toxicologie des fonctions physiologiques particulièrement celle des organes dont le TD, Foie, Rein, Os, Sang, Coeur et Muscle. L'aspect physiologique concerne les échanges ioniques et les xénobiotiques (Peau, Neurochimie, Potentiel d'action).

Connaissances préalables recommandées

Les candidats doivent justifier d'un diplôme de Licence dans les disciplines demandées et avoir suivi tout le cursus prévu dans cette spécialité (modules de Toxicologie et d'Ecotoxicologie). Ils doivent aussi justifier un niveau minimum dans les disciplines de Biologie Cellulaire, Biochimie et Chimie

Contenu de la matière :

- Rappel : Organes, tissus, appareils et fonctions physiologiques chez l'homme
- Modes temporels de toxicité d'organe : aigu, subaigu, chronique.
- Foie et Toxique ;
- Rein et toxiques ;
- Poumons et toxiques,
- Développement foetal et toxique;
- Système nerveux et toxiques ;
- Sang et toxiques.
- Effets perturbateurs endocriniens;
- Coeur-vaisseaux et toxiques ;
- Peau et toxiques ;
- Fertilité et toxiques ou système immunitaire et toxiques.
- Méthodes d'étude de la toxicité d'organe : mécanistique, histologique, analytique, omiques, clinique,
- Toxicologie d'organe et terrains particuliers : nouveau-né, pathologies pré-existantes.
- Vieillesse et toxicologie d'organe.

Autres : Etude des cas- Workshop- Atelier

Mode d'évaluation : Contrôles Ecrit ou/et Oral

Références Livres et photocopiés, sites Internet , etc :

- Histopathologie cutanée non tumorale. Wechsler J. et al., 2012. Sauramp medical, 460p.
- la biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie. Reynés M., 2000. Elsevier /

Remarque

Ce photocopié représente 80% de tout le programme.

Introduction

Un xénobiotique environnemental est suspectée de jouer un rôle important dans diverses pathologies. C'est un corps étranger toxique qui s'est greffé à un organisme vivant par voie moléculaire. La toxicité vient de la réaction complexe entre le corps étranger et la structure moléculaire de l'organisme sur laquelle il vient se fixer.

Ce cours aborde les fondements de la toxicologie, les effets des polluants industriels sur les systèmes biologiques humains, les mécanismes physiopathologiques et biochimiques provoqués par les substances toxiques, les effets indésirables qu'elles entraînent et les moyens de défenses de l'organisme.

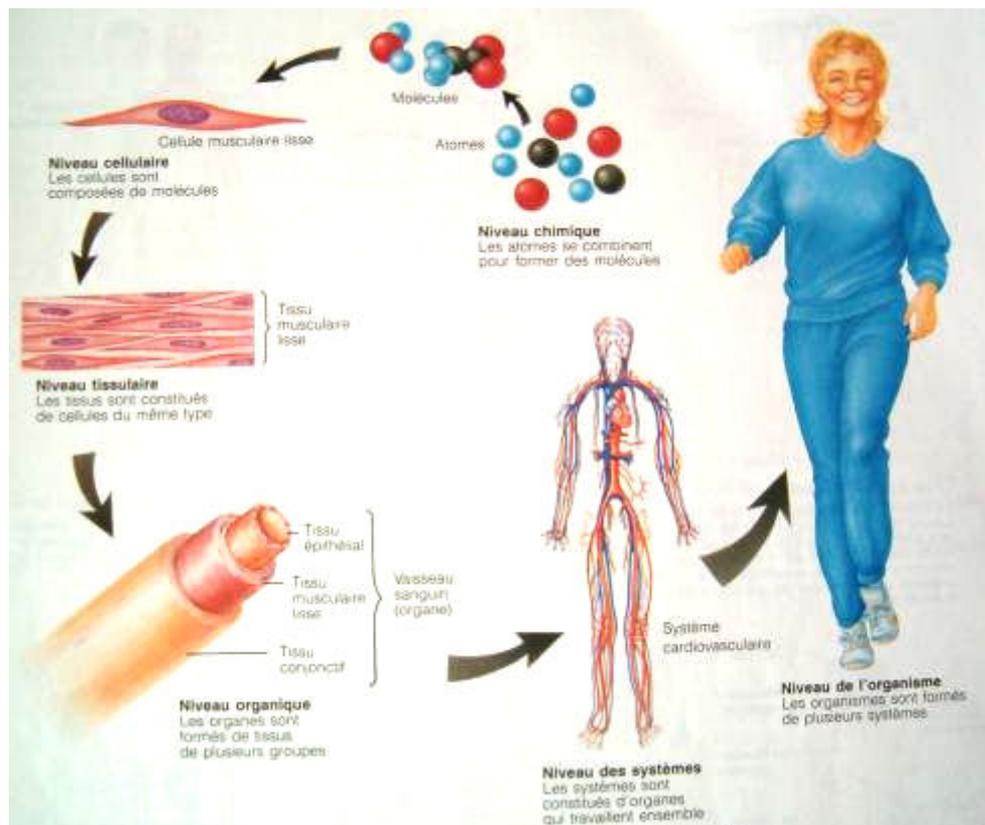
L'objectif général de ce cours vise à permettre à l'étudiant de connaître et appliquée les grandes principes de la toxicologie dans une démarche d'évaluation clinique et d'être en mesure de traiter des enjeux liées à l'évaluation des risques et la prévention.

1. DÉFINITION DE L'ANATOMIE ET DE LA PHYSIOLOGIE

- **Anatomie** : étude de la structure et de la forme (morphologie) du corps et de ses parties, ainsi que les relations que celles-ci ont les unes avec les autres (ana= à travers, temnein = découper) l'anatomie macroscopique= étude du corps ou de ses structures visibles à l'œil nu (ex : poumon, os)

- **Physiologie** : (physio = nature, logos = étude) étude du fonctionnement du corps et de ses parties. (//homéostasie) Ex : neurophysiologie qui étudie le fonctionnement du syst. nerveux

2. LES DIFFÉRENTS NIVEAUX D'ORGANISATION STRUCTURALE DE L'ORGANISME

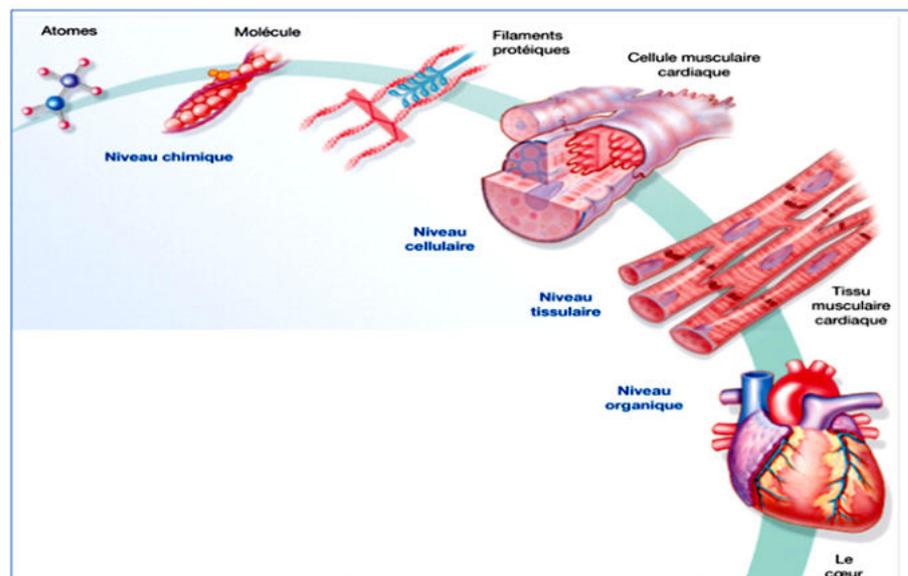


2.1. Niveau chimique

C'est le plus élémentaire : Les atomes (C, H, N, P, O...) se combinent pour former des molécules plus ou moins complexes (protéines, lipides, glucides, acides Nucléiques).

2.2. Niveau cellulaire

Les molécules se combinent entre elles de façon spécifique pour former des cellules. Une cellule est la plus petite unité structurale et fonctionnelle de base d'un organisme vivant. Toutes les cellules d'un organisme humain ne sont pas identiques : elles sont différenciées : si elles expriment et utilisent des parties différentes de leur génome, elles auront des fonctions différentes et une structure différente. Étude anatomique des cellules = cytologie.



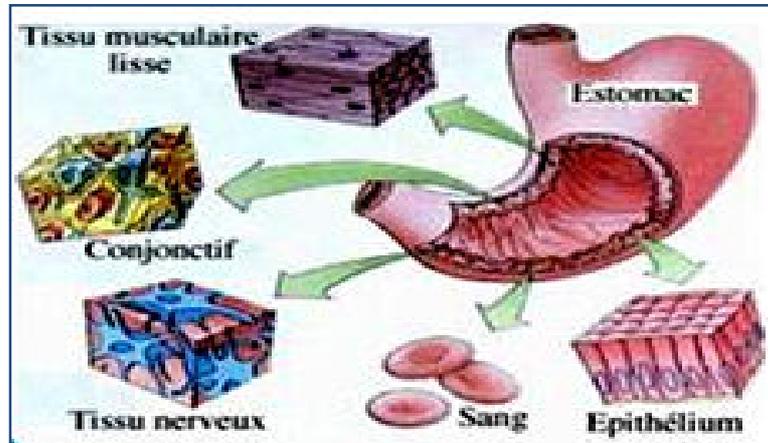
2.3. Niveau tissulaire

Un tissu est constitué par l'association de cellules semblables, qui remplissent ensemble une même fonction.

Il existe 4 groupes de tissus chez l'homme qui jouent des rôles particuliers et distincts :

- Le tissu épithélial (recouvrement des surfaces externes et internes)
- Le tissu conjonctif (remplissage, soutien, protection)
- Le tissu musculaire (permet le mouvement) : muscles squelettiques striés, muscles lisses viscéraux, muscles strié cardiaque

- Le tissu nerveux (coordonne les activités corporelles) Étude anatomique des tissus = histologie



2.4. Niveau des organes

Résulte de l'association de différents tissus qui permet de former les organes. Un organe masse bien individualisée dans l'organisme, formée par plusieurs tissus différents et qui assurent un ou plusieurs fonctions bien définies.

2.5. Niveau des systèmes et appareils

Un appareil (ou système) regroupe les différents tissus et organes qui assurent ensemble une même fonction. Voir polycopié sur les différents systèmes de l'organisme

2.6. Niveau de l'organisme

L'organisme est formé de 11 systèmes

3. LES GRANDES FONCTIONS DE L'ORGANISME

Tableau I

FONCTIONS	PRINCIPAUX RÔLE		APPAREILS OU SYSTÈMES
Fonctions de relation	Permet d'enregistrer les variations du milieu extérieur de réagir à ses variations et de se déplacer dans ce milieu	Mouvement	Syst. nerveux, syst. musculaire, syst. Osseux
		Perception d'informations	Syst. nerveux, syst. Tégumentaire
		Contrôle et coordination	Syst. nerveux, syst. endocrinien, app. Cardiovasculaire
		Protection du milieu intérieur	Syst. lymphatique, syst. Immunitaire
Fonction de nutrition	Assurent l'apport aux différents organes des substances indispensables au fonctionnement de leurs cellules		App. Digestif, app. Respiratoire, app. Cardiovasculaire
Fonction d'excrétion	Éliminent du corps les différentes sortes de « déchets » qui se forment à la suite de son fonctionnement		App. Digestif, app. respiratoire, app. Urinaire, ap. cardiovasculaire
Fonction de reproduction	Rôle dans la perpétuation de l'espèce		App. génital, syst. endocrinien, syst. Nerveux

Tableau II

APPAREIL OU SYSTÈME	ORGANES ET TISSUS PRINCIPAUX	PRINCIPAUX RÔLES	FONCTIONS
tégumentaire	Peau + glandes épidermiques (sudoripares et sébacé)	-Protection de l'organisme -Perception de stimulus Régulation thermique	Relation

		-synthèse vit D	
Respiratoire	Fosses nasales, pharynx, larynx, trachée, bronches, les poumons	-Échange de gaz resp. avec m. extérieur -Régulation du pH sanguin	Nutrition Excrétion
Digestif	Cavité buccale, pharynx, œsophage, estomac, intestin, rectum, glandes salivaires, foie et pancréas	-Dégradation des aliments ingérés -Absorption des nutriments -Élimination de certains déchets	Nutrition Excrétion
Urinaire	2 reins 2 urètres 1 vessie et 1 urètre	-Filtration du plasma et élimination des déchets -Constance du vol, [], pH du sang	Excrétion Osmorégulation
Tégumentaire	Peau + glandes épidermiques (sudoripares et sébacé)	-Protection de l'organisme -Perception de stimulus Régulation thermique -synthèse vit D	Relation
Respiratoire	Fosses nasales, pharynx, larynx, trachée, bronches, les poumons	-Échange de gaz resp. avec m. extérieur -Régulation du pH sanguin	Nutrition Excrétion
Digestif	Cavité buccale, pharynx,	-Dégradation des	Nutrition

	œsophage, estomac, intestin, rectum, glandes salivaires, foie et pancréas	aliments ingérés -Absorption des nutriments -Élimination de certains déchets	Excrétion
Urinaire	2 reins 2 urètres 1 vessie et 1 urètre	-Filtration du plasma et élimination des déchets -Constance du vol, [], pH du sang	Excrétion Osmorégulation
Tégumentaire	Peau + glandes épidermiques (sudoripares et sébacé)	-Protection de l'organisme -Perception de stimulus Régulation thermique -synthèse vit D	Relation
Respiratoire	Fosses nasales, pharynx, larynx, trachée, bronches, les poumons	-Échange de gaz resp. avec m. extérieur -Régulation du pH sanguin	Nutrition Excrétion
Digestif	Cavité buccale, pharynx, œsophage, estomac, intestin, rectum, glandes salivaires, foie et pancréas	-Dégradation des aliments ingérés -Absorption des nutriments -Élimination de certains déchets	Nutrition Excrétion

4. ÉTUDE DE QUELQUES APPAREILS

4.1. Appareil cardio-vasculaire

4.1.1. Rôle principal

Assurer la distribution du sang dans l'organisme.

4.1.2. Organisation

A. LE CŒUR :

C'est un **muscle creux** assurant **l'éjection du sang** dans le système vasculaire
- il est composé de quatre cavités : **2 oreillettes** et **2 ventricules**

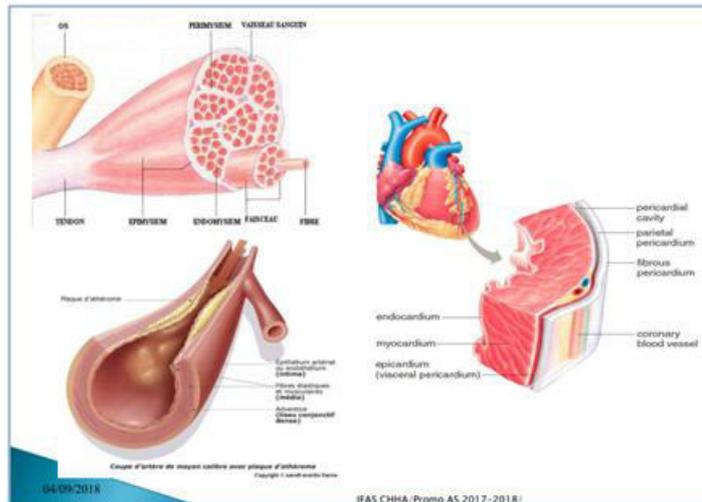
- il est divisé longitudinalement en deux ensembles indépendants qui ne communiquent pas entre eux : un cœur gauche et un cœur droit, formé chacun de deux cavités communicant entre elles : une oreillette et un ventricule.

-Dans le cœur, le sens de la circulation du sang est réglé par **les valvules cardiaques** qui s'ouvrent et se ferment sous l'effet de la pression sanguine. Lorsque les valvules cardiaques sont fermées et que le muscle cardiaque se contracte, la pression sanguine à l'intérieur des cavités du cœur augmente.

* les valvules **auriculo-ventriculaires** séparent chaque oreillette du ventricule qui lui correspond. Elles s'ouvrent lorsque la pression auriculaire (pression sanguine dans l'oreillette) est supérieure à celle du ventricule, permettant au sang contenu dans l'oreillette de s'écouler dans le ventricule.

* les valvules **sigmoïdes** séparent les ventricules des artères. Elles s'ouvrent lorsque la pression ventriculaire est supérieure à la pression sanguine artérielle et permettent la propulsion du sang dans chaque artère.

Lorsque la pression ventriculaire devient inférieure à la pression artérielle, les valvules sigmoïdes se referment afin d'éviter le reflux du sang vers le cœur.



B. LES VAISSEAUX SANGUINS

Le diamètre des vaisseaux varie entre quelques micromètres et 3 centimètres. On repère ainsi différents types de segments vasculaires.

- les *artères* et *artérioles* : permettent la **distribution du sang** provenant du cœur vers les différents territoires de l'organisme. Les parois des artères sont résistantes et élastiques, la pression sanguine et la vitesse de circulation du sang sont élevées. **Pas d'échanges**. Le réseau artériel assure donc le **transport rapide du sang vers les organes**

- les *veines* et *veinules* collectent le sang sortant des capillaires et assurent le **retour du sang vers le cœur**. **Pas d'échanges**.

- les *capillaires sanguins* constituent une **ZONE D'ÉCHANGE entre le sang et les tissus**. Ils se forment après ramification des artérioles, les échanges sont possibles car leur paroi est très fine, la vitesse de circulation du sang y est faible et la pression sanguine est quasiment nulle. De plus, le très grand nombre de capillaires constitue une surface d'échange importante.

CARACTERISTIQUES D'UNE SURFACE D'ÉCHANGE EFFICACE

- **Perméabilité** de la surface permettant le passage des molécules transportées par le sang
 - **Surface importante** : réseau très dense ($5 \cdot 10^9$ capillaires, plus de 50 Km) pour qu'il y ait une quantité de molécules échangées suffisante.

- **Finesse** (1 seule couche de cellules endothéliales + la lame basale ont une épaisseur < 0.2 à $0.5 \mu\text{m}$) pour que les échanges soient aisés.

- **Écoulement continu et lent du sang** dans le réseau capillaire pour assurer un temps de contact suffisant à la réalisation des échanges.

C. LES VAISSEAUX LYMPHATIQUES

Ils recueillent le liquide qui s'accule dans les tissus et assurent son retour vers le compartiment sanguin

4.2. Appareil respiratoire

4.2.1. Rôle principal

Assure les échanges gazeux en captant le dioxygène (O_2) dans l'air et en y rejetant le dioxyde de carbone (CO_2).

4.2.2. Organisation

L'appareil respiratoire est constitué par :

- **les voies aériennes** : fosses nasales, **pharynx**, **larynx**, **trachée**, **bronches** et **bronchioles**
- **les poumons** : situés dans la cage thoracique et limités ventralement par le diaphragme, sont enveloppés par les plèvres, paroi repliée sur elles-même et contenant un liquide.

Les bronchioles des voies aériennes se terminent par des petits « sac à air » hémisphériques qui sont les alvéoles pulmonaires. Les poumons sont en fait constitués par ces alvéoles qui forment un ensemble spongieux.

o Les voies aériennes zone de conduction :

Les voies aériennes constituent la **zone de conduction de l'air** qui **relie l'air atmosphérique et l'air alvéolaire**.

De plus, sur son trajet l'air inspiré est progressivement réchauffé et hydraté au contact des cellules épithéliales et «dépoussiéré» par un ensemble cilio-muqueux qui fixe les particules

de l'air (poussières, pollens, microorganismes...) Remarque : il n'y pas d'échanges gazeux à ce niveau

o **La paroi alvéolaire zone d'échanges gazeux :**

La paroi des alvéoles pulmonaires constitue la **zone respiratoire** où s'effectuent les **échanges gazeux entre l'air alvéolaire et le sang**. Ces échanges gazeux s'effectuent par **diffusion** à travers la paroi alvéolaire. La paroi alvéolaire représente une **zone d'échange très efficace** :

-surface importante (70 m² / poumon) » surface d'un court de tennis

-faible épaisseur (0.1 à 0.4 µm)

-richement vascularisée

-diffusion des gaz rapide

La paroi alvéolaire est constituée de plusieurs types cellulaires présentant des propriétés remarquables :

- Les **cellules épithéliales** appelées **pneumocytes I** qui sont des cellules du revêtement de la paroi et constituent l'essentiel de cette dernière.
- Les **macrophages** qui ont un rôle dans les mécanismes de défense
- Les **pneumocytes II** qui sont dispersés dans la paroi et sécrètent le surfactant. Ce surfactant forme un film continu à la surface des alvéoles évitant ainsi qu'elles se replient sur elles-même et freinent la réalisation des échanges.

Remarque : les pneumocytes II ne sont effectifs qu'à la fin de la vie fœtale. Ce qui fait que certains prématurés, ne disposant pas encore de surfactant, présentent un syndrome de détresse respiratoire.

N.B : Les réseaux vasculaires (capillaires) et pulmonaires (alvéoles) sont en étroite relation pour la réalisation des échanges gazeux.

4.3. L'appareil urinaire

4.3.1. Rôle principal

Élaboration de l'urine. Les reins filtrent le plasma (= portion liquide du sang (eau + électrolytes + protéines + gaz + nutriments + produits de déchets + hormones)) et permet l'élimination des déchets toxiques ; ils permettent également de régler la concentration et le volume sanguin et ils contribuent à régler le pH du sang.

4.3.2. Organisation de l'appareil urinaire

■ Ses différentes composantes:

- **Deux reins** qui élaborent l'urine définitive. Chaque rein contient 1 à 1,2 millions de tubules rénaux appelés *néphrons*. Ceux-ci sont très richement vascularisés et c'est à leur niveau que l'urine est fabriquée.
- **Deux uretères** qui relient les reins à la vessie. L'urine produite par les néphrons est recueillie dans le bassinet puis elle s'écoule par les deux uretères vers la vessie.
- **Une vessie** qui permet le stockage de l'urine
- **Un urètre** qui permet l'évacuation de l'urine.

■ Sa vascularisation :

Chaque reins est irrigué par une artère rénale (en provenance de l'artère aorte) et d'une veine rénale (rejoignant la veine cave inférieure).

4.3.3. L'Élaboration de l'urine

La formation de l'urine dans le néphron a été étudiée grâce à la méthode des microponctions. Cette méthode consiste à prélever à différents niveaux du néphron à l'aide d'une micropipette, et mesurer les concentrations et débits des substances étudiées.

Cette étude a mis en évidence **3 étapes majeures dans la formation de l'urine:**

- une étape glomérulaire de filtration
- une étape tubulaire de réabsorption
- une étape tubulaire de sécrétion

La quantité d'une molécule qui est éliminée dans l'urine finale est la quantité filtrée plus la quantité sécrétée par le tube moins la quantité réabsorbée par le tube.

Pour une substance A, on peut dire que: $A_{\text{urinaire}} = A_{\text{filtré}} + A_{\text{sécrétée}} - A_{\text{réabsorbé}}$

■ la filtration glomérulaire

Elle permet la formation de l'**urine primitive par filtration du plasma** (Urine primitive = filtrat de plasma). La **concentration en soluté est quasiment la même dans le plasma et urine primitive** *sauf pour les molécules les plus grosses (protéines plasmatiques, calcium et lipides qui sont liés aux protéines poids moléculaire > à 10 000 Daltons) qui ne sont pas filtrées.*

La possibilité pour une molécule de traverser le filtre rénal est déterminée par sa taille (poids moléculaire = PM) et par sa charge électrique (les molécules électropositives sont filtrées plus facilement que les molécules électronégatives). Pour les molécules dont la structure permet une filtration, la quantité filtrée dépend du jeu des pressions de part et d'autre de la membrane filtrante. La pression hydrostatique du sang favorise la filtration, la pression hydrostatique de la capsule de Bowman et la pression colloïdale osmotique des protéines plasmatiques du sang s'opposent à la filtration.

* **hydrostatique (P_h)** = P exercée par une colonne de liquide sur les surfaces avec lesquelles elle est en contact

Ex : dans le cas des vaisseaux sanguins, il s'agit de la P exercée sur les vaisseaux par le sang

* **colloïdale osmotique (P_{col})** = P exercée par les molécules sur une membrane qu'elles ne peuvent pas traverser.

Ex : protéines présentes dans le plasma et qui ne peuvent pas traverser la membrane filtrante

Donc : La filtration glomérulaire aboutit à la formation de 180 litres d'urine primitive par jour. La majeure partie de cette urine (99%) est réabsorbée dans le tubule rénal.

LA PRESSION DE FILTRATION NETTE ($P_{\text{filtration}}$) = $P_{h \text{ sang}} - P_{col} - P_{h \text{ capsule}}$

■ la réabsorption tubulaire

la réabsorption tubulaire est un élément essentiel de la fonction rénale. Elle permet **d'éviter la perte de substances importantes pour l'organisme** comme l'eau, le glucose, les acides aminés et certains électrolytes, qui sont très abondants dans l'urine primitive. La réabsorption tubulaire est **sélective**.

Ex : elle est très importante pour le glucose qui est réabsorbé à 100%, mais nulle pour certains déchets métaboliques comme la créatinine, qui n'est pas réabsorbée du tout.

Les ions sont en grande partie réabsorbés, mais le plus souvent par transport actif, par échange d'ions entre le sang et l'urine. Ainsi, le sodium est réabsorbé en échange d'une sécrétion d'ions K^+ et H^+ . Les ions bicarbonate, responsables du maintien du pH du sang sont réabsorbés en échange d'ions H^+ ou d'autres charges acides comme les ions ammonium (NH_4^+).

la sécrétion tubulaire

la sécrétion est souvent couplée avec la réabsorption. Elle concerne les charges acides (H^+ et NH_4^+), le rein ayant un rôle essentiel dans le contrôle du pH sanguin.

Conclusion : Au final on obtient l'**URINE** :

- liquide jaunâtre
- pH allant de 4,7 à 6
- volume urine/j = diurèse = 1,5 L/j
- contient 30 à 70 g de substances dissoutes/L
- dépourvue de glucose et de protéines dans les conditions normales

Références bibliographique

1. Janet S. Ross et Kathleen Jean Wilson Wallace (trad. de l'anglais, ill. Richard Tibbitts, édité par Anne Waugh & Allison Grant, coordination scientifique de l'édition française par Julie Cosserat), Anatomie et physiologie normales et pathologiques, Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2019, 13e éd., XV-575 p. (ISBN 978-2-294-76408-0, BNF 45760534).
2. Elaine N. Marieb et Katja Hoehn (trad. de l'anglais par Sophie Dubé), Anatomie et physiologie humaines, Montreuil, Pearson, 2019 (ISBN 978-2-7661-0122-1, BNF 45798350), p. XXVI-1310.

3. Yoram Yom-Tov et Eli Geffen, « Geographic variation in body size : the effects of ambient temperature and precipitation », *Oecologia*, vol. 148, no 2, juin 2006, p. 213-218 (PMID 16525785, DOI 10.1007/s00442-006-0364-9, lire en ligne [archive], consulté le 30 mars 2021).

Cours 2 : Modes temporels de toxicité d'organe : aigu, subaigu, chronique

Les concepts d'organe cible et d'effet critique ont été élaborés pour faciliter l'interprétation des données toxicologiques. Selon la dose, la durée et la voie d'exposition, et selon des facteurs intrinsèques tels que l'âge, de nombreux agents toxiques peuvent induire des effets divers au niveau des organes et des organismes.

1. Toxicité aiguë

Définition :

elle correspond à l'administration d'une dose unique d'une substance toxique pendant une durée courte (24 h).

Fondamental :

cette méthode permet de donner une idée préliminaire sur la toxicité du produit , elle peut être influencée par : p.15 *® p.15 *® espèce animale sexe âge les tests : Détermination de la DL 50 Détermination de la CL 50

Définition la DL 50 :

c'est la dose létale 50 qui permet de tuer 50% de la population étudiée . elle s'exprime en g/kg

Définition la CL 50 :

c'est la concentration létale d'une substance dans l'air qui par inhalation tue 50 % de la population étudiée. elle est exprimée en partie par million (ppm)

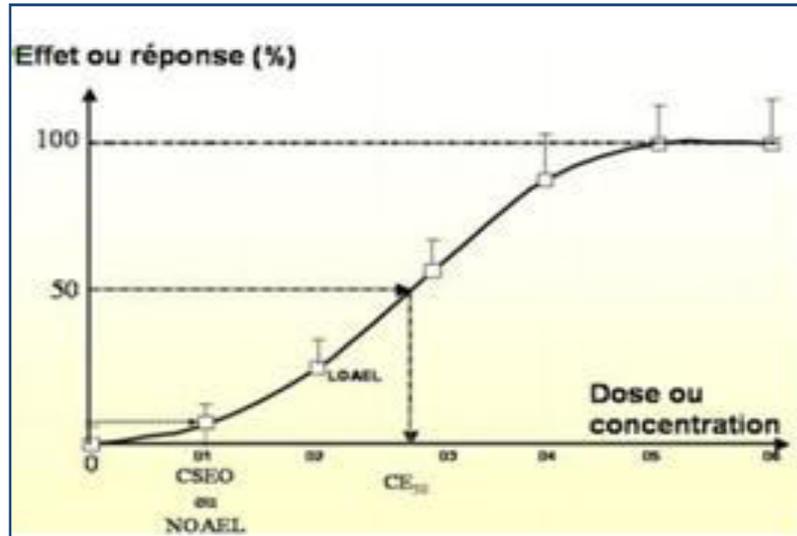


Figure 1 : relation dose ou concentration versus effet ou réponse.

CE : concentration efficace ; CSEO : concentration sans effet observable ; LOAEL : « Lowest Adverse Observed Effect Level » ; NOAEL : « No Observed Adverse Effect Level »

Les effets d'une intoxication aiguë sont :

- l'irritation
- la corrosion
- l'allergie

a. L'irritation : c'est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits

Tissu	Réaction
Peau	rougeur et inflammation par contact directe
yeux	Conjonctivite
voies respiratoires	Bronchoconstriction
voies digestives	brûlures d'estomac

b. Corrosion :

c'est un dommage irréversible causé à des tissus par un contact direct avec un produit corrosif

Yeux	le contact direct avec l'HCL cause des brûlures qui se manifestent par une conjonctivite , larmolement et lésion par fois permanente de la cornée
peau et muqueuse	le contact avec l'acide Fluorhydrique cause une ulcération profonde , un blanchiment et une nécrose

Remarque

les effets d'une toxicité aiguë apparaissent dans un temps court : minutes , heures et jours

c.L'allergie :

c'est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques , physiques ou physiologiques généralement inoffensifs Types d'allergène : Aérien (écoulement nasale , éternuement , larmolement , picotement et gonflement des yeux) de contact (éruption et démangeaison) .

Classes de toxicité : Échelle de Hodge et Sterner

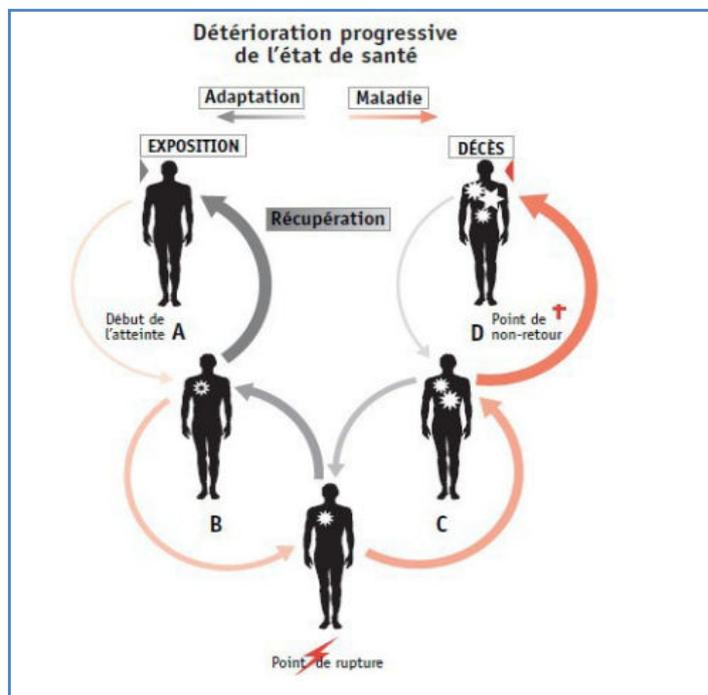
DL ₅₀ orale (rat)	Indice de toxicité
Jusqu'à 1 mg/kg	Extrêmement toxique
De 1 à 50 mg/kg	Hautement toxique
De 50 à 500 mg/kg	Modérément toxique
De 500 à 5 000 mg/kg	Légèrement toxique
De 5 000 à 15 000 mg/kg	Presque pas toxique
Plus de 15 000 mg/kg	Relativement inoffensif

2. Toxicité subaiguë

Définition c'est l'exposition fréquente et répétée pendant une durée moyennement longue à une substance toxique . les effets apparaissent dans une durée maximale d'un an.

Tests sublétaux :

- test de Daphines
- test Microtox
- test d'inhibition de la croissance des algues unicellulaire.



3. Toxicité chronique

Définition c'est l'exposition fréquente et répétée à une substance toxique pendant une longue durée . les effets sont irréversibles

Types des effets chroniques :

- locaux (point de contact)
- systémiques (éloignés de point de contact initial)

Les effets à long terme sont : p.15 *®

- effets cancérigènes
- effets mutagènes
- effets tératogènes

A. effets cancérigènes :

Définition le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée des cellules anormales dans un organisme ou tissu

types de tumeurs :

- bénigne(ne se propage pas dans un autre tissu)
- maligne (elle peut envahir d'autre tissus : métastase)

cause de cancer :

- génétique alimentaire
 - Tabac ,
 - alcool
 - certains virus et bactéries
- produits chimiques.

Exemple

- le benzène provoque le cancer du sang
- le chlorure vinyl provoque le cancer du foie

B. Effets mutagènes :

Définition une mutation est un changement qui se produit dans un matériel génétique de la cellule types des cellules affectées :

- cellules somatiques (mort de la cellule ou cancer)
- cellules germinales (effets sur la descendance)

Cf. "toxicité aigue vs toxicité chronique"

Remarque la mutation ne donne pas uniquement des effets néfastes , parfois les effets biologiques ne sont pas détectables .

4. les facteurs influençant les effets toxiques

Toxicité de la substance :

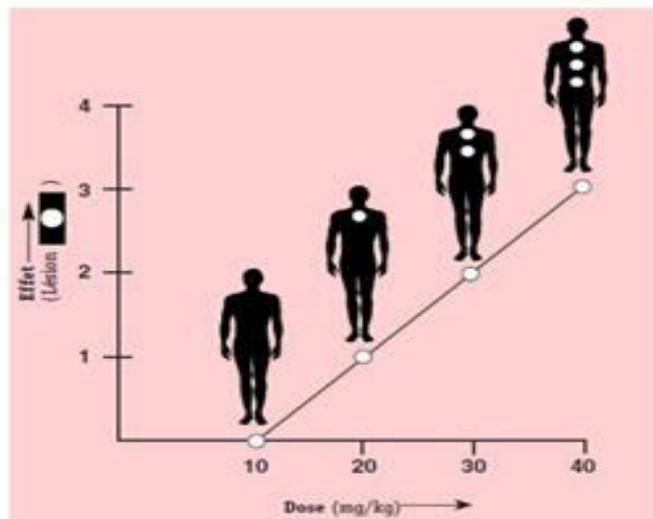
- substance de faible toxicité
- substance à forte toxicité

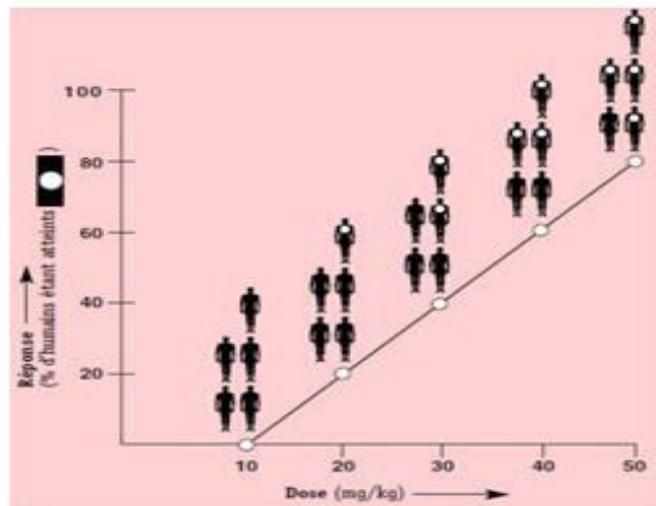
les caractères physico-chimique :

- taille de la molécule
- volatilité
- solubilité

les paramètres liés à l'individu :

- l'age
- le sexe
- état nutritionnel
- état de santé
- l'environnement





Définition la relation dose effet se fait entre l'exposition et l'intensité de l'effet observé . cette augmentation n'est pas forcément linéaire , il peut y avoir un effet seul la relation dose réponse se fait entre l'exposition et le nombre d'individus qui présentent un effet donné

5. interaction toxicologique 0

Deux effets sont possible :

- augmentation de la toxicité d'un autre produit
- réduction de la toxicité d'un autre produit

Exemple

- l'ingestion de l'alcool éthylique augmente les effets toxiques de Trichloréthylène .
- en revanche , l'alcool éthylique en cas d'intoxication permet de diminuer la toxicité de l'alcool méthylique

les effets d'une interaction toxicologique sont :

- additivité (addition)
- synergie
- potentialisation
- antagoniste

INTERACTION		MODÈLE	EFFET
Additivité*	Addition	$1 + 2 = 3$	Aucune interaction
Supraadditivité	Synergie	$1 + 2 = 5$	Augmentation
	Potentialisation	$0 + 3 = 5$	
Infraadditivité	Antagonisme	$0 + 3 = 2$	Diminution
		$-2 + 3 = 1$	

6. Gravité de l'intoxication

elle dépend de :

- la dose : c'est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé .
- Toxicité du produit .
- voie d'exposition .
- susceptibilité de l'individu . pour cela on distingue les degrés suivants :

Degré	Effet
bénin	modifications biochimiques
modéré	augmentation de volume d'un organe
Grave	atteinte morphologique et fonctionnelle d'un organe
Fatale	décès

classification des effets toxiques :

- Durée (courte , longue)
- Type d'action (locale , systémique)
- mécanisme d'action (stimulation , inhibition)
- voie de pénétration (respiratoire , digestive , cutanée)
- tissu ou organe affecté nature de l'effet (irritant , asphyxiant , cancérigène ...)
- utilisation (pesticides , solvant)

Rappel

la valeur seuil c'est la quantité sous la quelle ne se produit aucun effet , au dessus de ce seuil l'effet observé dépend de la dose.

Références bibliographiques

1. Barrett, J.C., 1993: «Mechanisms of action of known human carcinogens», dans H. Vainio, P.N. Magee, D.B. McGregor et A.J. McMichael (directeurs de publication): Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification (Lyon, CIRC).
2. Ashby, J. et Tennant, R.W., 1991: «Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the US NTP», Mutation Research, vol. 257, no 3, pp. 229-306.
3. Berlin, A., Dean, J., Draper, M.H., Smith, E.M.B. et Spreafico, F., 1987: Immunotoxicology (Dordrecht, Martinus Nijhoff).
4. Burlison, G., Munson, A. et Dean, J., 1995: Modern Methods in Immunotoxicology (New York, Wiley).
5. Capecchi, M., 1994: «Targeted gene replacement», Scientific American, vol. 270, pp. 52-59.
6. Barlow, S. et Sullivan, F., 1982: Reproductive Hazards of Industrial Chemicals (Londres, Academic Press).
7. Beutler, E., 1992: «The molecular biology of G6PD variants and other red cell defects», Annual Review of Medicine, vol. 43, pp. 47-59.
8. Burchell, B., Nebert, D.W., Nelson, D.R., Bock, K.W., Iyanagi, T., Jansen, P.L.M., Lancet, D., Mulder, G.J., Chowdhury, J.R., Siest, G., Tephly, T.R. et Mackenzie, P.I., 1991: «The UPD-glucuronosyltransferase gene superfamily: Suggested nomenclature based on evolutionary divergence», DNA and Cell Biology, vol. 10, pp. 487-494.
9. Carney, E.W., 1994: «An integrated perspective on the developmental toxicity of ethylene glycol», Reproductive Toxicology, vol. 8, pp. 99-113.
10. Andersen, K.E. et Maibach, H.I., 1985: «Contact allergy predictive tests on guinea pigs», chap. 14, dans Current Problems in Dermatology (Bâle, Karger).
11. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), 1992: «Solar and ultraviolet radiation», IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans and their Supplements, vol. 55 (Lyon).

12. Bernstein, M.E., 1984: «Agents affecting the male reproductive system: Effects of structure on activity», *Drug Metabolism Reviews*, vol. 15, pp. 941-996.
13. Borghoff, S., Short, B. et Swenberg, J., 1990: «Biochemical mechanisms and pathobiology of α -2-globulin nephropathy», *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 30, p. 349.

Introduction

Le foie est un organe très important, aussi bien par sa taille que par le rôle qu'il assure au niveau physiologique.

Anatomie & physiologie du foie

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme. Son poids est d'environ 1500 grammes d'un cadavre (en état normal il y'a environ 800 à 900 g de sang qui coule à l'intérieur du foie). Il mesure en moyenne 28 centimètres dans le sens transversal, 16 cm de haut et 8 cm d'épaisseur, dans la région la plus volumineuse du lobe droit. Il est d'une couleur rouge brunâtre. Sa consistance est assez ferme et cependant il est friable et se laisse déprimer par les autres organes.

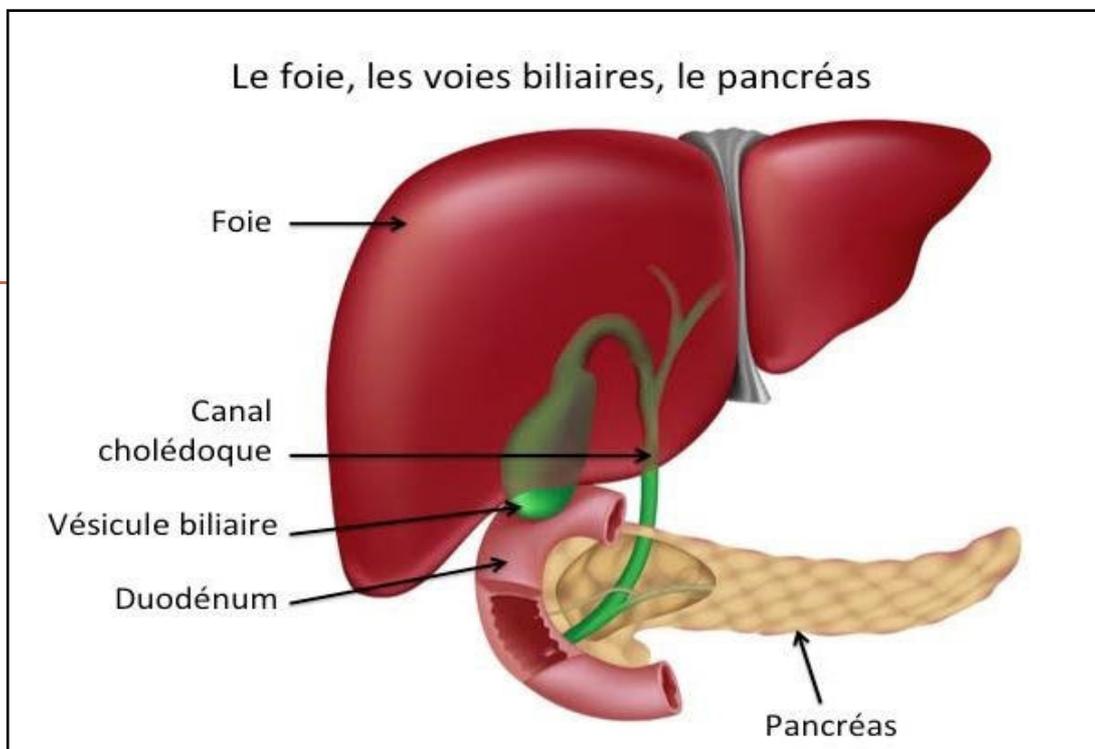


Figure 01 : Présentation d'un foie humain

L'apport sanguin du foie

Le foie est irrigué par trois types de vaisseaux :

- + La veine porte qui draine le sang du duodénum vers le foie.
- + La vaine hépatique (c'est la sortie du sang du foie vers le cœur qui va former par la suite la veine cave).
- + L'artère hépatique issue du tronc coéliquaue.

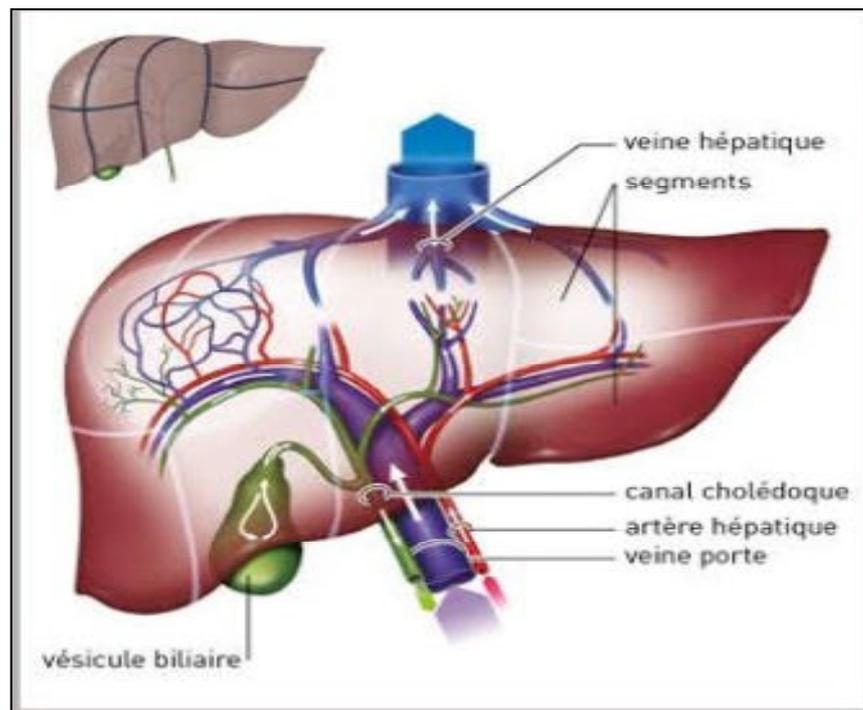


Figure 02 : la circulation du sang dans le foie.

La physiologie du foie

La situation du foie lui permet d'accomplir des fonctions indispensables à la vie : il est placé sur le trajet du courant sanguin qui provient de l'intestin, de telle sorte qu'il peut contrôler tout l'apport alimentaire.

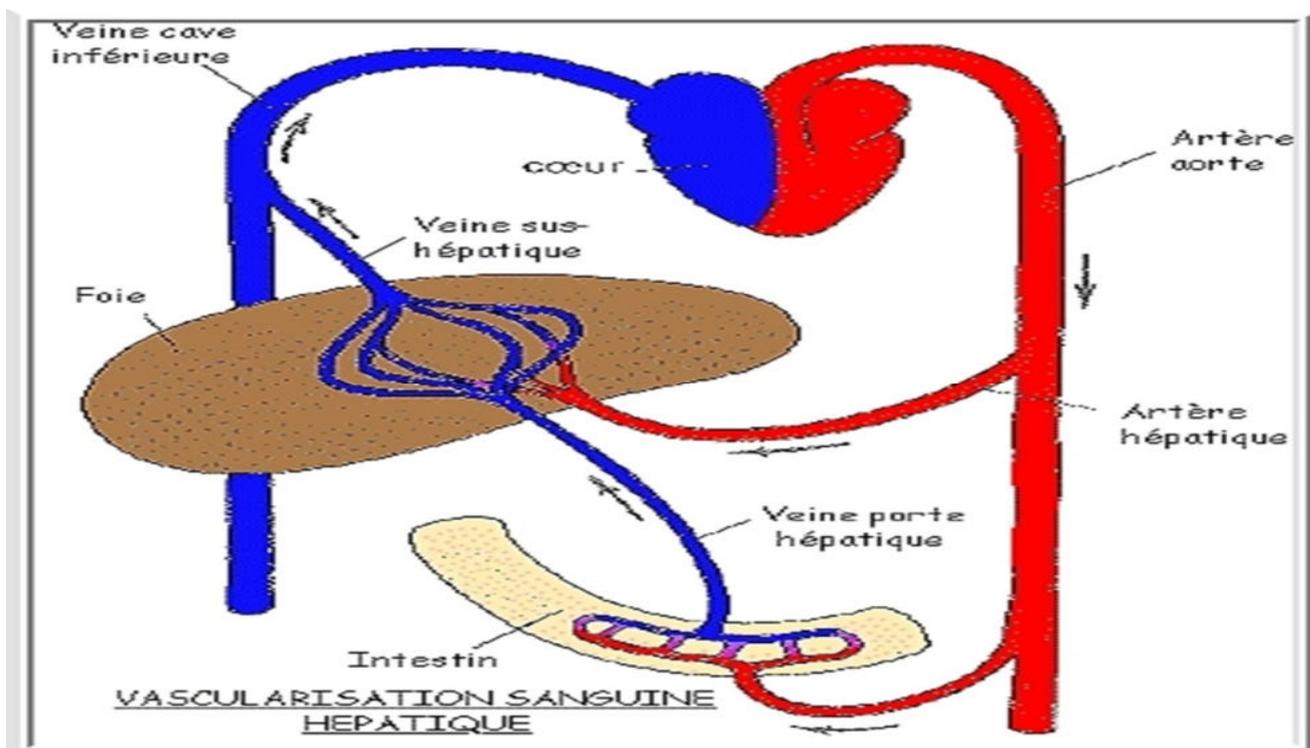


Figure 03 : La situation du foie dans le corps

✚ **La synthèse de la bile :** qui permet l'émulsion des lipides dans le duodénum et donc leur absorption ; elle est élaborée dans l'hépatocyte consiste en une solution aqueuse (~97% d'eau) contenant des molécules organiques (sels biliaires, pigments biliaires, anions organiques, cholestérol, phospholipides) et inorganiques (électrolytes).

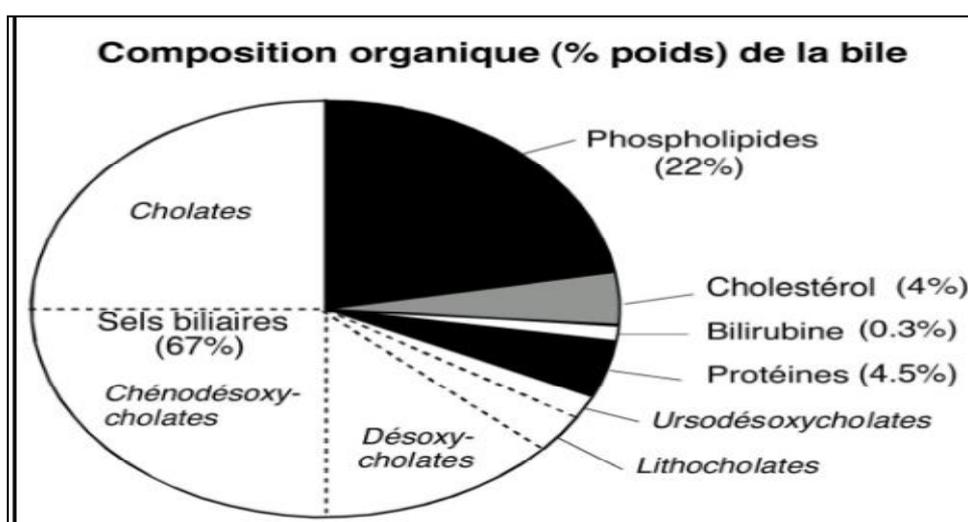


Figure 04 : le contenu organique de la bile.

✚ *Le métabolisme des glucides : (Rappel)*

Le foie joue un rôle central dans le maintien de la glycémie, que cela soit en période postprandiale ou lors du jeûne. En phase postprandiale, le foie capte le glucose en circulation lorsque la glycémie est de plus de 6,7 mmol/L afin de prévenir l'hyperglycémie. Ce glucose est rapidement converti en glucose-6-phosphate qui peut être soit transformé en glycogène, soit en lipides.

En période inter-prandiale, le rôle du foie est d'empêcher l'hypoglycémie. Pour ce faire, le foie libère du glucose par l'intermédiaire de la glycogénolyse (site de régulation: glycogène phosphorylase) et de la gluconéogenèse (déterminé par la disponibilité des précurseurs comme le lactate (principalement), le pyruvate, les acides aminés, le glycérol et par modulation hormonale [rapport glucagon : insuline]). Le foie est le seul organe (la contribution rénale est mineure) qui contient une enzyme, la **glucose-6-phosphatase**, qui permet la formation de glucose à partir de G-6-P.

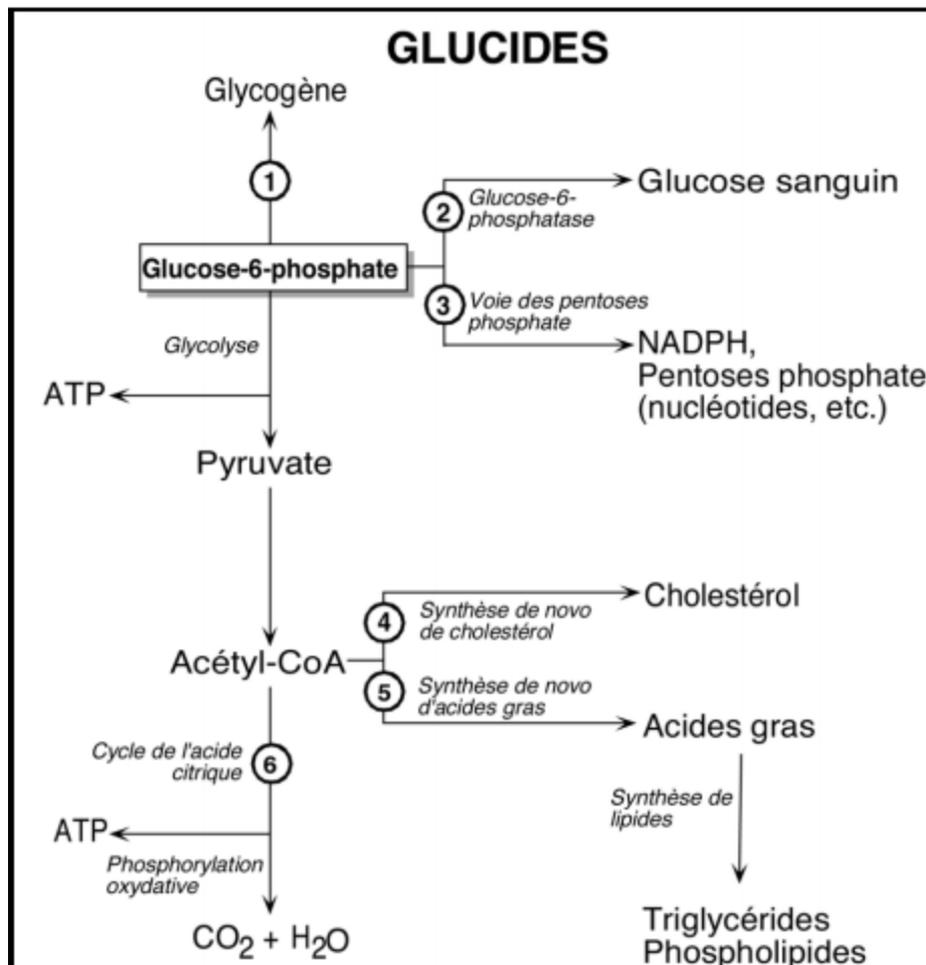


Figure 06 : Métabolisme des glucides dans le foie.

✚ **Le métabolisme des lipides : (Rappel)**

Le foie tire son énergie de l'oxydation (β -oxydation) des lipides qui proviennent de la circulation sanguine ou de ceux qui sont synthétisés sur place.

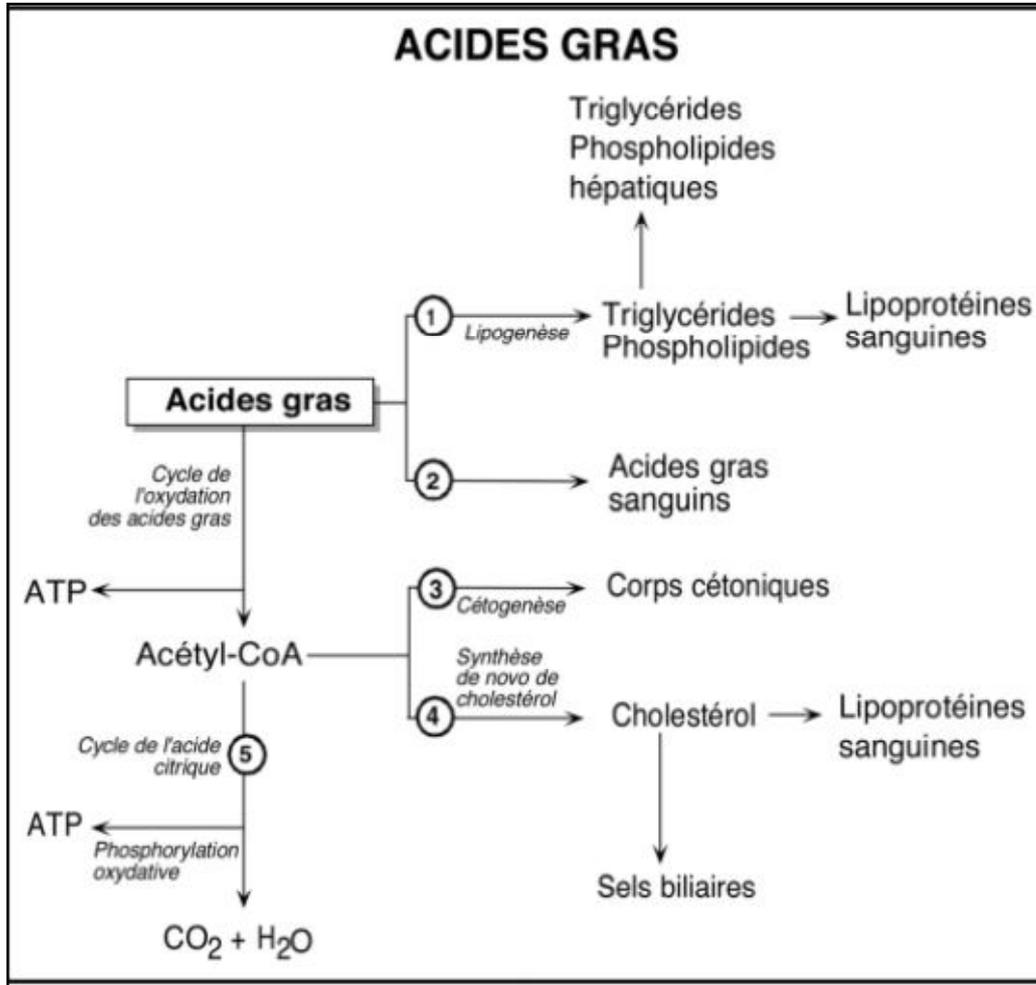


Figure 07 : Métabolisme des lipides.

✚ **Synthèse des protéines** : enzymes, facteurs de coagulation, protéines sanguine tel que l'albumine, ect

✚ **Détoxification** : le foie est le siège de la transformation et de la clairance de certains médicaments et d'autres xénobiotiques.

Anatomie microscopique du foie

Le foie est constitué de deux lobes gauche et droit, chaque lobe est constitué de plusieurs lobules hépatiques contenant la veine centro-lobulaire. A l'extrémité de ces lobules,

il y'a l'espace porte, et à l'intérieur des lobules, il existe plusieurs travées d'hépatocytes
chaque travées est bordée par des sinusoides constitué d'une triade :

- ✚ branche de l'artère hépatique
- ✚ branche de la veine porte (TD)
- ✚ canalicule biliaire (élimination certains composés dans intestin)

Débouche dans la veine centro-lobulaire.

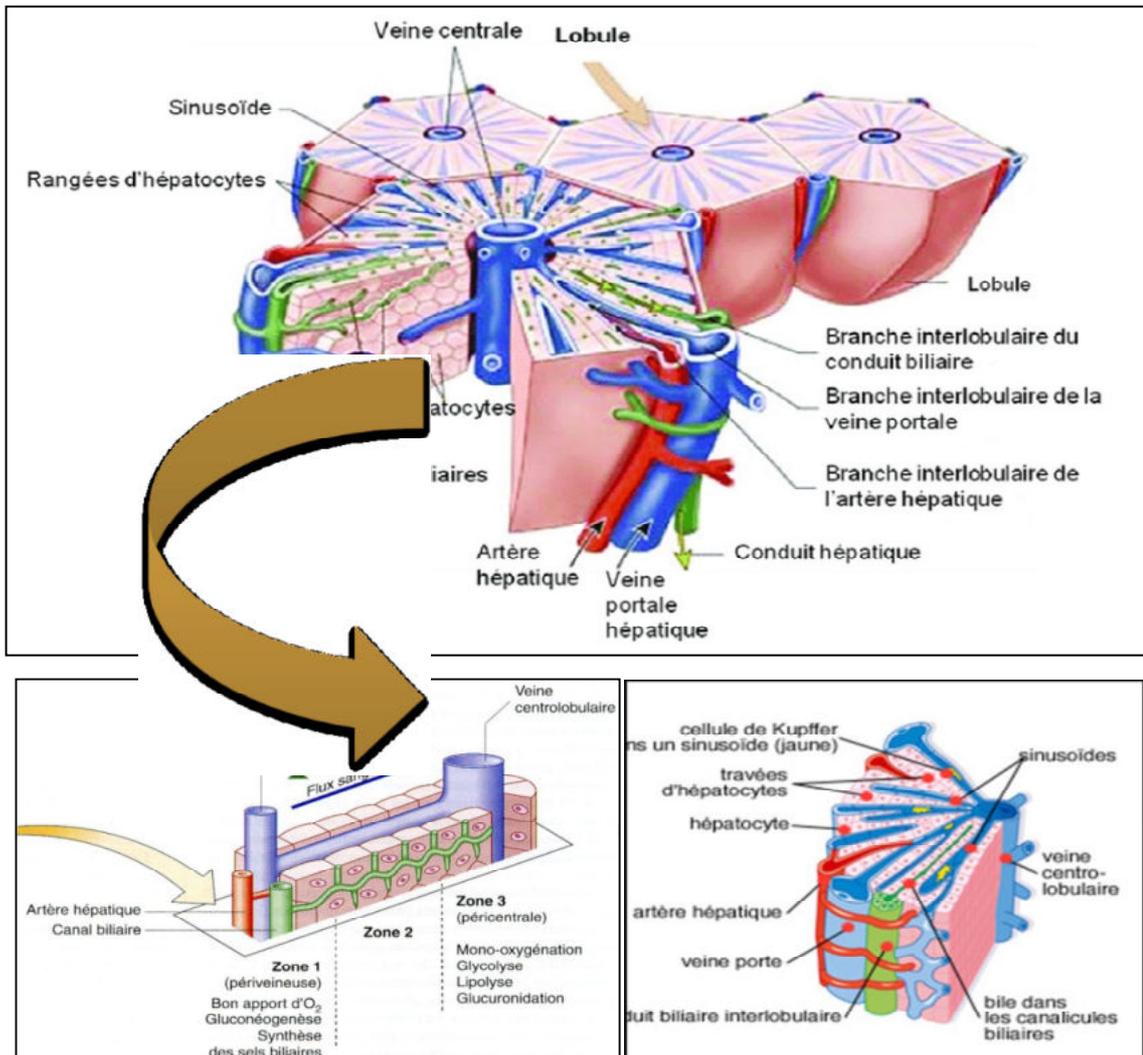


Figure 08 : L'architecture histologique du foie.

Vulnérabilité du foie

✚ 1^{er} passage du foie : passage obligé de tout composé pris par voie per os (orale).

✚ **Cycle entéropatique** : augmentation de l'exposition aux xénobiotiques liposolubles.

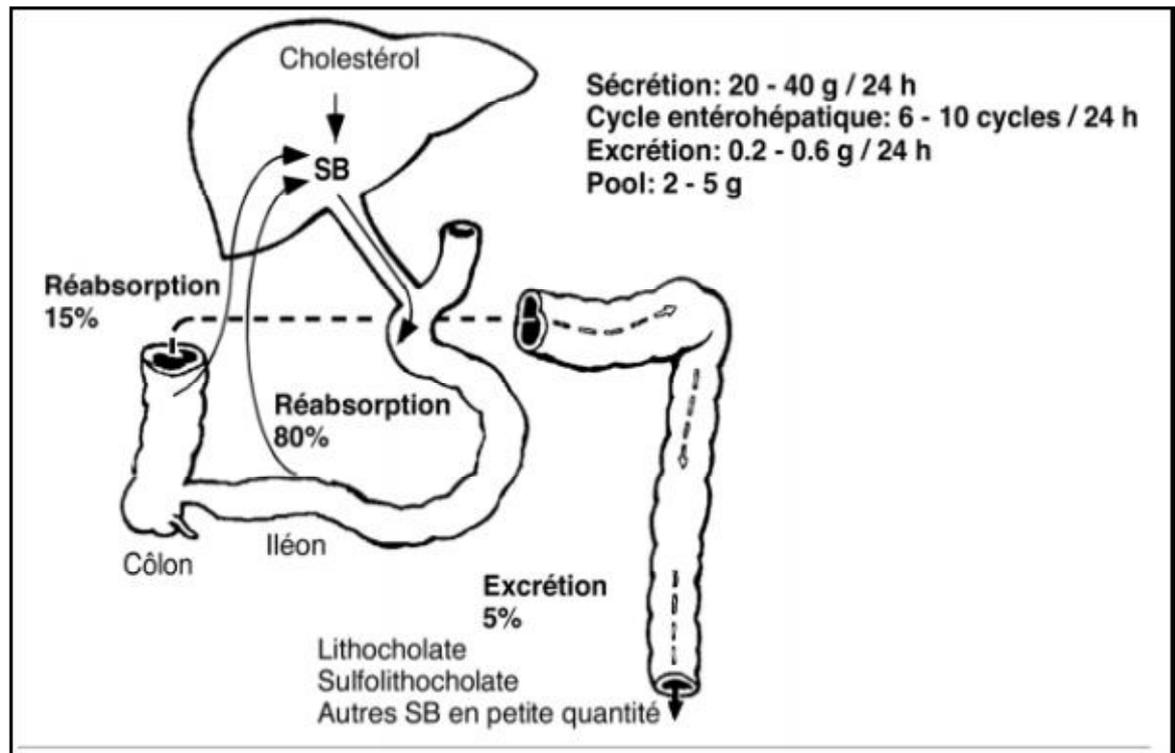


Figure 09 : Cycle entéropatique.

✚ **Rôle de la métabolisation** : la détoxification des xénobiotiques par le foie peut engendrer des espèces toxiques réactives

L'intoxication est due :

1/ zone péri portale : Sang riche en O₂ (9 à 13%) et nutriments, Mitochondries nombreuses, grosses (cycle de Krebs, chaîne respiratoire, conjugaisons...)

2/ zone intermédiaire

3/ zone centro-lobulaire : sang pauvre en O₂ (5%) et nutriments Mito petites (beaucoup de mono-oxygénase à CYP450) → biotransformation (Pauvre en glutathion) pour la phase de conjugaison ⇒ Susceptibilité spécifique de la zone 3 aux métabolites toxiques du paracétamol, CCl₄, halothane, aflatoxine B1...

Composés hépatotoxiques : très nombreux et variés

✚ **Composés inorganiques** :

Métal et sels : Ag, Be, Cd, Cu, Pb, Hg, P, Se...

✚ **Composés organiques** :

Naturels : cyanosine, sarole, acide tannique...

Mycotoxines : amanitine, aflatoxines, ochratoxines

Toxines bactériennes : botulique...

Vit A

Synthétique : alcanes halogénés, alcools, dérivés aromatiques halogénés ou nitrés...

Médicaments : + de 900

Antibiotiques, hormones, anesthésiques, psychotropes, anticonvulsivants, AINS, anticancéreux...

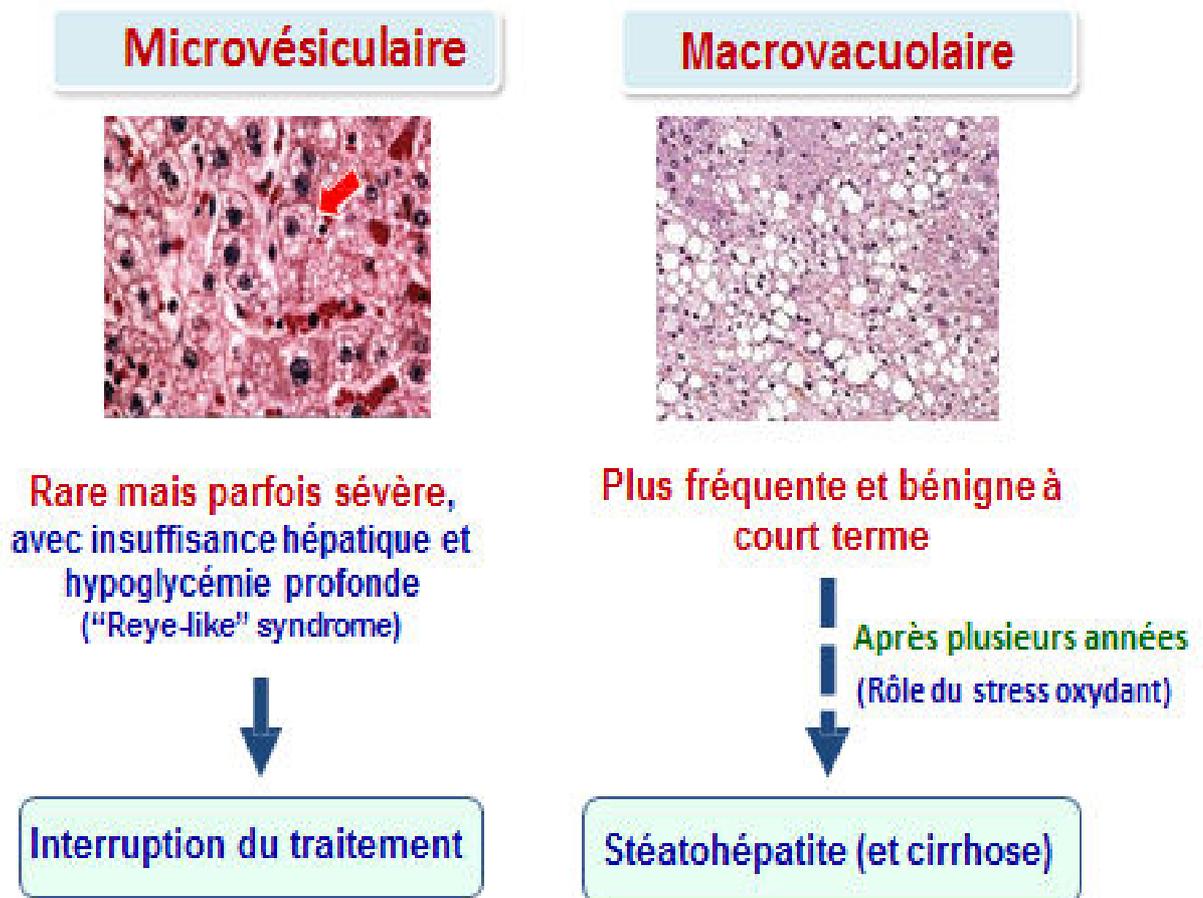
⇒ **Responsables de ½ des atteintes hépatiques.**

Principales lésions hépatiques d'origine toxique Atteintes aigues

La stéatose : la surcharge graisseuse

C'est l'accumulation des lipides à l'intérieur du cytoplasme des hépatocytes dans le foie : le foie gras.

En fonction de la taille des gouttelettes, la stéatose peut présenter une forme **macrovésiculaire** (engendrée par l'alcool le plus souvent) ou la NASH (autre xénobiotiques) bénigne et à court terme, ou **microvésiculaires** rare mais plus sévère. Seul l'examen anatomo-histologique peut établir le diagnostic du type de la stéatose et de savoir si elle est associée à une réponse inflammatoire ou nécrose.



Mécanisme des stéatoses microvésiculaires induites par les médicaments

Acide valproïque

L'incidence des intoxications par l'acide valproïque a augmenté en raison de plus larges prescriptions. L'Ac valproïque est connu pour ses effets indésirables dont les principaux sont la tératogénicité et l'hépatotoxicité. L'hépatotoxicité se manifesterait principalement via le **dysfonctionnement mitochondrial** par plusieurs voies d'inhibition de la **β -oxydation des AG**.

✚ A concentrations intracellulaires élevées, l'AVP **bloque** la **butyrobétaine-3-hydroxylase**, enzyme responsable **de la synthèse de L-carnitine**, et forme des esters avec la L carnitine entraînant une diminution des concentrations intracellulaires de **ce cofacteur** qui est nécessaire **au transport des AG à travers la membrane mitochondriale** et donc à leur **β -oxydation**.

✚ Mutant le gène SREBF1 (Le facteur de transcription 1 liant les éléments régulateurs des stérols) codant pour une protéine qui permet la **β -oxydation des acides gras**.

Lorsque la **β -oxydation** est **inhibée**, les AG libres s'accumulent dans le cytosol sous forme libre ou estérifiée en **triglycérides** émulsifiés provoquant une **stéatose** typiquement microvésiculaires (figure 10). Une réduction sévère de l'oxydation des acides gras peut avoir plusieurs conséquences au niveau biochimique :

- Une diminution de la synthèse d'ATP induite par l'altération de la phosphorylation oxydative qui peut aboutir à la sortie du cytochrome c, activant alors le processus d'apoptose et la survenue d'une nécrose concomitante.
- Une diminution de la production des corps cétoniques (acétoacétate et β -hydroxybutyrate)
- Une accumulation dans le plasma et les urines de dérivés d'acides gras (par exemple, acyl-carnitine et acylglycine) ;
- Une réduction de la gluconéogenèse qui peut expliquer l'hypoglycémie sévère survenant chez certains individus.

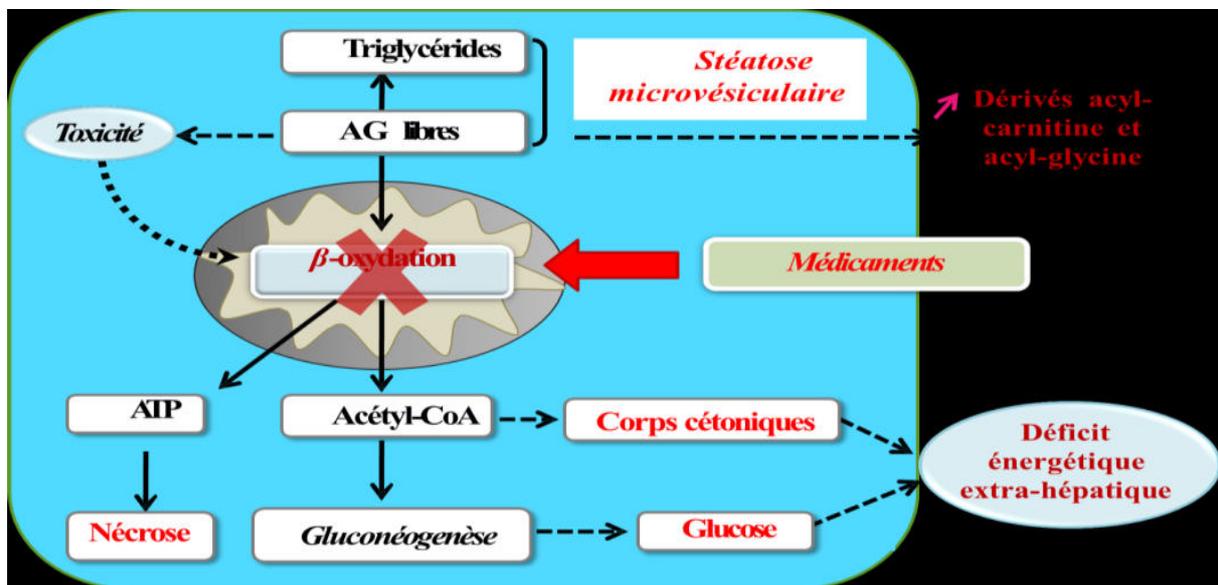


Figure 10 : Mécanisme d'action de l'acide valproïque.

Mécanisme des stéatoses microvésiculaires induites par les médicaments

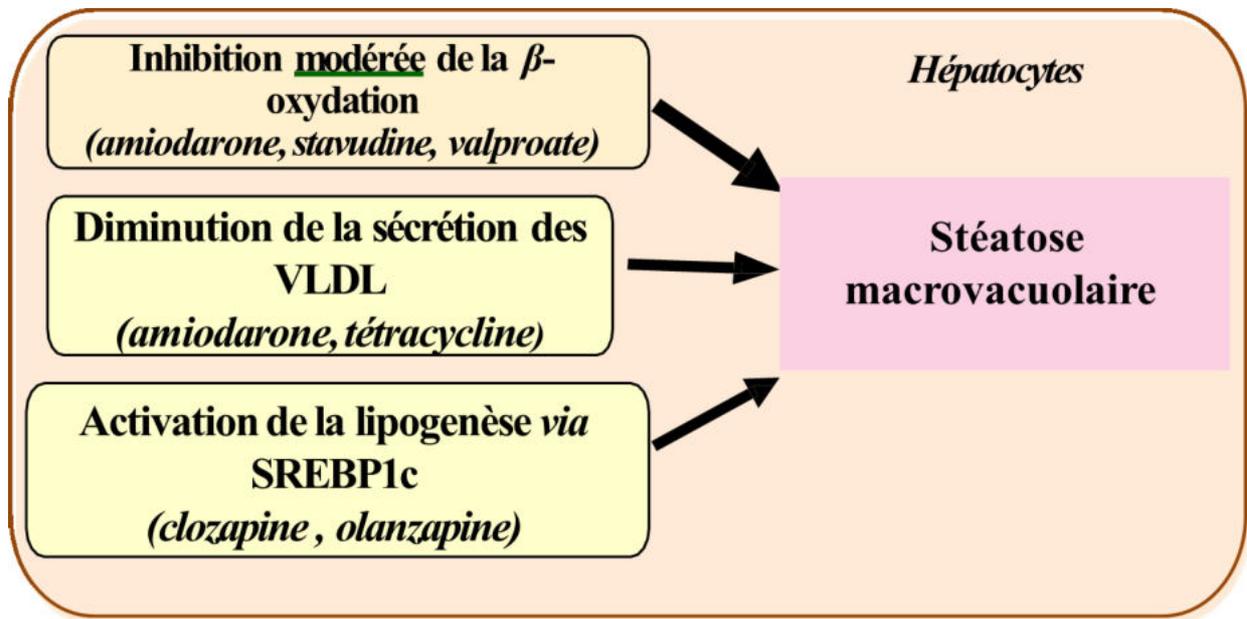


Figure 11 : Mécanisme d'action de certains xénobiotiques une stéatose macrovésiculaires.

Facteurs pouvant favoriser une aggravation d'une hépatotoxicité

- + Facteur physiologique (sexe, âge) et nutritionnel
- + Obésité & diabète
- + Alcool
- + Facteur génétique
- + Association médicamenteuse

La cholestase : hépatotoxicité par inhibition des transporteurs des acides biliaires.

Définition : c'est l'arrêt de l'écoulement de la bile soit part des mécanismes :

- formation de la bile \longrightarrow inhibition des transporteurs écoulement
- Atteinte des jonctions serrées \longrightarrow ↓ contractilité : Canalicule biliaire se contracte pour faire avancer la bile (\exists toxine qui inhibe cette contraction)

Mécanisme de la cholestase par l'inhibition de l'écoulement des acides *biliaires et la bilirubine biliaire*

De nombreux médicaments sont capables d'induire une cholestase, tels que les contraceptifs oraux, la ciclosporine, la rifampicine, le glibenclamide et l'amiodarone. Les mécanismes par lesquels les médicaments peuvent induire une cholestase ne sont pas tous connus. Cependant, un mécanisme important semble l'inhibition de la protéine *Bile Salt Export Pump* (BSEP) et la *Multidrug Resistance-associated Protein 2*, situées au niveau de la membrane apicale (canaliculaire) de l'hépatocyte et jouant un rôle majeur dans la sécrétion des acides biliaires. L'accumulation des acides biliaires et de la bilirubine en excès dans le cytoplasme peut alors avoir divers effets délétères au niveau des hépatocytes, et induire finalement la mort des hépatocytes par différents mécanismes.

Ces mécanismes peuvent impliquer les mitochondries par l'induction d'un stress oxydatif. La mort des hépatocytes par l'intermédiaire de la toxicité des acides biliaires peut expliquer pourquoi la cholestase est associée dans certains cas à une atteinte hépatocytaire (hépatite cholestatique).

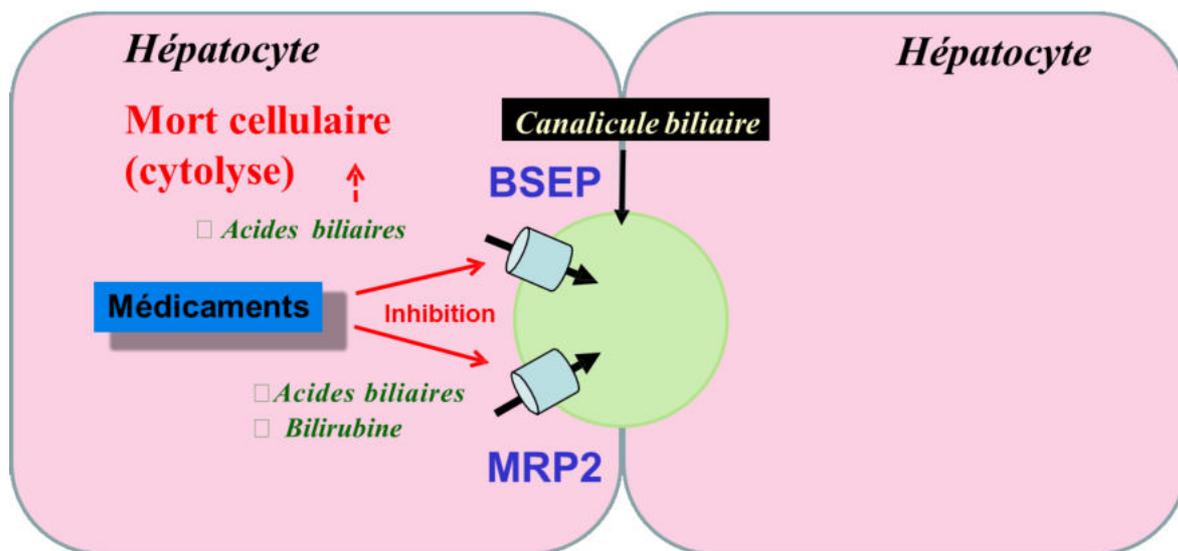


Figure 12 : Mécanisme d'action de certains xénobiotiques sur l'inhibition de l'écoulement de la bile.

Conséquences

- Augmentation des taux sanguins des composés excrétés normalement dans la bile : bilirubine conjuguée, et acides et sels biliaires
- Selles pâles et blanchâtres (↓ acides et sels biliaires /intestin)
- Atteinte rénale (dépôt bilirubine)
- Ictère : «jaunisse ».

Hépatite cytolytique

Elle peut prendre deux formes :

- + *Origine immunologique allergique*
- + *Hépatotoxicité impliquant la formation de métabolites réactifs par les cytochromes P450*

Mécanisme d'une hépatotoxicité impliquant la formation de métabolites réactifs par les cytochromes P450 :

La métabolisation médicamenteuse : (*Rappel*)

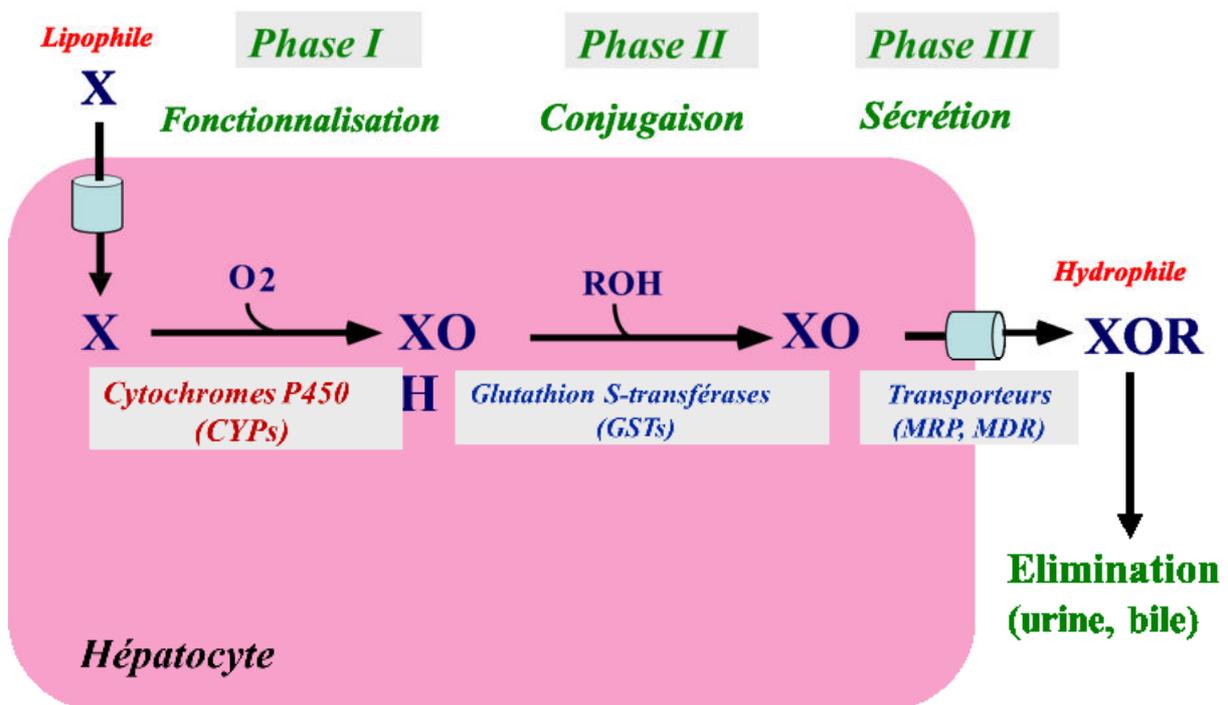


Figure 1 3 : Mécanisme d'un métabolisme hépatique (médicament ou autre xénobiotiques).

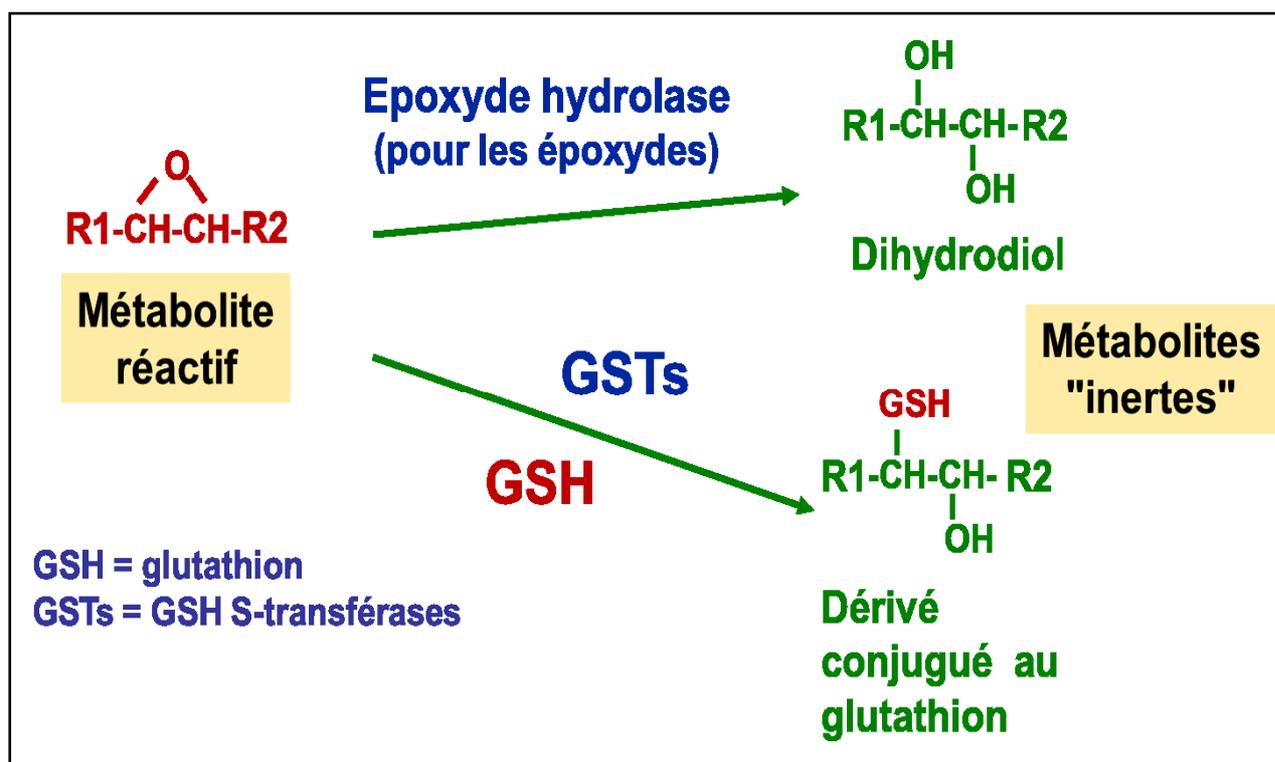


Figure 13 : La conjugaison d'un métabolite réactif engendré par la Cytochrome pour aboutir à un métabolite inerte soit par l'époxyde hydrolase soit par le glutathion S transférase.

Dans le cas où il y'a une surcharge de réactif trop importantes, les systèmes de détoxification sont débordés conséquences délétères pour les hépatocytes.

Mécanisme d'une hépatotoxicité cytolytique : **Origine immunologique allergique**
(Rappel)

Un mécanisme indirect pourrait aussi impliquer, secondairement à la destruction des hépatocytes, l'activation des macrophages (et d'autres cellules impliquées dans l'inflammation et l'immunité innée telles que les cellules natural killer [NK] et les polynucléaires neutrophiles). En effet, la mort des hépatocytes va entraîner le recrutement de cellules inflammatoires dont le rôle va être d'éliminer par phagocytose les cellules détruites.

L'activation de ces cellules entraîne cependant une surproduction de cytokines qui peuvent induire la mort d'hépatocytes non encore endommagés. Les principales cytokines responsables de ces dommages collatéraux sont le tumor necrosis factor alpha (TNF-a) et l'interleukine 1 (IL1).

Evolution : atteinte chroniques

Fibrose :

✚ Foyers de nécrose →fibrose cicatricielle (Mort d'hépatocytes) =↑ trame conjonctive du tissu au niveau parenchyme hépatique Remplacée par collagène

Cirrhose :

✚ Si l'exposition continu :

Nouveau foyers de nécrose →fibrose→ Fibrose qui s'étend sur plusieurs lobules
Cirrhose →transformation de l'architecture du foie.

Evaluation d'une hépatotoxicité :

La stéatose :

Augmentation des transaminases ALAT et SALT, γ GT (gamma GT) et bilan lipidique.

La cholestase :

Augmentation de la bilirubine sérique dans le sang, Augmentation des transaminases ALAT et SALT, γ GT (gamma GT), la phosphatase alcaline

Références bibliographiques

[1] Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 4 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants, *The Lancet*. 5 387 (2016) 1377–1396. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.

[2] K.G.M.M. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet, J.I. Cleeman, K.A. Donato, J.- 7 C. Fruchart, W.P.T. James, C.M. Loria, S.C. Smith, Harmonizing the Metabolic 8 Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task 9 Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; 10 American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis 11 Society; and International Association for the Study of Obesity, *Circulation*. 120 (2009) 12 1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

- [3] J. Kaur, A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome, *Cardiol. Res. Pract.* 2014 (2014) 1–21. doi:10.1155/2014/943162.
- [4] M. Uzunlulu, O. Telci Caklili, A. Oguz, Association between Metabolic Syndrome and Cancer, *Ann. Nutr. Metab.* 68 (2016) 173–179. doi:10.1159/000443743.
- [5] P.S. Ward, C.B. Thompson, Metabolic Reprogramming: A Cancer Hallmark Even Warburg Did Not Anticipate, *Cancer Cell.* 21 (2012) 297–308. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.014.
- [6] J. Legler, T. Fletcher, E. Govarts, M. Porta, B. Blumberg, J.J. Heindel, L. Trasande, Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting 22 Chemicals in the European Union, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (2015) 1278–1288. doi:10.1210/jc.2014-4326.
- [7] E.N. Ngwa, A.-P. Kengne, B. Tiedeu-Atogho, E.-P. Mofu-Mato, E. Sobngwi, Persistent 25 organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes, *Diabetol. Metab. Syndr.* 7 (2015) 26–41. doi:10.1186/s13098-015-0031-6.
- [8] K. Hardonnière, M. Fernier, I. Gallais, B. Mograbi, N. Podechard, E. Le Ferrec, N. Grova, B. Appenzeller, A. Burel, M. Chevanne, O. Sergent, L. Huc, S. Bortoli, D. Lagadic Gossman, Role for the ATPase inhibitory factor 1 in the environmental carcinogen induced Warburg phenotype, *Sci. Rep.* 7 (2017) 195. doi:10.1038/s41598-017-00269-7.
- [9] K. Hardonnière, E. Saunier, A. Lemarié, M. Fernier, I. Gallais, C. Héliers-Toussaint, B. Mograbi, S. Antonio, P. Bénit, P. Rustin, M. Janin, F. Habarou, C. Ottolenghi, M.-T. Lavault, C. Benelli, O. Sergent, L. Huc, S. Bortoli, D. Lagadic-Gossman, The environmental carcinogen benzo[a]pyrene induces a Warburg-like metabolic reprogramming dependent on NHE1 and associated with cell survival, *Sci. Rep.* 6 36 (2016) 30776. doi:10.1038/srep30776.
- [10] C. Lukowicz, S. Ellero-Simatos, M. Régnier, A. Polizzi, F. Lasserre, A. Montagner, Y. Lippi, E.L. Jamin, J.-F. Martin, C. Naylies, C. Canlet, L. Debrauwer, J. Bertrand-Michel, T. Al Saati, V. Théodorou, N. Loiseau, L. Mselli-Lakhal, H. Guillou, L. Gamet Payrastre, Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice: Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor, *Environ. Health Perspect.* 126 (2018) 067007. doi:10.1289/EHP2877.

1. Introduction

Les reins sont les organes qui assurent notamment la filtration du sang et la production de l'urine ; ils jouent un rôle essentiel d'épurateur et de régulateur de l'organisme.

1. Anatomie des reins

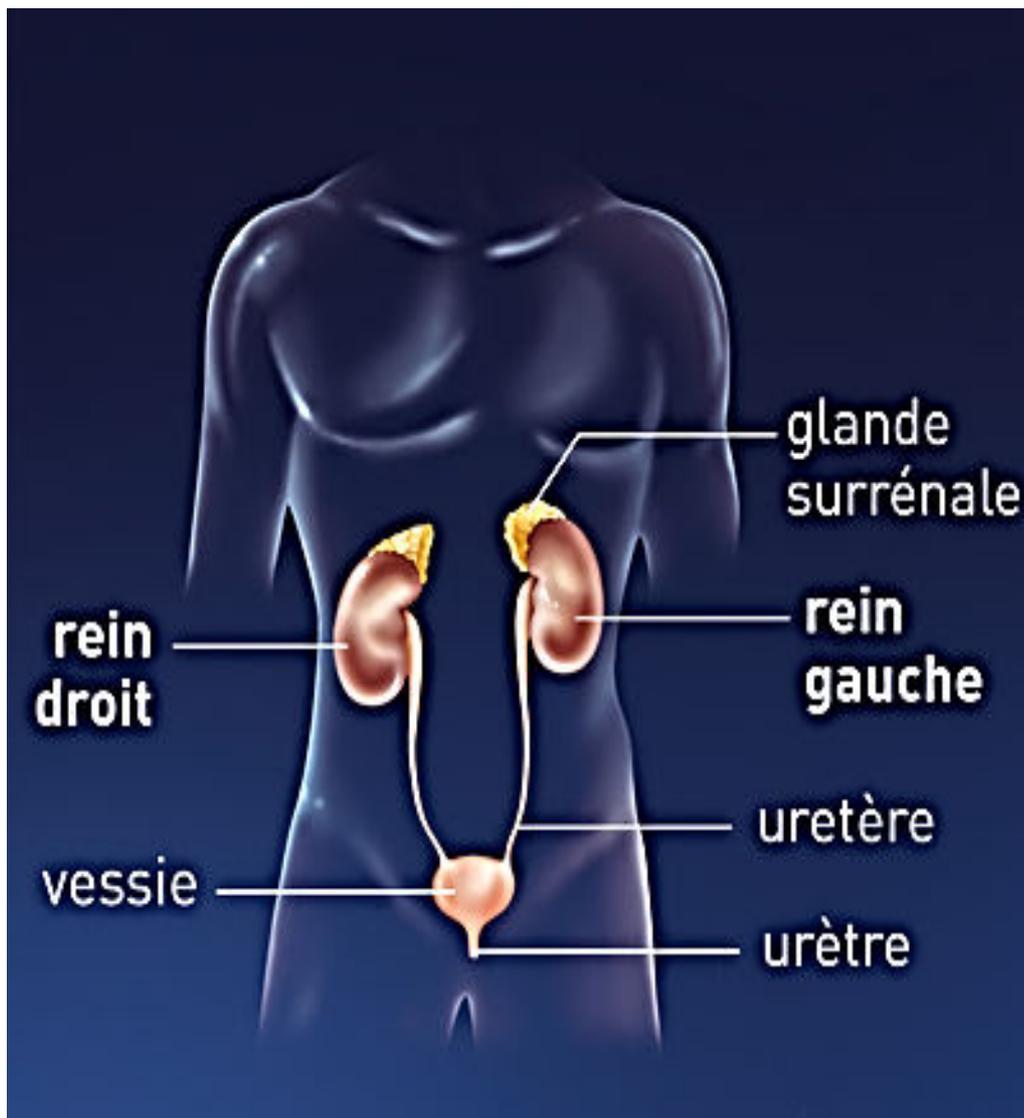


Figure 1 : Reins dans l'appareil urinaire

1.1. Reins dans l'appareil urinaire

Les reins font partie de l'appareil urinaire qui comprend par ailleurs :

- ❖ La vessie,
- ❖ Les uretères (Deux longs canaux qui relient les reins et la vessie),
- ❖ L'urètre et un autre canal qui relie la vessie à l'extérieur.

Les reins sont surmontés chacun d'une glande surrénale.

Les reins fonctionnent comme un filtre qui sépare les déchets circulant dans notre sang et les élimine en produisant l'urine.

Nous possédons en principe deux reins, situés dans l'abdomen à la hauteur des deux dernières côtes et à proximité du dos.

Ils sont disposés de manière symétrique de chaque côté du corps :

- le rein droit se trouve en dessous et en arrière du FOIE
- le rein gauche en dessous et en arrière de la RATE.

1.2. Structure du rein

Chaque rein, dont la forme ressemble à celle d'un haricot, mesure environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur.

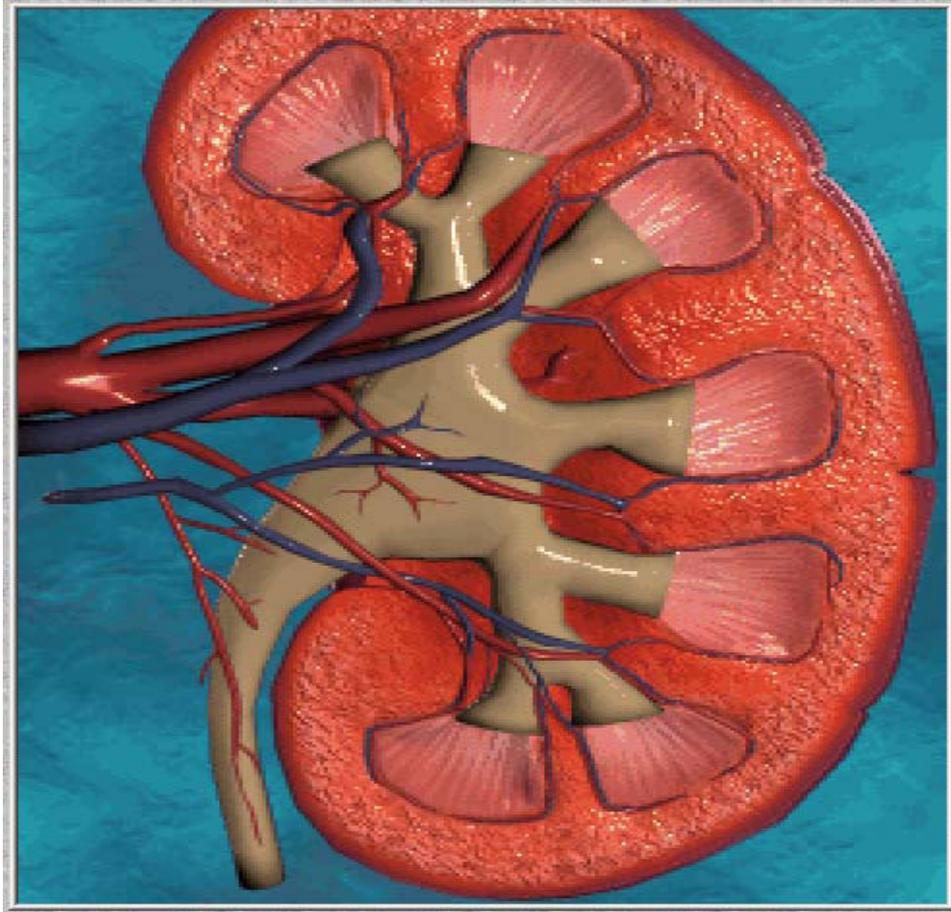


Figure 2 : Structure du rein

Il se compose de plusieurs parties :

- La capsule (l'enveloppe externe qui protège le rein),
- Les calices et le bassinet (les cavités où est collectée l'urine).
- Le parenchyme rénal : cette partie renferme environ un million de petites structures appelées NÉPHRONS (ce sont précisément eux qui filtrent le sang et produisent l'urine).

Une fois fabriquée par les néphrons, l'urine est d'abord recueillie dans les calices puis elle s'écoule dans le bassinets puis dans l'uretère

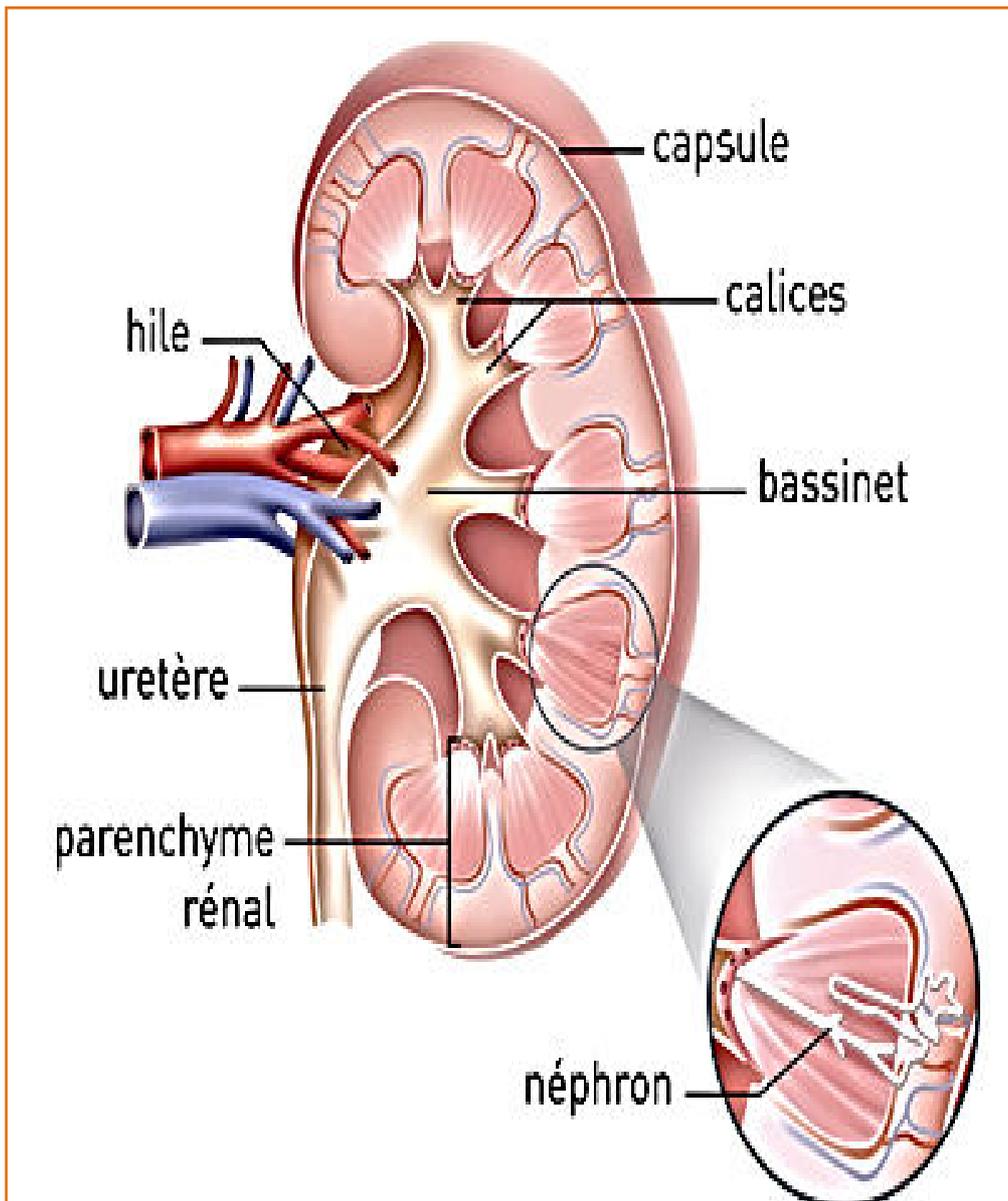


Figure 3 : Néphron dans le Rein

1.3. Circulation sanguine et lymphatique dans le rein

Les reins sont parcourus par de nombreux vaisseaux sanguins.

Le sang arrive dans chaque rein via une artère rénale qui provient d'une ramification de l'aorte.

Une fois filtré, le sang repart par la veine rénale qui rejoint la veine cave inférieure.

Les reins sont également parcourus de vaisseaux lymphatiques.

1. "Les reins": Dans la circulation sanguine qui mène au foie et aux reins, les déchets s'accumulent. Des amonies toxiques sont rééduquées dans les écoles du foie et transformées en urée avant de

rejoindre le sang, où elles dégagent une odeur épouvantable. Dans les reins, un tour de montagnes russes délivre les globules rouges de leurs impuretés. Dans des bassins de décantation, les hormones récupèrent tout ce qui peut l'être: sel, sucre, eau, globules. Leur capitaine raconte l'histoire d'un rein qui, à cause d'un abus de boisson, s'était trouvé bloqué par les déchets accumulés. Après leur dernier tri, les déchets sont envoyés dans l'uretère et la vessie, puis évacués dans les urines.

2. "Le système lymphatique": Dans les vaisseaux lymphatiques, les aliments se dirigent vers les ganglions, des filtres pièges où ils sont sévèrement contrôlés avant de rejoindre le sang. Comme Pierrot est griffé par un chat, les staphylocoques s'infiltrent. Certains d'entre eux sont repérés dans un ganglion et exterminés. Arrivé au terme de ses 120 jours de vie, Maître Globus va se reposer dans la rate. Aussitôt après, un bébé Globus sort des chaînes de production. Dans la citerne de Pecquet, le plus grand réservoir d'aliments du corps, le produit de la digestion des intestins, le chyle, se déverse. Les aliments y sont puisés, puis envoyés dans le canal thoracique pour pénétrer la circulation sanguine. Les staphylocoques survivants profitent d'une faiblesse des défenses du corps pour infecter un ganglion du cou. Le docteur injecte à Pierrot des antibiotiques qui viennent secourir les globules blancs.

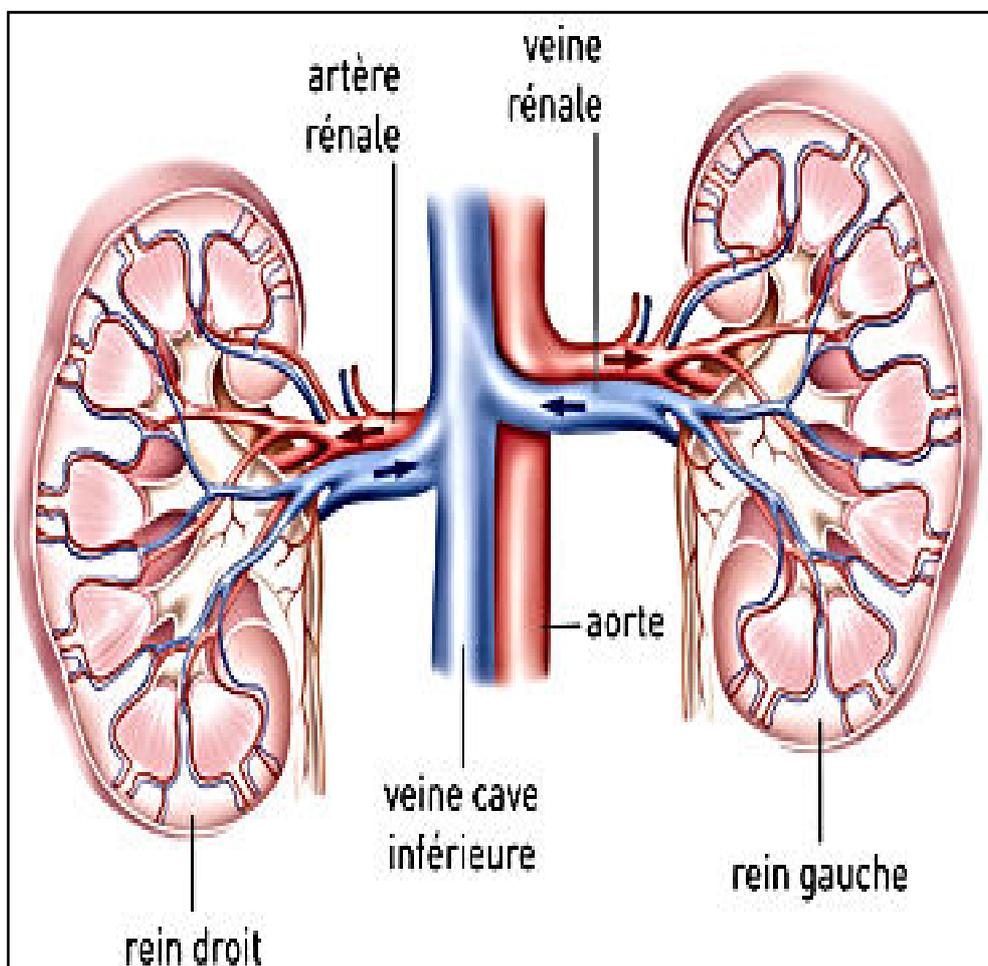


Figure 4 : Circulation sanguine dans le rein

4. Fonction du rein

Grâce à sa capacité à filtrer le sang, le rein peut en trier et en réguler les composants.

- Maintien du volume/composition liquides de l'organisme (homéostasie: équilibre en eau et en substances minérales telles que: sodium, potassium, calcium, etc).
- Elimination des déchets produits par l'organisme comme l'urée, l'acide urique ou la créatinine et les substances étrangères comme les résidus des médicaments, dont l'accumulation serait toxique pour l'organisme.
- Régulation et maintient de nécessaire à l'organisme.
- Enfin, il produit plusieurs hormones dont l'érythropoïétine (EPO) qui stimule la production des globules rouges, et la rénine qui participe au contrôle de la tension.

5. Physiologie

5.1. Structure du néphron

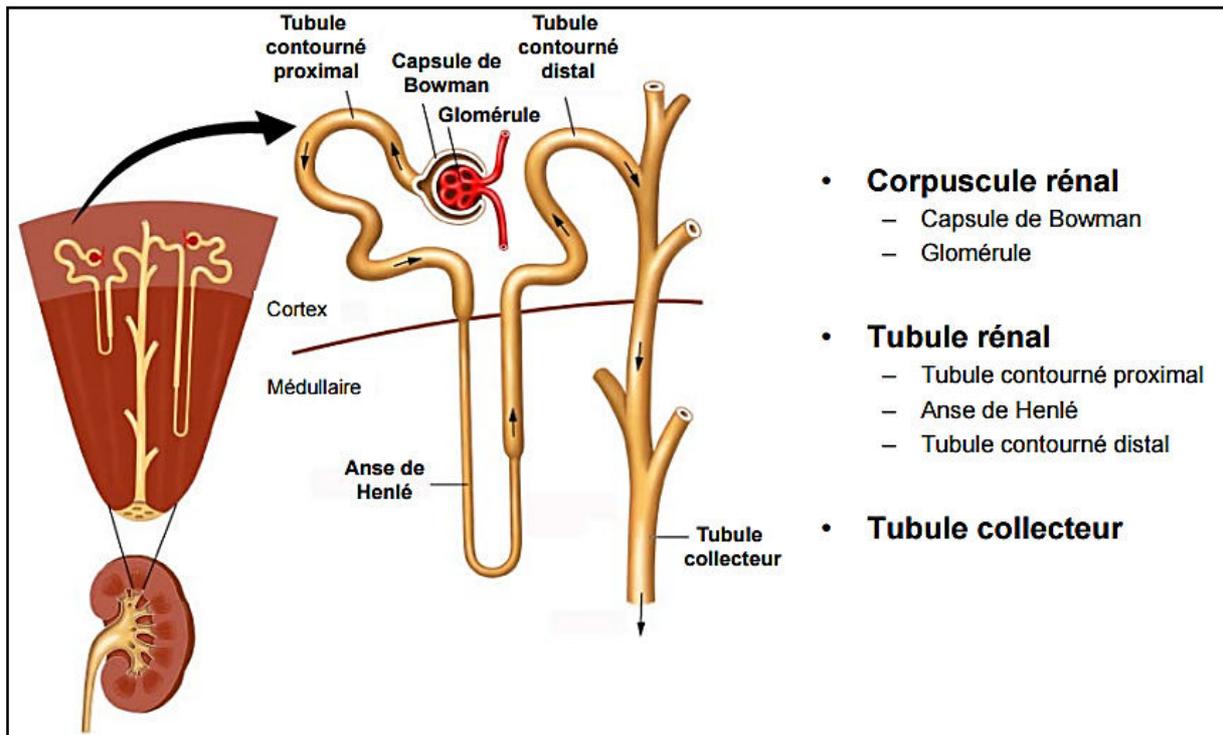


Figure 5 : Structure du néphron

- Le rein reçoit 25% du débit sanguin cardiaque, (dont 1/5 est directement délivré aux glomérules) ce qui le rend vulnérable aux toxines endogènes et exogènes.
- Au cours du processus de filtration des déchets du sang, les reins peuvent être exposés à des concentrations élevées de substances toxiques d'origine endogène et exogène.

6. Néphropathies toxiques

6.1. Epidémiologie

6.1.1. En France:

- 3 millions de personnes ont une maladie rénale (beaucoup l'ignorent)
- 45 000 sont en IRC terminale
- 7 000 nouveau cas chaque année
- Ce chiffre ↑ 6%/an
- 31 000 survivent grâce à la dialyse
- 23 000 survivent grâce à une greffe
- 1% de ces cas seraient d'origine toxique: médicaments+++

6.2. Etiologies

Tableau 1: Néphropathies toxiques

6.2.1. Trois grands groupes:

Plomb	IRC (Insuffisance rénale chronique)
Mercure	Néphrite azotémique
Tétrachloréthane	Hépatonéphrite
Tétrachlorure de carbone	Néphrite aiguë ou subaiguë Hépatonéphrite
Dérivés halogénés des Hydrocarbures aliphatiques	IRA (Insuffisance rénale aiguë)
Pesticides (dérivés nitrés du Phénol, pentachlorophénol, Bromoxymil, ioxymil)	IRA (au cours d'une Intoxication aiguë)
Hydrogène arsénié	Néphrite azotémique
Cadmium	Néphropathie avec protéinurie

6.2.1.1. Métaux lourds

- **Plomb:**
 - Sources: peintre, plombier, batterie auto, ...
 - Voies de contamination: Respiratoire, orale et cutanée

- Type néphropathie:
- Tubulo-interstitielle chronique
- Évolution vers IRC
- Autres manifestation: digestive, neuro., hémato., HTA, ...

- **Cadmium:**
 - Sources: industrie alliage, batterie..
 - Voies contamination: Respiratoire++, orale
 - Type néphropathie:
 - Tubulopathie proximale
 - Autres manifestation: lithiase rénale, ostéoporose,

- **Mercure:**
 - Sources: industrie miroir, dentisterie...
 - Voies contamination: Respiratoire +++
 - Type néphropathie:
 - Nécrose tubulaire aiguë, IR Aiguë
 - Tubulopathie chronique
 - Glomérulonéphrite extramembraneuse
 - Autres manifestation: Tremblement, insomnie, excitabilité.

- **Chrome:**
 - Sources: production alliages, lithographie, textile,...
 - Voies contamination: Respiratoire, orale et cutanée
 - Type néphropathie:
 - Nécrose tubulaire
 - Tubulopathie proximale
 - Autres manifestation: ulcérations cutanées, ulcération nasale,...

- **Germanium:**
 - Sources: industrie semi-conducteur..
 - Voies contamination: orale et pulmonaire
 - Type néphropathie:

- Interstitielle chronique
- Autres manifestation: Hépatite toxique

- **Autres Métaux**

- ❖ Bismuth
- ❖ Uranium
- ❖ Cuivre
- ❖ Arsenic
- ❖ Silice cristalline

6.2.1.2. Solvants organiques

- **Tétrachlorure de carbone:**

- Sources: industrie chimique, laboratoire de recherche..
- Voies contamination: Respiratoire+++ , cutanée
- Type néphropathie:
- Nécrose tubulaire
- Glomérulaire et tubulo-interstitielle

- **Ethylène glycol:**

- Sources: liquide de refroidissement,..
- Voies contam.: Cutanée ++, respiratoire, digestive
- Type néphropathie:
- Cristaux d'oxalate de Calcium urinaire qui se précipitent pour donner nécrose avec IR
- Autres manif.: dépression SNC, nystagmus

6.2.1.3 Herbicides Pesticides

- Paraquat (intoxication suraiguë IRA, int. aiguë)
- Cyanure
- Dioxine
- Diphényl
- Cyclohexamides
- Insecticides organochlorés

6.2.2. AUTRES AGENTS NEPHROTOXIQUES PROFESSIONNELLES

- **Méthémoglobinisants :**
 - nitrites et nitrates, aminophénol, colorants aniline, bromates, chlorates, métopropramide, nitrobenzène, oxydes azotés, nitroglycérine.

- **Agents végétaux et biologiques :**
 - Champignons (p. ex. *Amanita phalloïde*, intoxication muscarinique sévère), venins de serpent et d'araignées, piqûres d'insectes, aflatoxines.

- **Rayonnements ionisants**

6.2.3. CANCER DU REIN

- Rare, 2,5% des cancers chez l'Homme,
- > 90% = Adénocarcinomes
- **Fréquence**
 - ✓ Industrie chimique et pétrochimie,
 - ✓ Imprimerie, nettoyage à sec, industrie des métaux,
 - ✓ Peintre, pompier,
- **Toxiques incriminés:**
 - Di-isocyanate de toluène,
 - Polychlorures de biphényle,
 - Plomb,
 - Trichloréthène

Références bibliographiques

STEPHANIE LYSZYK (2014) les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine : étude sur les connaissances et informations transmises aux patients. Thèse Université de Lorraine Faculté de Pharmacie

Barille A. (1986) les reins - le système lymphatique ref. Tu3070 série il était une fois... La vie n° 9.

Physiologie du système respiratoire

I. Anatomie fonctionnelle du système respiratoire

I.1. Les voies de conduction et les voies respiratoires

Du point de vue fonctionnel, le système respiratoire est constitué d'une zone de conduction et d'une zone respiratoire.

La zone de conduction comprend toutes les voies respiratoires, des conduits relativement rigides qui acheminent l'air à la zone respiratoire. Les organes de la zone de conduction ont aussi pour rôle de purifier, d'humidifier et de réchauffer l'air inspiré. Parvenu dans les poumons, l'air contient beaucoup moins d'agents irritants qu'à son entrée dans le système, et il est comparable à l'air chaud et humide des climats tropicaux.

La zone respiratoire, le siège des échanges gazeux, est composée exclusivement de structures microscopiques, soit les bronchioles respiratoires, les conduits alvéolaires et les alvéoles.

Nez

Le nez, seule partie du système respiratoire visible extérieurement. Le nez fournit un passage pour les gaz respiratoires, humidifie et réchauffe l'air inspiré, filtre l'air inspiré et le débarrasse des corps étrangers.

L'air inspiré tourbillonne dans les anfractuosités des cavités nasales, tandis que les particules non gazeuses, plus lourde, sont déviées vers les surfaces recouvertes de mucus qui les captent. De la sorte, peu de particules dépassant 4 μm pénètrent plus loin que les cavités nasales.

Pharynx

Forme un entonnoir, relie les cavités nasales et la bouche au larynx et à l'œsophage. Il est donc emprunté par l'air et les aliments. Le pharynx s'étale sur une longueur d'environ 13 cm. Comprend 3 parties : oropharynx, nasopharynx et laryngopharynx.

Larynx

Il renferme les cordes vocales. Il fournit un passage à l'air, et il sert de mécanisme d'aiguillage pour diriger l'air et les aliments dans les conduits appropriés. L'épiglotte empêche les aliments et les liquides d'entrer dans les conduits aériens au cours de la déglutition.

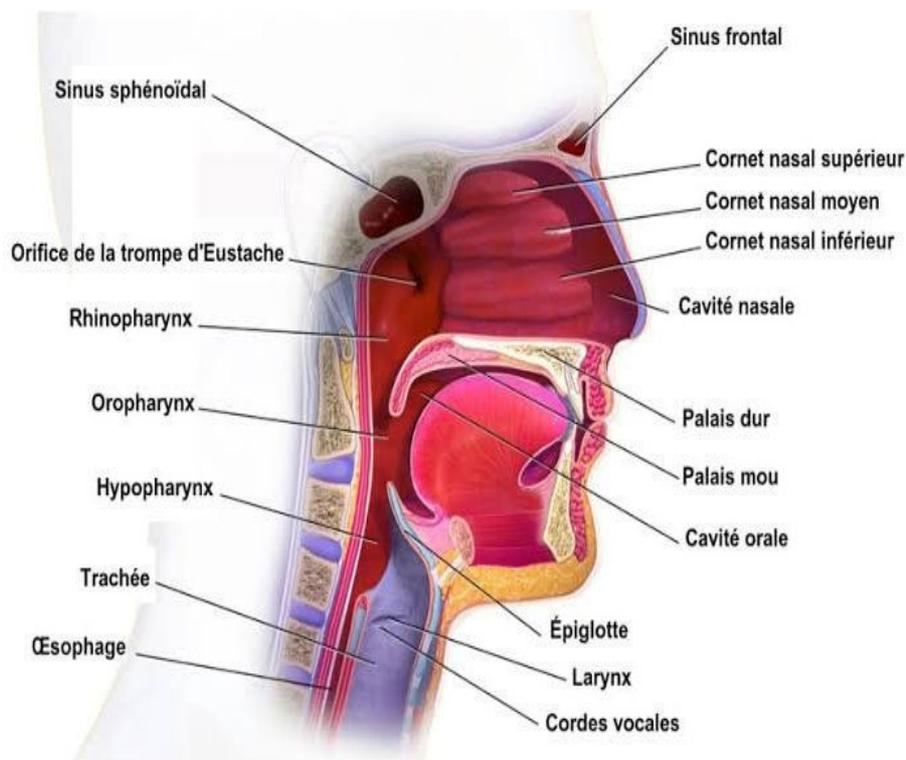


Figure 01 : Les voies respiratoires supérieures.

I.2. Les voies intrathoraciques

La trachée

La trachée s'étend du larynx aux bronches principales. Elle est renforcée et maintenue

ouverte par des cartilages en forme d'anneaux, et sa muqueuse est ciliée.

Recouvertes d'un épithélium, comportant des cellules ciliées, et d'autres non ciliées
cellules muqueuses (sécrètent le mucus), et les cellules séreuses (liquide dans lequel le mucus
peut se dissoudre).

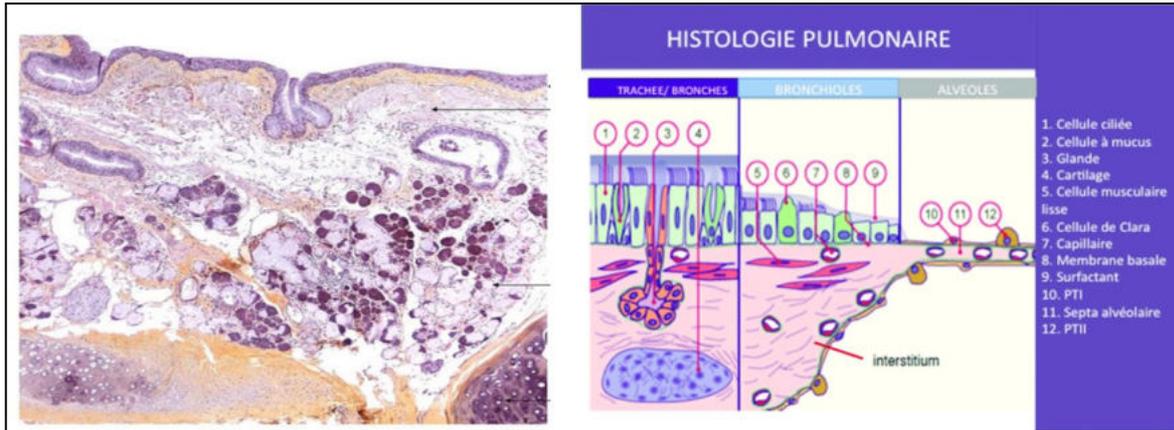


Figure 02 : Coupe histologique de la trachée

Arbre bronchique

Les **bronches principales** droite et gauche, ou bronches souches, sont formées par la division de la trachée à la hauteur environ de la vertèbre T5 (thoracique 5). Chacune chemine obliquement dans le médiastin avant de s'enfoncer dans le hile d'un poumon.

La bronche principale droite est plus large, plus courte et plus verticale que la gauche, et c'est généralement en elle que se logent les corps étrangers inspirés. Quand l'air atteint les bronches il est réchauffé, débarrassé de la plupart des impuretés et saturé de vapeur d'eau.

Une fois entrée dans les poumons, les bronches principales se subdivisent en bronches lobaires, ou secondaires, trois à droite et deux à gauche, une pour chaque lobe pulmonaire. Les bronches lobaires donnent naissance aux bronches segmentaires, ou tertiaires, qui émettent des bronches de plus en plus petites. Les conduits aériens de moins de 1mm de diamètre, appelés **bronchioles**, pénètrent dans les lobules pulmonaires. Les **bronchioles** se subdivisent en **bronchioles terminales**, qui mesurent moins de 0,5mm de diamètre.

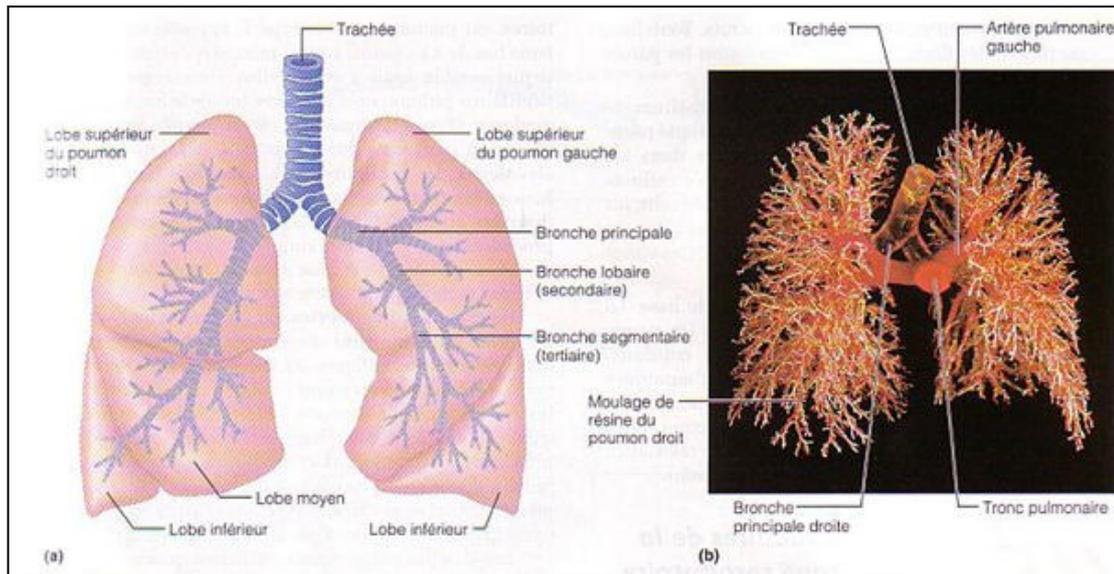


Figure 03 : l'arbre bronchique.

Structure de la zone respiratoire

La zone respiratoire commence à l'endroit où les bronchioles terminales se jettent dans les bronchioles respiratoires à l'intérieur des poumons. Ces bronchioles, les plus fines de toutes les ramifications bronchiques, donnent naissance aux alvéoles pulmonaires

. Les bronchioles respiratoires se prolongent par les conduits alvéolaires, des conduits sinueux dont les parois sont constituées d'anneaux diffus de cellules musculaires lisses, de fibres élastiques et collagènes ainsi que d'alvéole faisant saillie.

Les conduits alvéolaires mènent ensuite à des grappes d'alvéoles terminales appelées saccules alvéolaires. Les quelques 300 millions d'alvéoles constituent la majeure partie du volume des poumons et offrent une aire extrêmement étendue aux échanges gazeux.

Membrane alvéolo-capillaire : les parois alvéolaires sont principalement composées d'une couche unique de cellules squameuses appelées **pneumocytes de type I** et **pneumocytes de type II**, apposées sur une fine lame basale. Ces parois sont si minces qu'un mouchoir de papier semble épais à côté d'elles. Les pneumocytes de type II, de forme cubique, sont disséminés entre les épithéliocytes respiratoires. Les pneumocytes de type II sécrètent un **surfactant** liquide qui tapisse la surface interne de l'alvéole exposée à l'air alvéolaire et qui contribue à l'efficacité des échanges gazeux.

Une trame dense de capillaire pulmonaires recouvre les alvéoles, tandis que quelques fibres élastiques, sécrétée par des fibroblastes, entourent leurs ouvertures.

Les parois des alvéoles et des capillaires ainsi que leurs lames basales fusionnées forment la membrane la membrane alvéolo-capillaire (barrière air-sang). Les échanges gazeux se produisent par diffusion simple à travers la membrane alvéolo-capillaire, l'oxygène passant des alvéoles au sang et le gaz carbonique du sang aux alvéoles.

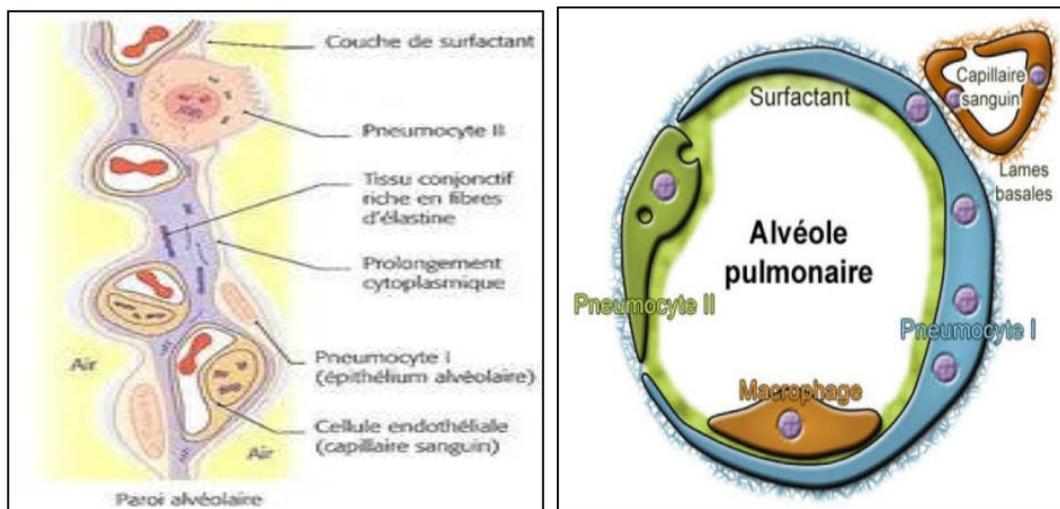


Figure 04 : présentation histologique d'une alvéole.

La plèvre

La plèvre est une fine séreuse composée de deux feuillets ; chacun de ces feuillets recouvre un poumon et délimite une étroite cavité appelée cavité pleurale. La plèvre tapisse la paroi thoracique et la face supérieure du diaphragme. Elle se poursuit latéralement entre le poumon et le cœur et enveloppe la racine du poumon. De là, la plèvre pariétale adhère à la surface externe du poumon et forme la plèvre viscérale, qui s'enfonce dans les scissures.

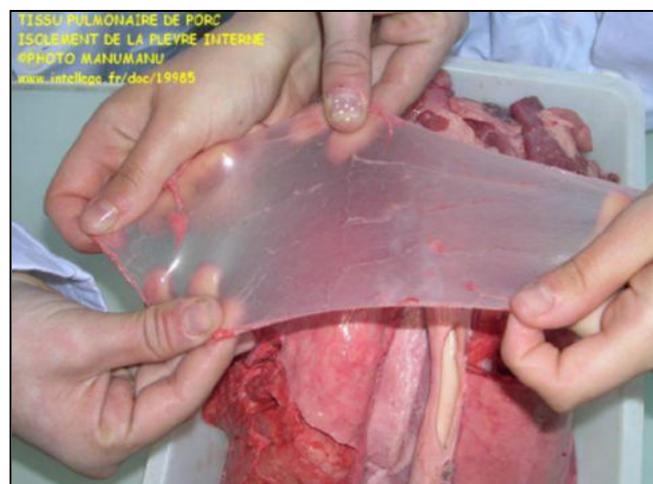


Figure 05 : la plèvre.

II .Vascularisation et innervation des poumons

Le sang est apporté aux poumons par les deux types de circulation :

Vascularisation nourricière : Vaisseaux bronchiques (artères et veines) qui assurent l'apport en O₂ et l'élimination du CO₂ de l'axe trachéo-bronchique.

Vaisseaux pulmonaires : (artères et veines pulmonaires) qui assurent les échanges gazeux (apport d'O₂ et élimination de CO₂) aux niveaux des alvéoles.

Les poumons sont **innervés** par les neurofibres motrices **parasympathiques** et par de rare neurofibres motrices **sympathiques** ainsi que par des neurofibres **viscérosensitives**. Ces neurofibres entrent dans chaque poumon par le plexus pulmonaire à la racine du poumon et chminent le long des conduits bronchiques et des vaisseaux sanguins à l'intérieur des poumons. Les neurofibres parasympathiques provoquent la constriction des conduits aériens, tandis que les neurofinres sympathiques les dilatent.

III. Mécanisme de la respiration

La respiration, ou ventilation pulmonaire, comprend deux phases : l'inspiration : la période pendant laquelle l'air entre dans les poumons, l'expiration : la période pendant laquelle les gaz sortent des poumons. Et un temps de pause marqué entre chaque inspiration.

Les étapes de la respiration :

- La ventilation pulmonaire
- Respiration externe : Hématose (EAC)
- Transport des gaz dans le sang
- Respiration interne, tissulaire

VI. Susceptibilité d'une pneumotoxicité

1. Exposition importante aux toxiques polluants:

- **Surface alvéolaire** : 150 m^2 , soit 300 million d'alvéoles, ce qui permet une absorption rapide et intense des toxiques inhalés.

2. Échange air/sang

- **Les poumons** sont exposés aux toxiques inhalés (gaz, aérosol). Ils sont exposés aux toxiques volatils à élimination pulmonaire.

3. Flux sanguin important

- L'exposition aux toxiques présents dans la circulation générale exemple: (Alcool, paraquat, bléomycine).

V. Pneumotoxicité

Définition : ensemble des altérations fonctionnelles et structurales du système respiratoire, induites directement ou indirectement par les xénobiotiques ou leurs métabolites, quelle que soit la voie de pénétration.

IV. Mécanismes de toxicité respiratoire

Toxiques inhalés :

Le système respiratoire est une grande porte d'entrée pour les différents toxiques, qui vont soit exercer leur toxicité in-situ soit être absorbé. L'absorption facile reliée à l'importance de la surface alvéolaire, au débit sanguin élevé et à la proximité du sang et de l'air alvéolaire. Les différents types de toxique selon leur état physique sont :

Les gaz et les vapeurs

Leur site de déposition définit la toxicité qui peuvent engendrer. La profondeur de la pénétration est inversement proportionnelle à l'hydrosolubilité.

Des gaz très soluble comme le dioxyde de soufre(SO₂) ne pénètre pas plus loin que le nez, à moins qu'il soit concentré.

Des gaz à solubilité faible comme l'ozone (O₃) et le dioxyde d'azote (NO₂) pénètrent profondément dans les poumons atteignant les plus petits conduits aériens et les alvéoles, où ils exercent leurs effets toxiques.

Des gaz insolubles, tel que le monoxyde de carbone (CO) le sulfure d'hydrogène (H₂S), les vapeurs de solvants apolaires pénètrent profondément et traversent la barrière air-sang et rejoignent la circulation systémique.

Les aérosols et les particules en suspension

Le facteur déterminant la pénétration et la disposition des particules est la taille des particules.

Les particules dont le diamètre moyen est supérieur à 5µm sont en général piégées au niveau des voies aériennes supérieures.

Les particules plus petites avec un diamètre de 1 à 5 µm se retrouvent dans les conduits aériens plus profonds ou ils sédimentent

Les particules de diamètre inférieur à 1µm arrivent au niveau des alvéoles, se dissolvent, ces petites molécules peuvent être éliminées dans l'air expiré.

IIV. Elimination des particules

La clearance des particules déposées est un moyen important de défense du système respiratoire. Une élimination rapide réduit le temps de présence, un temps nécessaire au toxique pour causer des dommages. Une élimination du système respiratoire n'est pas forcément synonyme d'élimination de l'organisme.

Clearance nasale : la clearance des particules déposées au niveau du naso-pharynx dépend de leur site de déposition et de leur solubilité dans le mucus. Les particules déposées dans la portion antérieure du nez sont éliminées par une expiration ou éternuement. Les autres régions du nez sont abondamment tapissées d'un épithélium muco-cilié qui déplace les vers la glotte, où elles seront dégluties.

Clearance trachéo-bronchiale : la couche de mucus qui couvre l'arbre bronchique est déplacée vers le haut par le mouvement des cils. Ceci sert d'ascenseur pour les particules

déposées et des particules emprisonnées dans les macrophages vers l'oropharynx où elles seront dégluties. Chez une personne en bonne santé la clearance prend entre 24 à 48 heures.

Clearance pulmonaire : différentes voies par lesquelles les particules sont éliminées :

↳ par l'ascenseur muco-ciliaire

↳ par l'ascenseur muco-ciliaire après phagocytose par les macrophages.

↳ par le système lymphatique après phagocytose par les macrophages alvéolaires.

↳ par dissolution à partir de la surface des particules et élimination par le sang.

↳ les petites particules peuvent pénétrer la membrane épithéliale.

↳ les particules insolubles, surtout les fines et longues fibres peuvent rester séquestrée dans les poumons une période assez longue.

Toxiques par voie systémique : plusieurs de pneumotoxiques passent par d'autres voies mais exerce leurs effets sur le poumon.

IIIIV.Facteurs de risques

Plusieurs facteurs peuvent influencer la pneumotoxicité

- Hydrosolubilité
- Nature chimique
- Granulométrie des aérosols
 - > 10 µm lésions des VAS ++
 - < 5 µm lésions alvéolaires
- Intensité de l'exposition
- Durée de l'exposition
- Age
- Antécédents respiratoires

XI. Pathologies respiratoires toxiques

Aigue :

- ✓ Irritation
- ✓ Œdème pulmonaire lésionnel
- ✓ Fièvre d'inhalation

Chronique :

- ✓ Fibrose
- ✓ BPOC
- ✓ Manifestations allergiques
- ✓ Cancers

XI. 1. Pathologies respiratoires toxiques aigues

Irritation

Parmi les atteintes les plus fréquentes et communes, elle est causée par un nombre varié d'agents :

Des acides : HCL, HNO₃, SO₂, H₂SO₄ (provoquent coagulation des protéines tissulaires)

Des bases : NaOH, KOH, NH₃, NH₄OH (provoquent saponification des lipides)

Des oxydants : Cl₂

Solvants

Substances électrophiles : formaldéhyde.

□ *Symptomatologie*

-Les premiers signes d'irritation apparaissent quelques secondes à quelques heures après le début de l'exposition.

↳ L'irritation des voies aériennes supérieures : provoque rhinorrhée, sensation de brûlure

pharyngée, avec un risque d'œdème laryngé.

↳ Irritation bronchiques : toux rauque, douloureuse, risque de bronchospasme sévère.

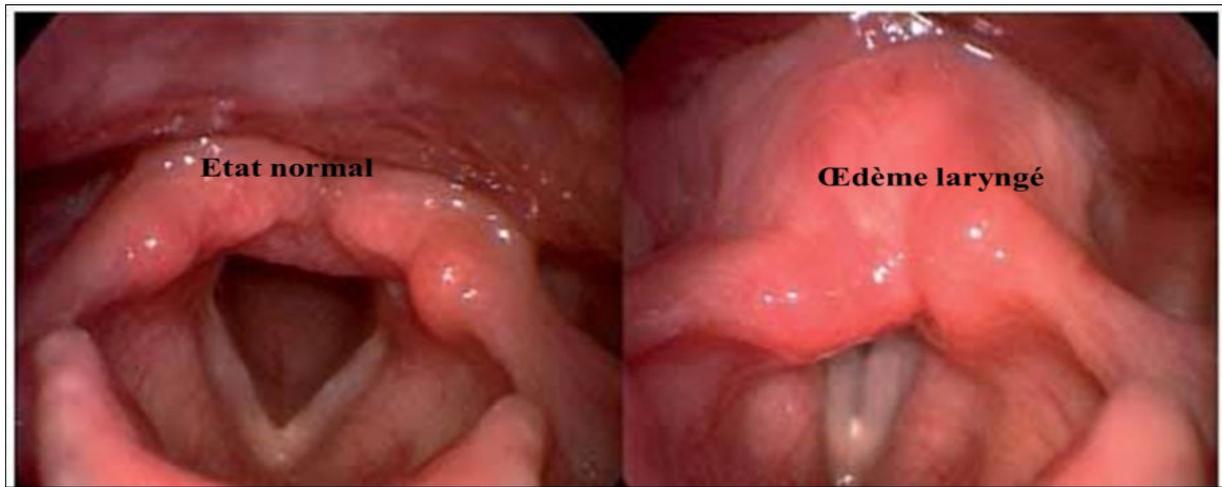


Figure 6: une présentation d'un Œdème laryngé.

L'œdème pulmonaire aiguë:

Il s'agit d'invasion liquidienne des alvéoles suite à la lésion de la barrière alvéolo-capillaire. En effet la lésion de la barrière provoque une augmentation de la perméabilité, avec accumulation de fluide plasmatique dans les espaces interstitiels, puis dans les espaces alvéolaires.

Symptomatologie

Du fait de la présence de liquide dans les espaces aériens, l'hématose est perturbée. Il en résulte une hypoxémie sévère.

L'accumulation d'œdème dans les espaces aériens, associée à une réaction inflammatoire du poumon aboutissant rapidement à l'accumulation interstitielle, et même alvéolaire, de matériel fibrotique (collagène notamment), conduisant à une réduction importante des alvéoles disponibles pour l'hématose, Il ne reste donc qu'une petite fraction de poumon fonctionnel.

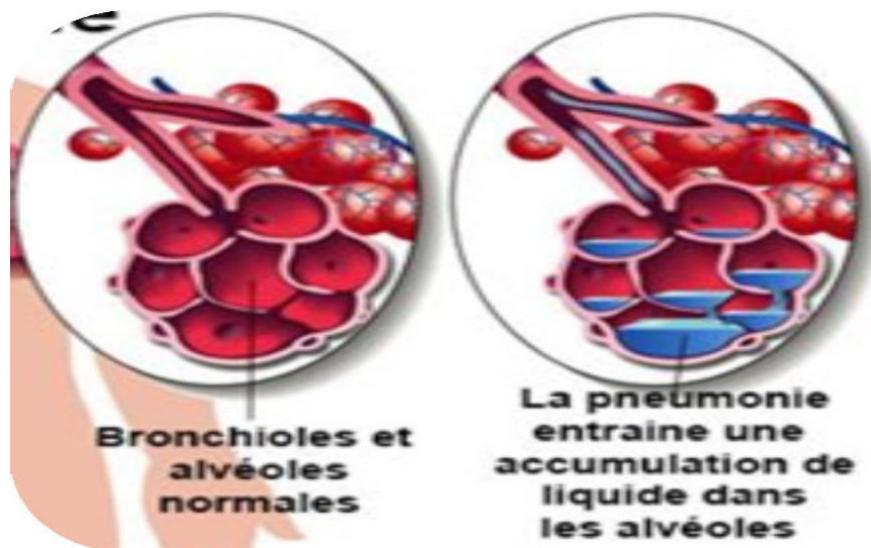


Figure 07 : œdème pulmonaire aiguë

Fièvre d'inhalation :

Intoxications aiguës provoquées par l'inhalation récente de fumées et de poussières métalliques, se produit plus souvent chez des ouvriers de l'industrie des métaux (soudeurs et fondeurs) Les plus fréquemment cités : zinc, cuivre, magnésium et fer, mais aussi : aluminium, antimoine, argent, arsenic, béryllium, cadmium, cobalt, chrome, étain, manganèse, nickel, plomb, sélénium et vanadium. Syndrome connu sous le nom de la fièvre des métaux, ou par inhalation de produits de dégradation thermique (chauffage au-dessus de 300°) des polymères fluorés (polytétrafluoroéthylène ou PTEF =Téflon, Halon, Fluon...) syndrome connu sous le nom de fièvre des polymères ou fièvre du Téflon.

Mécanisme

- Activation des macrophages entraînant la libération $TNF \alpha$, IL-6, IL-8.

Symptomatologie

- Syndrome pseudo-grippal, goût métallique, céphalées, Hyperthermie (40°C).

XI. 2. Pathologies respiratoires toxiques chroniques:

La fibrose :

La pneumoconiose est un ensemble de maladies pulmonaires définies par des altérations causées par l'inhalation et la fixation dans le poumon de particules solides, une grande partie de ces maladies provoque une fibrose du poumon mais d'autres non.

Les pneumoconioses résultent d'un déséquilibre entre la déposition des particules dans le poumon profond et leur épuration. La taille et la forme des particules conditionnent leur site de déposition dans l'appareil respiratoire.

Schématiquement seules les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 5 μm sont susceptibles d'atteindre les alvéoles pulmonaires. Le risque d'apparition d'une pneumoconiose dépend de la quantité de particules inhalées, elle-même liée à la concentration de poussières au poste de travail et à la durée d'exposition.

En fonction de leur nature, les particules accumulées peuvent induire différents types de réaction tissulaire : certaines particules, dites inertes, sont dénuées d'effets toxiques sur les macrophages alvéolaires. La réaction tissulaire se limite à une prolifération des macrophages, sans remaniement du tissu conjonctif.

Certaines particules altèrent la vitalité cellulaire et provoquent la sécrétion ou la libération de médiateurs chimiques inducteurs de lésions de fibrose. Elles déterminent des pneumoconioses dites sclérogènes, irréversibles, comme la silicose et l'asbestose.

Exemple : La Silicose

L'inhalation de dioxyde de silice peut donner deux manifestations l'une chronique et l'autre en aigue.

La silicose aigue ne se manifeste que si le sujet inhale des aérosols renfermant un taux élevé de particules de silice le plus souvent de quartz, assez petits pour être respirables (en général moins de 5 μm). Le patient présente une dyspnée, fièvre, toux et une importante perte de poids. Aucun traitement connu n'arrête le cours implacable de la silicose aigue.

La silicose chronique a une grande période de latence environ 10 ans, peu compliquée pratiquement asymptomatique. Peu de modifications dans les tests de fonction pulmonaire même après apparitions des signes à la radiologie. Apparaissent des nodules fibrotiques, généralement dans la partie apicale du poumon.

Physiopathologie :

La phagocytose de la silice par les macrophages alvéolaires a été identifiée comme élément initiateur de la fibrose. Apparemment en réponse à l'ingestion de la silice, les macrophages sécrèteraient des cytokines et des facteurs qui stimulent la réplication des fibroblastes et la synthèse du collagène.

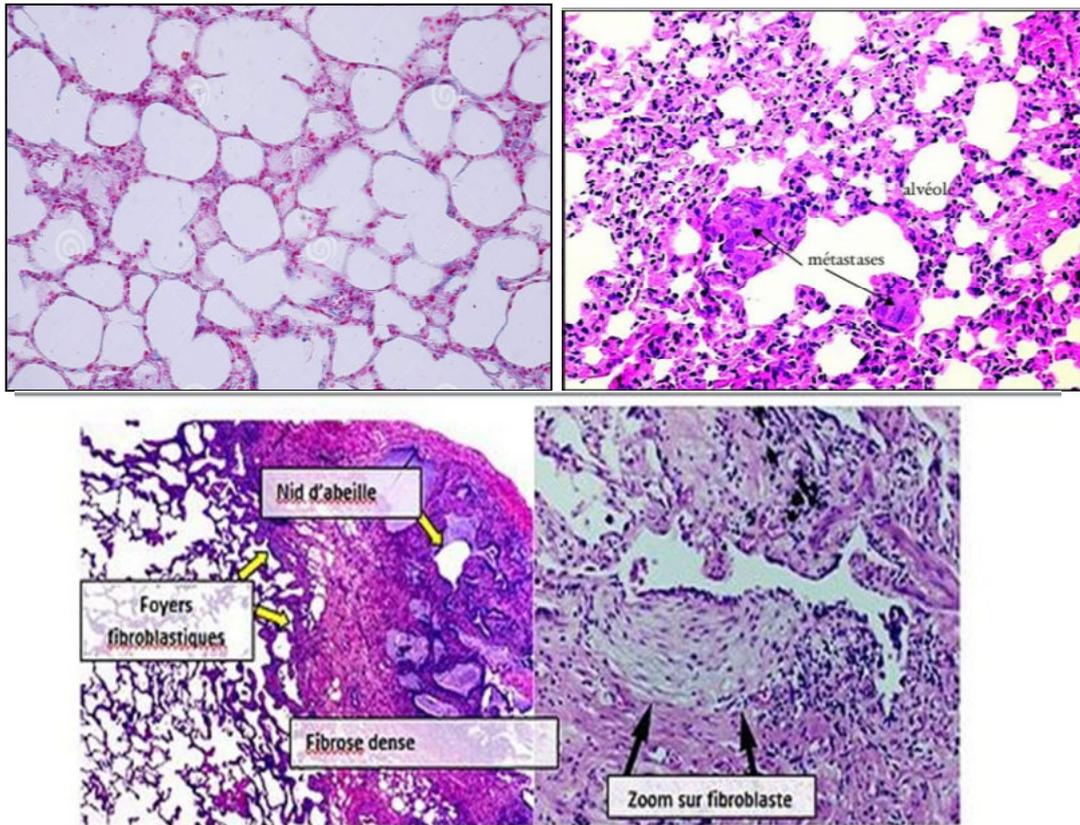


Figure 08 : la fibrose

X. Evaluation :

Les effets locaux et systémiques des toxiques résultant de l'exposition par les voies respiratoires sont généralement étudiés en mélangeant ou en suspendant les toxiques dans l'air inhalé par l'organisme test. Dans quelques rares cas, le matériau à tester est déposé sous forme liquide ou solide dans les voies respiratoires.

In vivo :

Installations expérimentales : Pour être mis en évidence, les effets des toxiques administrés par les voies respiratoires demandent en général des installations appropriées.

L'animal test peut être placé entièrement dans une enceinte confinée ; dans d'autres cas, c'est seulement la tête ou le nez qui seront exposés. Des systèmes ont été élaborés pour étudier les effets des toxiques par exposition complète ou partielle du poumon seul.

Ces systèmes ont l'avantage d'éviter l'absorption du toxique déposé sur les poils des animaux, soit directement par passage transcutané, soit indirectement quand l'animal se nettoie, et de nécessiter une quantité plus faible de matériel à tester ; en contrepartie, les animaux devant être nécessairement contenus, l'ajustement de l'appareillage sur la tête ou les narines demande en général du temps et un certain entraînement. La plupart de ces systèmes ont été conçus pour étudier les effets de la fumée de cigarette sur différentes espèces animales, y compris l'âne.

Choix des animaux : Les animaux expérimentaux les plus utilisés sont les rats, les chiens et les singes, quelquefois les souris, les hamsters, les cobayes, les lapins, les porcs miniatures et les ânes. Le choix est basé sur plusieurs critères, comme **les ressemblances anatomiques entre le système respiratoire** de l'homme et celui de l'animal : on remarquera que les singes sont nettement différents des humains en dépit de leur proximité phylogénétique, alors que les chevaux et probablement les ânes s'en rapprochent beaucoup plus. D'autres facteurs, peut-être plus importants, sont **la similitude des réponses biochimiques et physiologiques** avec celles de l'homme et l'abondance de résultats expérimentaux qui permettent la comparaison des toxicités de différents produits chimiques.

Tests in vitro

Divers systèmes in vitro ont été développés pour étudier de façon plus approfondie les effets des toxiques sur le système respiratoire.

- Explants trachéens et culture de tissu pulmonaire :

Incubée dans un milieu de culture cellulaire, la trachée continuera à sécréter des mucoglycoprotéines. Utilisée pour caractériser les effets des gaz toxiques et des vapeurs.

- Cellules isolées

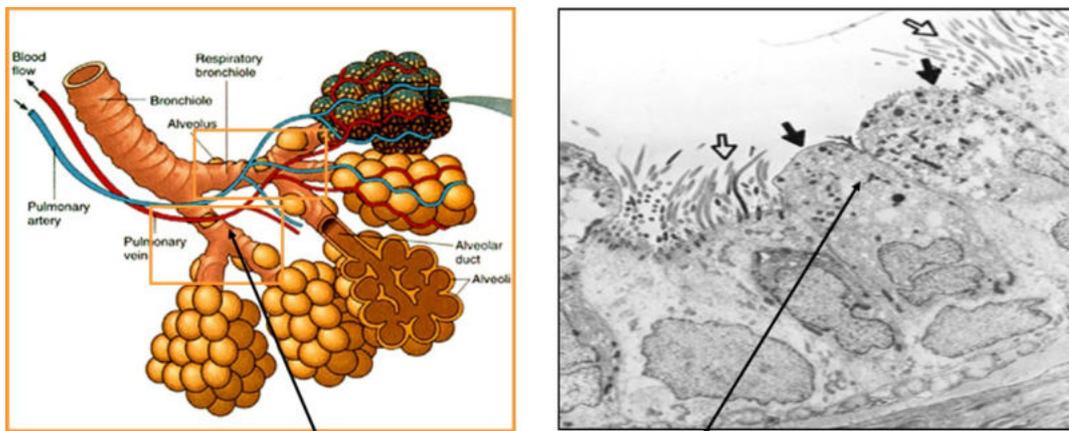
Cellules épithéliales de la trachée et du tissu pulmonaire et cellules endothéliales.

Intérêt : l'importance des macrophages alvéolaires et les fibroblastes dans le développement de la fibrose au cours de la silicose chronique.

Exploration biologiques

Mesure de la protéine CC-16 de la cellule de Clara : La CC16 est une protéine sécrétée dans les voies respiratoires par les cellules de Clara non ciliées, connues pour leur vulnérabilité à l'agression toxique, diffuse passivement par transsudation dans le sérum où elle peut refléter les changements survenus dans les poumons.

Un marqueur très sensible de l'épithélium respiratoire, joue aussi un rôle protecteur important au niveau pulmonaire.



Site de sécrétion de la protéine de la cellule de Clara (CC16)

La protéine D du surfactant (SP-D): Synthétisée par les pneumocytes II et les cellules de Clara. Elle joue un rôle très important dans : surfactant pulmonaire, immunité non spécifique, régulation de la clairance cellulaire. Chez l'homme, les concentrations circulantes de SP-D sont couramment utilisées comme biomarqueurs pour des lésions pulmonaires.

Exploration Médicale

- Examen clinique
- Epreuves fonctionnelles respiratoires
- statiques et dynamiques
- Imagerie

XI. Mécanisme d'action des Pneumotoxique

Bléomycine

La bléomycine est un mélange de nombreux composés structurellement similaires. Largement

utilisé dans les chimiothérapies. La fibrose pulmonaire, souvent mortelle est l'un de ses effets toxiques les plus importants. Les altérations comprennent la nécrose des endothéliums capillaires et des cellules de type I. formation d'œdème et hémorragies après une à deux semaines, prolifération des cellules de type II et éventuellement l'épaississement de la paroi alvéolaire.

Dans de nombreux tissus, la bléomycine est inactivée par une enzyme la bléomycine hydrolase. Au niveau du poumon et de la peau deux organes cibles de la bléomycine, l'enzyme a une activité diminuée. La bléomycine stimule la production de collagène dans les poumons. Avant l'augmentation des taux de collagène, la bléomycine réagit avec le fer Fe(II)

et l'oxygène moléculaire donnant naissance à des radicaux libres.

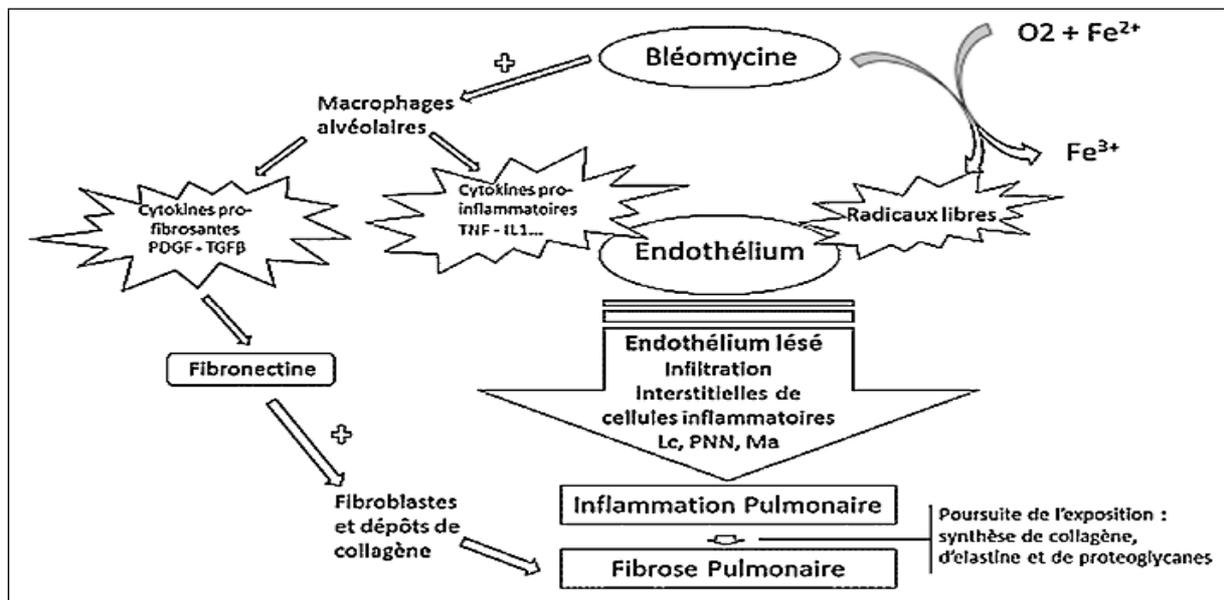


Figure 09: Mécanisme de la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine. (Lc :

lymphocytes ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; Ma : macrophages ; TNF : tumor necrosis factor ; PDGF : platelet derived growth factor ; TGFβ : transforming growth factor beta).

Paraquat :

Paraquat : 1,1 diméthyl 4,4'bipyridilium, Herbicide très utilisé (7° rang mondial)

Exposition : Le plus souvent : ingestion volontaire (tentative de suicide) Mais on peut assister à une ingestion accidentelle ou encore une pénétration cutanée.

La cible principale du paraquat étant les pneumocytes donc atteinte alvéolaire 2 étapes :

□ réduction PQ^{++} en radical libre (PQ^{+o}) par NADPH cytochrome P450 réductase puis réduction O_2 en $O_2^{\cdot-}$ des ERO qui vont engendrer une **peroxydation lipidique** menant à des lésions alvéolaire qui va déclencher une réponse inflammatoire.

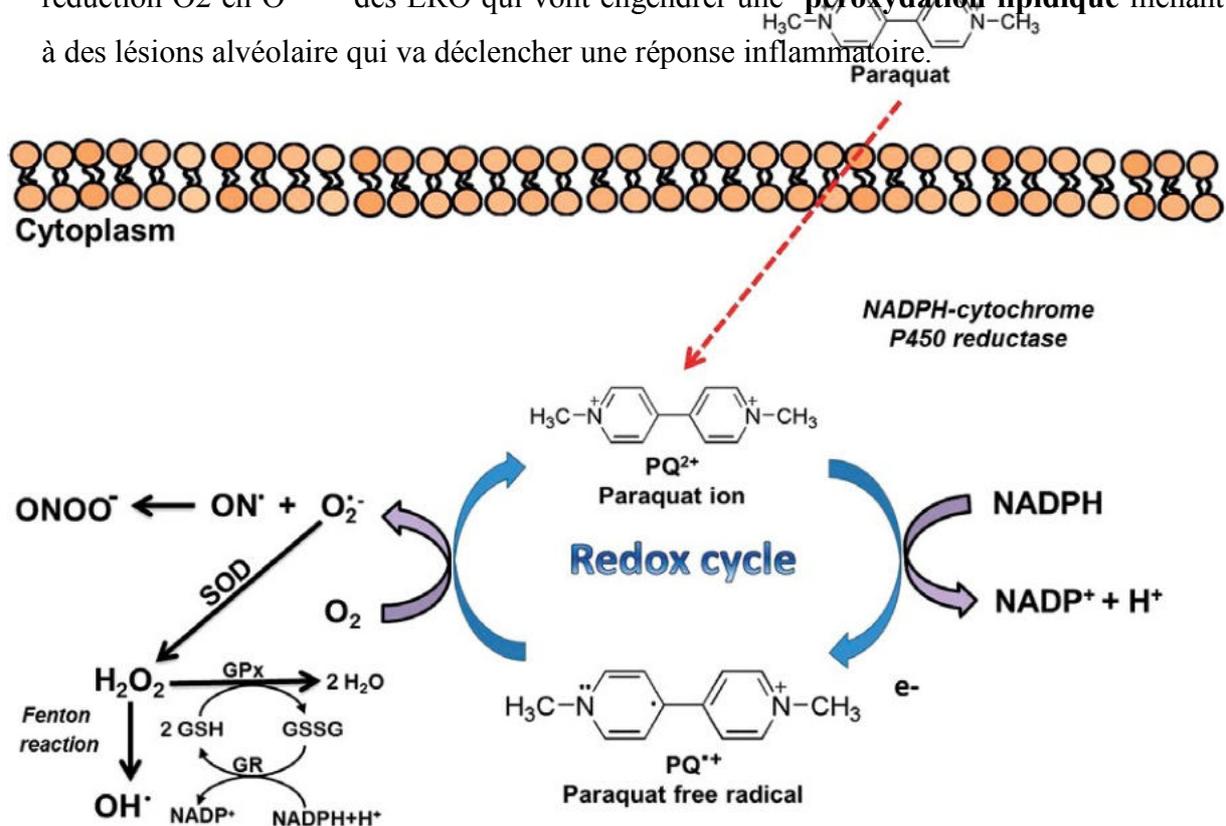


Figure 10 : la toxicité du poumon par le paraquat.

Ozone

L’ozone est un polluant secondaire qui se forme suite à l’action du rayonnement UV sur les NOx et les CO (des polluants primaires) issus en grande partie du trafic automobile. C’est un gaz très peu soluble dans l’eau qui ne est donc pas arrêté par les voies respiratoires supérieures et donc se dépose dans le poumon profond, siège des échanges gazeux.

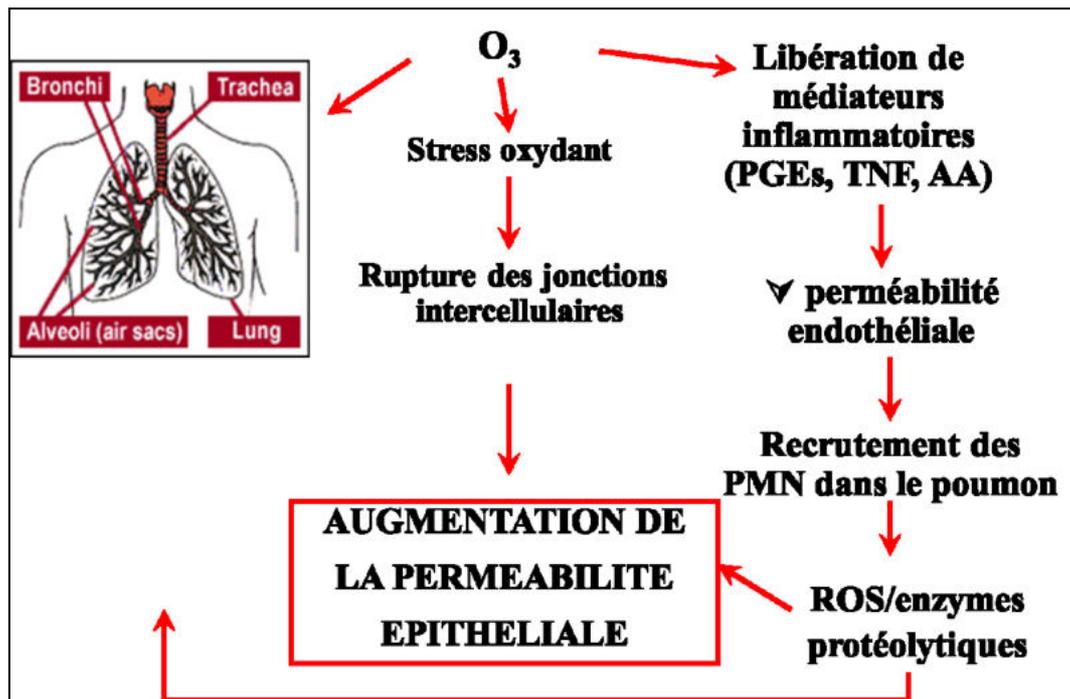


Figure 11 : Mécanisme d'action de l'ozone sur les poumons.

Références bibliographiques

Parrot, A., Gibelin, A., Issoufaly, T., Voiriot, G., Djibré, M., Naccache, J. M., ... & Fartoukh, M. (2018). Toxicité pulmonaire des médicaments: ce que le réanimateur doit connaître?. *Médecine Intensive Réanimation*, 27(1), 45-56.

Blanco-Ayala, T., Andérica-Romero, A. C., & Pedraza-Chaverri, J. (2014). New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity. *Free radical research*, 48(6), 623-640.

Biya, J., Stoclin, A., Dury, S., Le Pavec, J., Mir, O., Lazarovici, J., ... & Michot, J. M. (2016). Consortium de détection et prise en charge des atteintes pulmonaires induites par la bléomycine. *Bulletin du Cancer*, 103(7-8), 651-661.

Flanagan, R. J., Taylor, A. A., Watson, I. D., & Whelpton, R. (2008). *Fundamentals of analytical toxicology*. John Wiley & Sons.

La physiologie digestive

Généralités :

La digestion est la fonction qui permet de dégrader les aliments d'origine animale ou végétale en éléments simples qui seront, après absorption digestive, utilisés soit pour leur pouvoir énergétique, soit comme éléments de base de construction plastique.

La dégradation des aliments se fait par des moyens mécaniques et par des enzymes (salivaires, gastriques, pancréatiques, bactériennes coliques).

1. Les différentes fonctions de l'appareil digestif

- **Motricité** : grâce à laquelle les aliments subissent des transformations mécaniques qui les homogénéisent et les mêlent aux sécrétions digestives (notamment enzymatiques).
- **Sécrétion** : transport d'eau, d'électrolytes, de substances depuis les cellules du tractus digestif vers la lumière digestive.
- **Digestion** : située au niveau de l'intestin grêle (siège principal). Débute dès la mastication (sécrétion salivaire).
- **Absorption** : Intestin grêle (siège principal) Résultante de flux permanents et abondants d'H₂O et de substances dissoutes, de la lumière du tube digestif vers le milieu extra-cellulaire et inversement régulation du milieu intérieur.
- **Immunité** : assurée par la Muqueuse digestive : surface d'échange considérable, environnement riche en antigènes d'origine alimentaire, microbien ou virale. Et le tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT : "mucosa associated lymphoid tissue").

2. La mastication

C'est l'ensemble des mouvements volontaires de la mâchoire, de la langue, et des joues qui entraîne la dilacération des aliments. Les aliments sont broyés par les dents et ramollis. La langue mélange les *aliments* à la salive et malaxe les aliments, ce qui augmente l'hydratation du bol alimentaire et le contact avec les enzymes salivaires (amylase et lipase salivaires) qui vont débiter la digestion des aliments.

Elle joue le rôle d'une spatule naturelle. Constitution du bol alimentaire. La sécrétion de salives est augmentée par la stimulation du parasympathique du nerf vague (X), le nerf facial (VII), le nerf glosso pharyngé (IX) via les baro et chémorécepteurs.

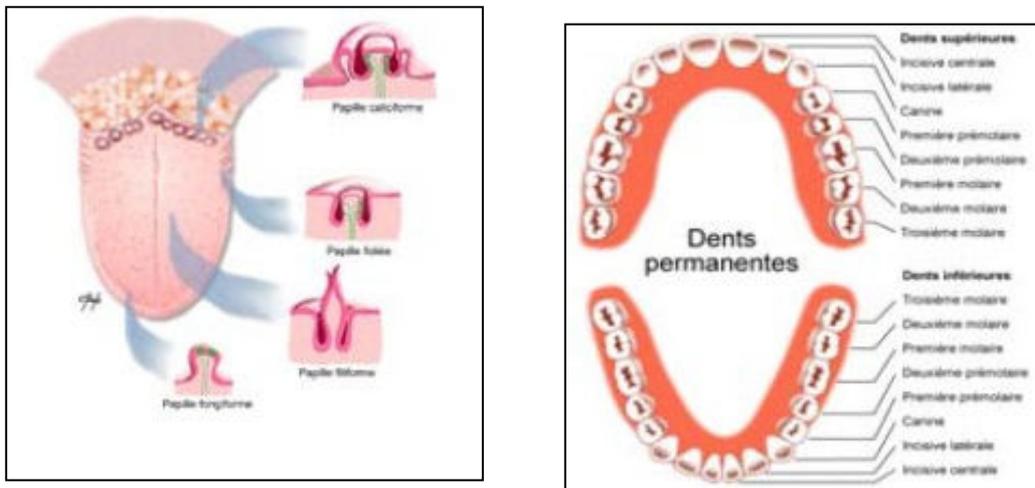


Figure 1 : Les organes de la mastication (langue et dents).

3. Secrétions salivaires

La salive est produite par 3 paires de glandes : Le volume quotidien de salive produite est compris entre 1000 et 1500 ml.

- Les glandes parotides situées en avant et en dessous des oreilles.
- Les glandes sublinguales situées dans la partie antérieure du plancher buccal.
- Les glandes sous-maxillaires. Situées sous la mâchoire.

Ces glandes sont formées en bouquets d'acini reliés au canal excréteur : le canal de Sténon pour la parotide (face interne des joues), le canal de Wharton pour les glandes sous-maxillaires (plancher de la bouche des deux côtés de la langue).

La sécrétion salivaire est essentiellement réflexe nerveuse, déclenchée par la présence d'aliments dans la bouche.

Le rôle salivaire

Composée à 99% d'eau (+ électrolytes Na/K et bicarbonates). Débit : 1-1,5l par jour

- Effet lubrifiant sur le bol alimentaire,
- Digestion de l'amidon (amylase salivaire)
- Hydratation du bol alimentaire,
- Solubilisation des substances qui vont donner le goût à l'alimentation.
- Rinçage de la bouche et effets antiseptiques.
- Les enzymes salivaires : L'amylase salivaire : elle agit à un pH optimum de 6,9 ; proche du pH salivaire et conserve une certaine activité (de courte durée) dans l'estomac. Elle coupe les liaisons glucidiques alpha 1-4 glucosidiques de l'amidon et du glycogène.

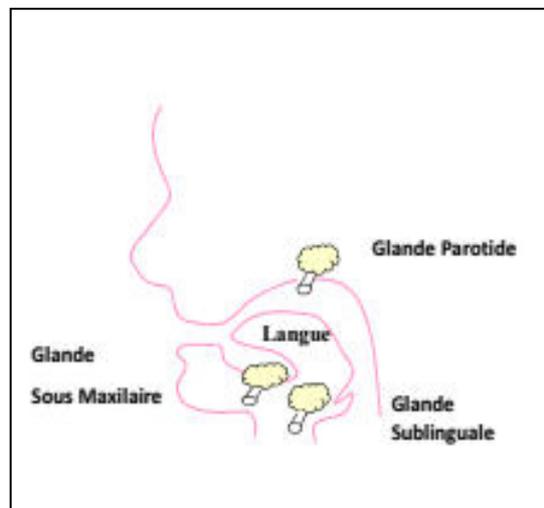


Figure 2 : Les glandes salivaires.

4. La déglutination

C'est l'ensemble des phénomènes mécaniques qui conduit les aliments de la bouche à l'estomac. Elle comprend 3 temps : buccal, pharyngien, œsophagien.

Temps buccal : phase volontaire, bouche fermée, pointe de la langue en contact avec la partie antérieure du palais. En un mouvement avant vers arrière la base de la langue s'élève et fait basculer le bol dans le pharynx,

Temps pharyngien : très court, arrêt de la ventilation (apnée), fermeture de l'orifice postérieur des fosses nasales par élévation du voile du palais. Le larynx bascule en haut et en avant. L'épiglotte se rabat en avant et les cordes vocales se ferment

Temps œsophagien : le bol alimentaire déclenche un mouvement péristaltique (contraction simultanée de la couche musculaire circulaire et longitudinale) propagé sur 4-8 cm de long très efficace.

L'œsophage

L'œsophage est fermé par un sphincter, le **cardia**, qui s'oppose au reflux de liquide acide gastrique dans l'œsophage (reflux gastro- œsophagien).

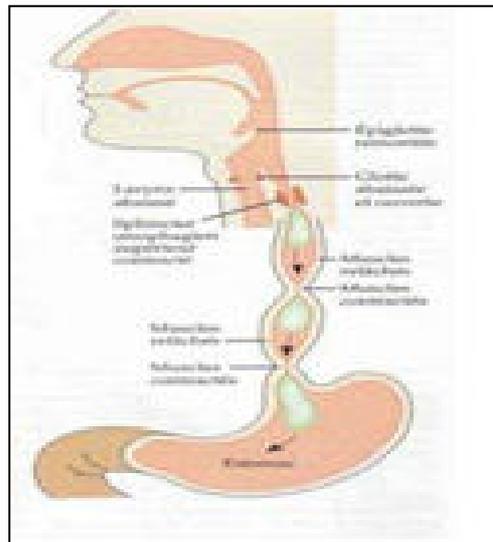


Figure 3 : L'œsophage.

5. L'estomac

L'estomac est une poche en forme de « J » constitué de 3 parties :

- Grosse tubérosité : (fundus), partie supérieure qui correspond à la poche d'air,
- Corps : partie moyenne, épaisse,
- Antre et région pylorique, fibres musculaires lisses très développées.

Fonctions de l'estomac

-Sécrétion d'HCl,

-Vidange gastrique.

-L'estomac assure la distribution régulière des aliments à l'intestin grêle

Rôle de l'estomac

✚ Outre sa fonction de rétention des aliments ingérés, l'estomac poursuit la dégradation des aliments. Il déverse ensuite le chyme ainsi produit dans l'intestin grêle selon le rythme approprié.

✚ La digestion des protéines est pratiquement le seul type de digestion à se produire dans cet organe. La plus importante enzyme élaborée par la muqueuse gastrique est la pepsine.

✚ L'estomac présente une fonction importante : c'est la sécrétion du facteur intrinsèque de Castle (FIC) indispensable pour l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'intestin grêle terminal (iléon) : indispensable à la maturation des globules rouges : anémie pernicieuse.

Constituée de trois parties :

- **Fundus**: partie supérieure, **mucus** et **pepsinogènes**
- **Corps** : partie moyenne, sécrétion d'HCL, **mucus**, **pepsinogènes**, **lipases**.
- **Antre**: et région pylorique, hormone la **gastrine**, **mucus**, **pepsinogènes**

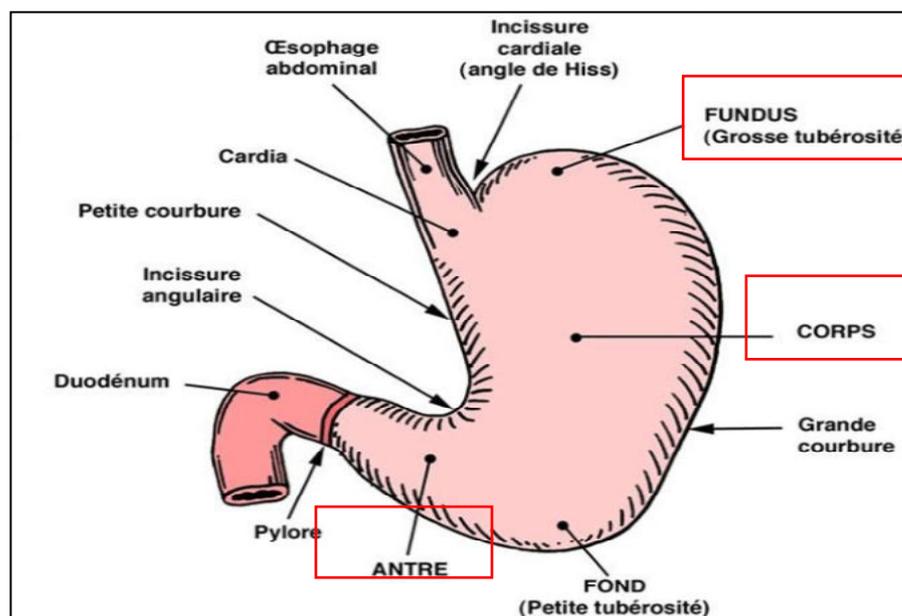


Figure 4 : L'estomac.

Sur le plan histologique, Il existe plusieurs types de cellules constituant des cryptes dans l'estomac :

- o Cellules principales : sécrètent le pepsinogène
- o Cellules pariétales : sécrètent l'acide chlorhydrique HCL.
- o Cellules à mucus : sécrète du mucus (protection de la paroi gastrique et facilite le coulisement des aliments).
- o Cellules endocrines: sécrétant la gastrine (cellules G)

Y'a d'autre cellules épithéliales tel que les cellules génératrices.

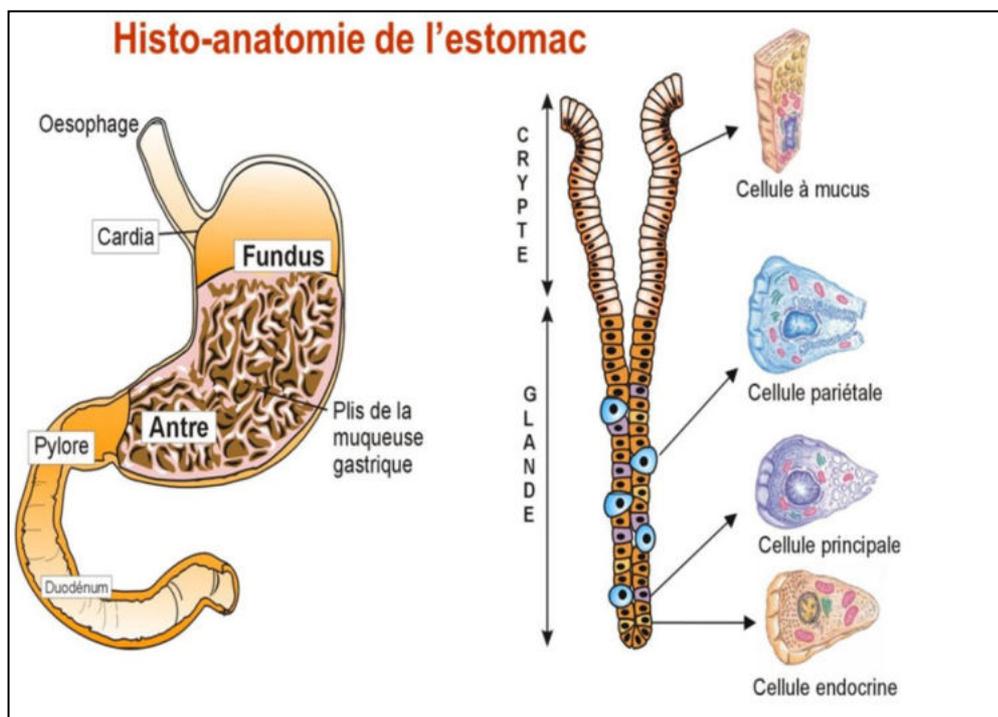


Figure 4 : Histo-anatomie interne de l'estomac.

Musculature de l'estomac

Elle comporte 3 couches de fibres musculaires lisses : **longitudinale externe**, **circulaire interne**, et une couche **moyenne oblique** qui limite la distension de l'estomac dans le plan vertical. Au niveau du pylore, un épaissement des fibres constitue un sphincter anatomique.

Le malaxage (mélange et mise en contact du bol alimentaire et des sucs digestifs). Le bol séjournera pendant environ 3 heures dans l'estomac avant de continuer sa route.

Innervation de l'estomac

- La musculature de l'estomac est innervée par un système nerveux intrinsèque (effet pacemaker).
- Les branches du nerf pneumogastrique (X) constituent l'innervation extrinsèque /parasympathique dont l'effet est d'accroître la motricité et le tonus.

Physiologie de digestion gastrique

Quand l'estomac est vide, les ondes péristaltiques sont de faible amplitude. Le pylore est ouvert. Les parois sont appliquées l'une contre l'autre.

- Lors d'un repas, l'estomac se laisse distendre. Les aliments traversent l'estomac jusqu'à l'antrum et s'y déposent selon un gradient de densité.
- Quand l'estomac est plein, des contractions superficielles les « systoles » antrales poussent une partie du chyme alimentaire à travers le pylore.
- Dès que l'onde passe sur le pylore, celui-ci se ferme et empêche un retour du chyme vers l'estomac.
- L'évacuation est sélective et biphasique : les liquides et le chyme sont évacués rapidement. Les fragments solides sont retenus (1 mm) et broyés au niveau de l'antrum. Les graisses sont évacuées en dernier.

Physiologie de la sécrétion gastrique

- ✚ Stérilise le contenu gastrique et décontamine l'intestin grêle.
- ✚ Transforme le pepsinogène (l'active) en pepsine.
- ✚ Transforme le fer ferreux en fer ferrique.
- ✚ Ionise le calcium (absorption facilitée).

Mécanisme de la sécrétion acide (HCL)

Les cellules pariétales génèrent un gradient de concentration en ions H^+ considérable entre le plasma et la lumière gastrique.

La concentration est constante. Le débit de sécrétion varie en fonction de la présence sur les récepteurs situés à la partie basale de la cellule pariétale de : l'acétylcholine, la gastrine et l'histamine qui tous les 3 stimulent la sécrétion acide

La pompe $H^+ K^+ ATPase$ dépendante. Elle est située au pôle apical des cellules pariétales. C'est elle qui est inhibée par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), puissants anti-sécrétoires acides gastriques utilisés dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal et de l'œsophagite de reflux (RGO).

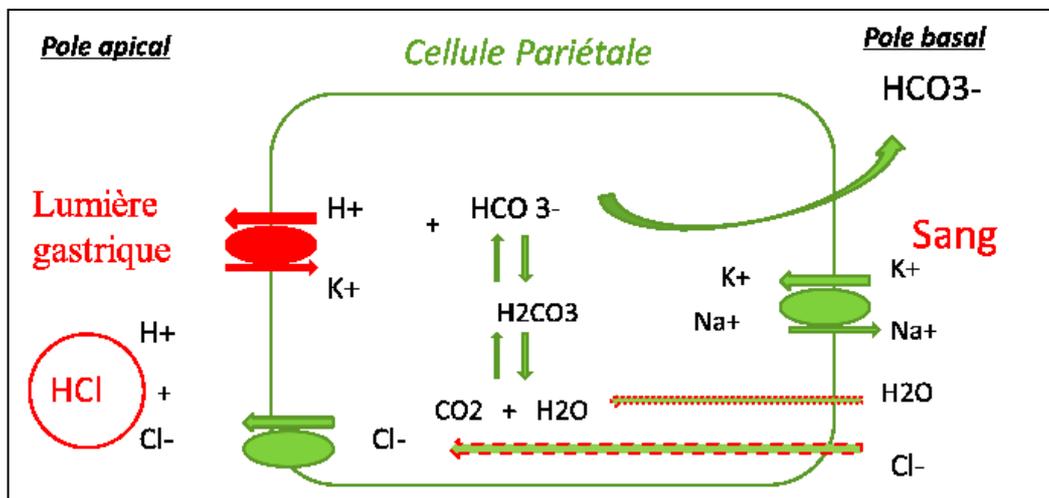


Figure 5 : Mécanisme de la sécrétion de l'HCL.

Commande de la sécrétion gastrique

Pendant le repas : 3 phases

Phase céphalique : réflexe vagal (X). La vue, l'odorat et la mastication des aliments stimule la sécrétion acide et de pepsine. Mise en évidence : repas fictif.

Phase gastrique : la distension du fundus et de l'antre stimule les cellules pariétales et les cellules G. Les peptones, issus de la dégradation stimule les cellules pariétales et les cellules G (synergie vago- gastrinique). Il y a une phase stimulante première puis une phase

inhibitrice secondaire (l'augmentation d'acide inhibe les cellules pariétales). Mise en évidence : gastrostomie.

Phase intestinale : stimulante initialement par la libération de gastrine duodénale (il y a également des cellules G dans le duodénum) puis ensuite essentiellement inhibitrice. La présence d'acide dans le duodénum stimule la libération de sécrétine par le duodénum qui inhibe la sécrétion acide gastrique.

6. l'intestin grêle

L'intestin grêle comprend :

- Le duodénum : 30 cm de long, qui mélange les aliments avec les sécrétions pancréatique et biliaire. L'absorption passive par équilibration osmotique, rapide et peu régulée et intéresse surtout les glucides, l'eau et électrolytes,

- Le jéjunum : 3 à 4 m de long, absorption des glucides, des lipides et des protéides, lieu de mouvements hydro- électrolytiques,

- L'iléon : 1 m de long, absorption spécifique de la vitamine B12 et des sels biliaires à la fin de l'intestin grêle (iléon terminal).

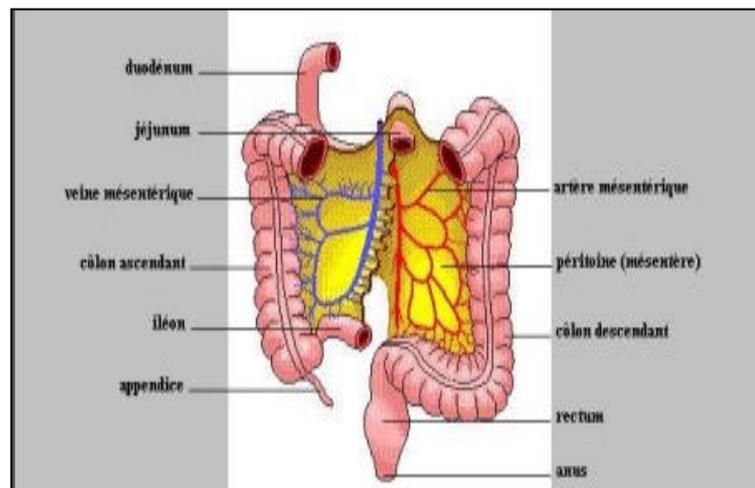


Figure 7 : structure de l'intestin grêle.

L'intestin grêle est le siège principal de l'absorption des nutriments. La cellule absorbante est l'entérocyte,

- L'absorption est la résultante de flux permanents et abondants d'eau et de substances dissoutes de la lumière vers le milieu extracellulaire et vice-versa,

- Le débit liquidien duodénal est de 10 l/jour avec une absorption nette de 9l/jour dans l'intestin grêle (1l/jour atteint le colon).

Surface d'échange

- Superposition de plis avec augmentation de la surface d'échange x 600.

- Valvules conniventes, villosités, microvillosités (bordure en brosse des entérocytes) 200 m².

Les villosités intestinales

• Les nutriments, molécules résultantes de la digestion, traversent la membrane au niveau des microvillosités présentes sur une des faces de ces cellules (pôle apical).

• Cette traversée de la membrane cytoplasmique s'effectue par diffusion passive ou par des transports actifs, nécessitant de l'énergie et des structures moléculaires et enzymatiques adéquates.

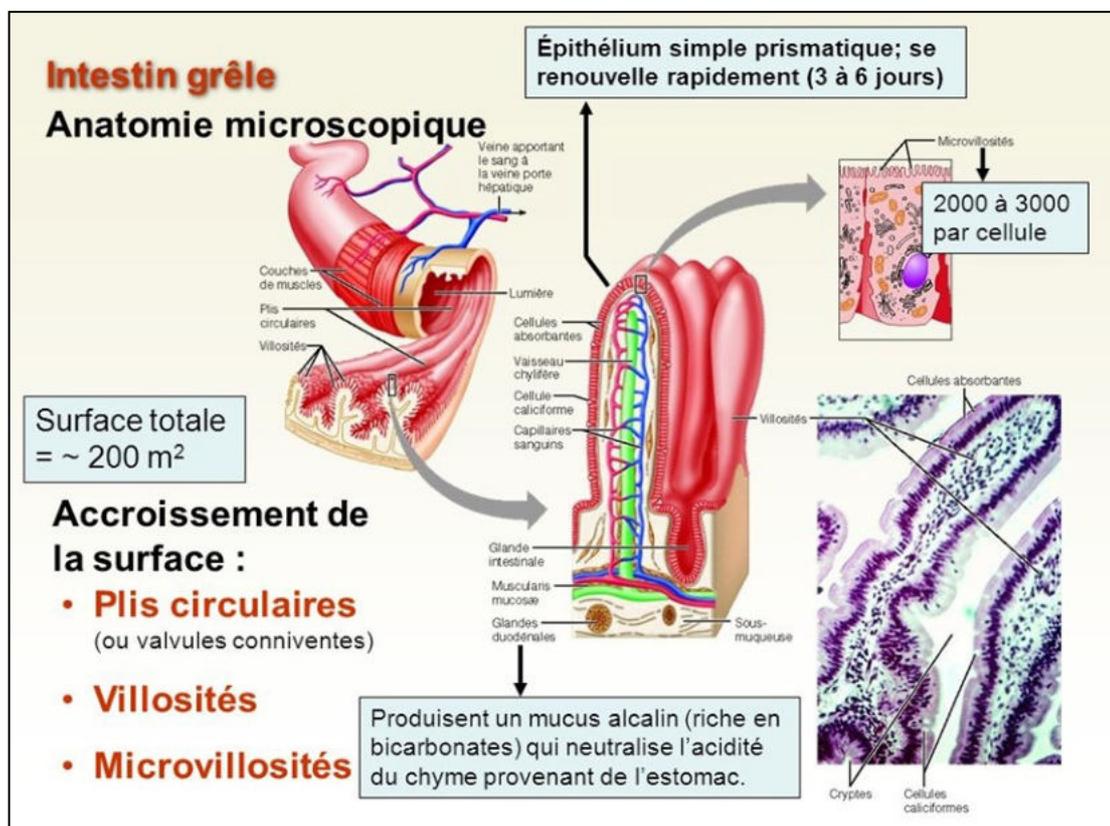


Figure 7 : la surface d'absorption de l'intestin grêle.

Le Rôle des entérocytes

- Les entérocytes sont les cellules les plus internes de l'intestin grêle, celles qui sont en contact avec le chyme. Leur principale fonction est de permettre le transit sélectif des nutriments de la lumière de l'intestin grêle vers le milieu intérieur en passant par le sang,

- Ces cellules forment un épithélium dans lequel les cellules sont liées entre elles par des jonctions serrées ("Tigh Junctions"). Puis les nutriments traversent l'entérocyte et sortent au niveau de la membrane basale dans le milieu intercellulaire, puis ils passent dans les capillaires sanguins. Les glucides et les protides passent par le système porte pour aller au foie et les lipides par le réseau lymphatique pour rejoindre ensuite la circulation sanguine.

7. Le colon

- **Colon proximal** : Cæcum, colon droit et moitié du colon transverse.

Vascularisation : artère mésentérique supérieure.

Rôle : absorption d'eau et électrolytes.

- **Colon distal** : transverse, colon gauche, sigmoïde et rectum.

Vascularisation : artère mésentérique inférieure.

Rôle : stockage et évacuation des déchets de l'alimentation

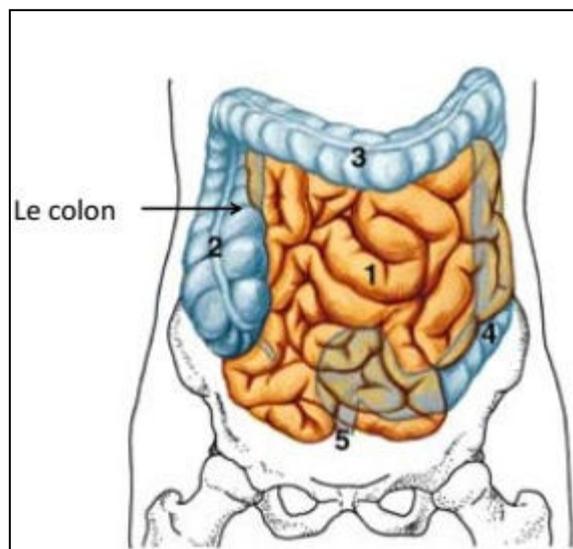


Figure 8 : Le colon.

Xénobiotiques & toxicologie digestive

Facteurs de risques

De nombreux facteurs ont une influence sur l'intensité d'intoxication des xénobiotiques sur le tube digestif:

- Les propriétés physico-chimiques des toxiques, particulièrement le coefficient de partage de Nernst et la constante de dissociation; et la forme galénique et posologie.
- La quantité de nourriture présente dans le tractus gastro-intestinal (effet de dilution)
- Antécédents d'ulcères gastro-duodénaux
- Les sécrétions gastriques et intestinales transforment les toxiques en produits plus ou moins solubles; la bile est un agent émulsif produisant des complexes plus solubles.
- Associations de certains xénobiotiques.
- L'action de la microflore du tractus gastro-intestinal (environ 1,5 kg), quelque 60 espèces de bactéries différentes pouvant intervenir dans la biotransformation des toxiques.
- L'infection gastrique à *Helicobacter pylori*.

Toxicité des AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens)

Généralités

✚ La découverte du principal mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) résulte des travaux de J.R. VANE et son équipe, dans les années 1970.

✚ Ces substances interfèrent dans la biosynthèse des prostaglandines (PG) à partir de l'acide arachidonique : les AINS sont essentiellement des inhibiteurs de cyclo-oxygénase (COX).

✚ Depuis le début des années 2000, certaines études suggèrent des mécanismes complémentaires, basés sur une interaction directe des AINS sur les membranes cellulaires (KYRIKOU, 2004 ; MORENO, 2009 ; YAMAKAWA, 2014).

Mécanisme d'action des AINS

Les AINS ont un mécanisme d'action commun, ils vont diminuer la production de prostaglandines en inhibant la COX-1 et/ou la COX-2. Cette inhibition est réversible, contrairement à l'acide acétylsalicylique qui inhibe les deux enzymes de façon irréversible mais plus spécifiquement COX-1 à faible dose et les 2 doses plus élevées.

Ainsi l'activité antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire apparaît pour une posologie ≥ 500 mg/j et l'action antiagrégant plaquettaire à posologie plus faible (CRAT, 2014). Les AINS non sélectifs inhibent à la fois COX-1 et COX-2, l'inhibition de COX-1 entraîne, entre autre, une diminution de la production de prostaglandines protectrices au niveau du tube digestif, ce qui explique en partie les effets indésirables digestifs des AINS.

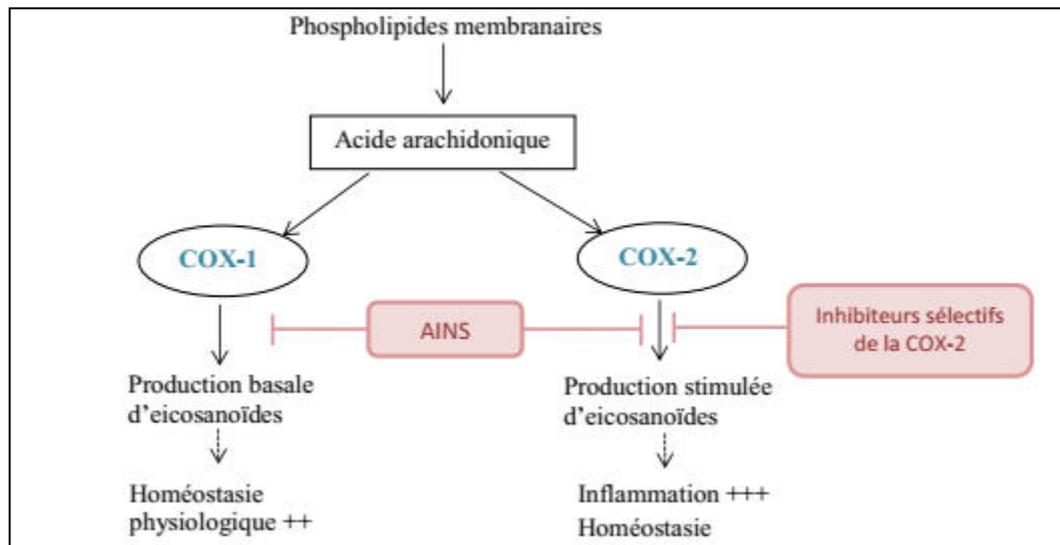


Figure 9 : Mécanisme d'action des AINS. (ANSM, 2013).

Toxicité des AINS sur le tube digestif

Introduction

Les troubles digestifs sont les effets indésirables des AINS le plus souvent à l'origine de l'arrêt du traitement. En effet 10 à 20 % des patients traités se plaignent de troubles fonctionnels de types gastralgies, nausées et dyspepsie (Bannwarth, 2005). Les complications intestinales ont été longtemps sous-estimées par rapport aux complications gastroduodénales et représenteraient 10 à 40 % des complications digestives totales (Beaugerie, 2004). Les effets indésirables digestifs surviennent avec toutes les formes systémiques d'AINS c'est-à-dire la voie orale, locale, rectale ou parentérale et ceci avec toutes les formulations galéniques (Bannwarth, 2005 ; Cadiot, 2005).

Toxicité gastroduodénale des AINS non sélectifs

La toxicité gastroduodénale des AINS non sélectifs se manifeste par des troubles dyspeptiques, des lésions endoscopiques et des complications ulcéreuses gastroduodénales graves. Les troubles dyspeptiques altèrent la qualité de vie des patients et imposent l'arrêt de traitement une fois sur dix.

Les lésions endoscopiques, présentes majoritairement au niveau gastrique, sont des lésions superficielles de type hémorragies intra-muqueuses, érosions et/ou ulcérations. Leur prévalence lors de traitement au long cours varie entre 20 et 80 % selon les études (Merle, 2008). Les complications gastroduodénales graves (hémorragies, perforations et sténoses) ont une incidence annuelle évaluée entre 1 et 2 % (Thiéfin, 2003).

Pathogénie des lésions

Trois principaux mécanismes peuvent expliquer la toxicité gastroduodénale :

□ **Inhibition de la synthèse des prostaglandines** : La capacité des AINS à causer des lésions gastroduodénales est liée à leur action sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau de la muqueuse du tube digestif (Wallace, 2012). La diminution de la synthèse des prostaglandines, due à l'inhibition des COX par les AINS, provoque une diminution de la production et de la sécrétion de mucus et de bicarbonates par l'épithélium ainsi qu'une réduction du flux sanguin muqueux gastrique (Lamarque, 2005).

□ **Production des médiateurs prédominants supplémentaires** : Il semblerait que l'inhibition de la voie des COX par les AINS mène à une activation simultanée de la voie des LOX (Sinha, 2013). Ceci aurait pour conséquence une augmentation de la synthèse des leucotriènes ainsi que l'augmentation de la production de radicaux libres (Thiéfin, 2003). Les leucotriènes, comme les radicaux libres peuvent avoir un impact direct dans la formation des lésions en effet ils sont responsables d'une inflammation de la muqueuse et d'une ischémie des tissus.

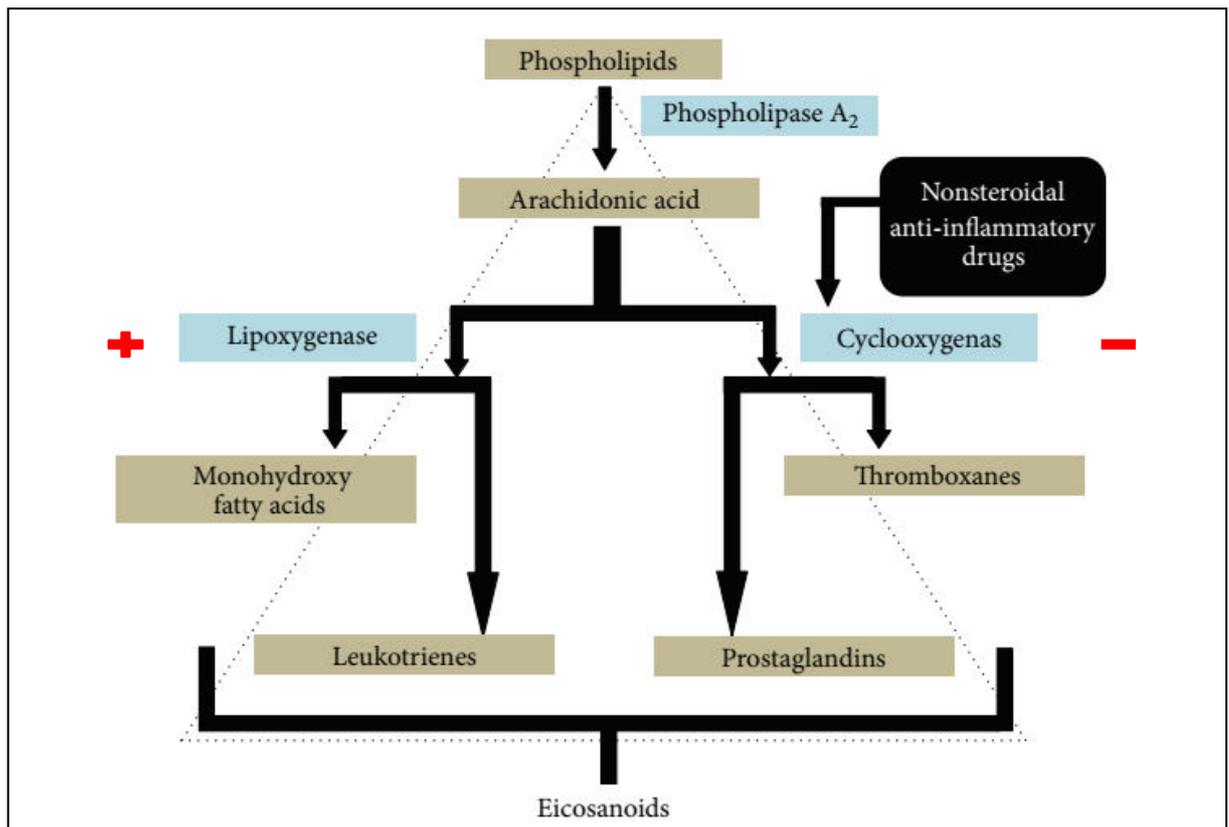


Figure 10 : schéma présentant le mécanisme des AINS.

□ Les mécanismes non liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines : Ce mécanisme implique une toxicité locale par contact direct des AINS avec la muqueuse. Cette toxicité se manifeste dans un premier temps par une augmentation de la perméabilité de la muqueuse, qui est suivie par une rétrodiffusion massive des ions H^+ à l'origine des lésions

(Thiéfin, 2003). La toxicité dépend des propriétés physicochimiques des différents AINS. Dans le suc gastrique les AINS, qui sont des acides faibles, sont sous forme non ionisés et soluble dans les lipides ; ils peuvent ainsi pénétrer librement dans le cytoplasme des cellules. Une fois dans les cellules, où **le pH est neutre**, ils vont être alors chargés négativement et n'ont plus la possibilité de traverser librement la membrane cellulaire. Les AINS vont alors s'accumuler dans les cellules ce qui entrainera les lésions.

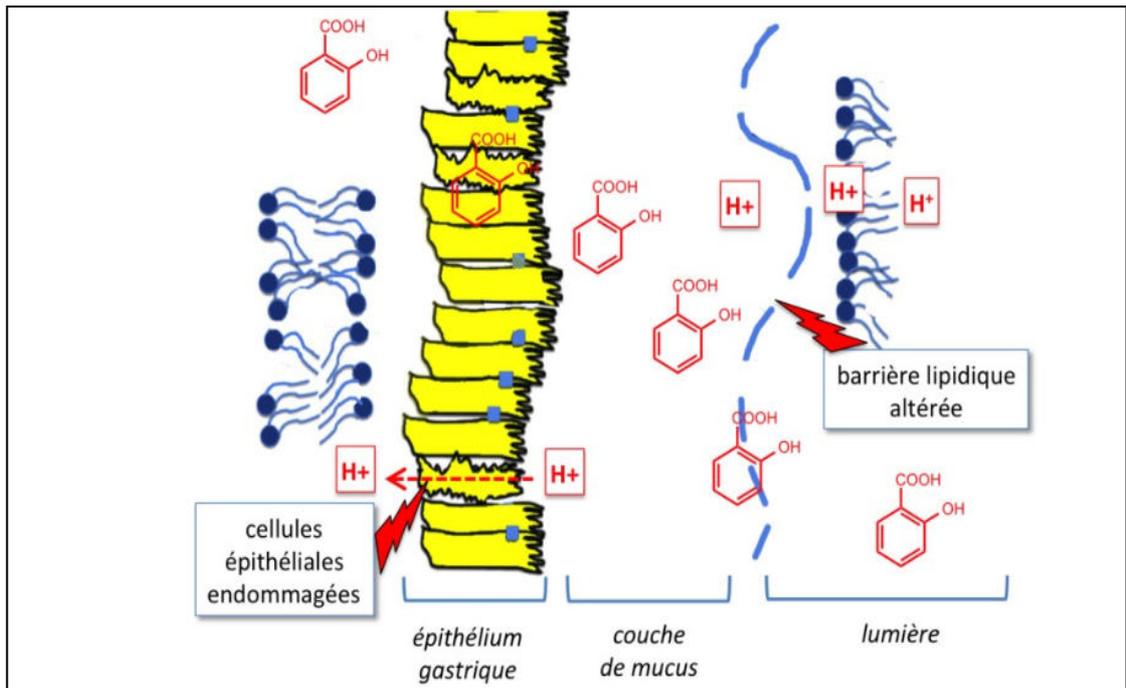


Figure 11 : Toxicité digestive directe par les AINS.

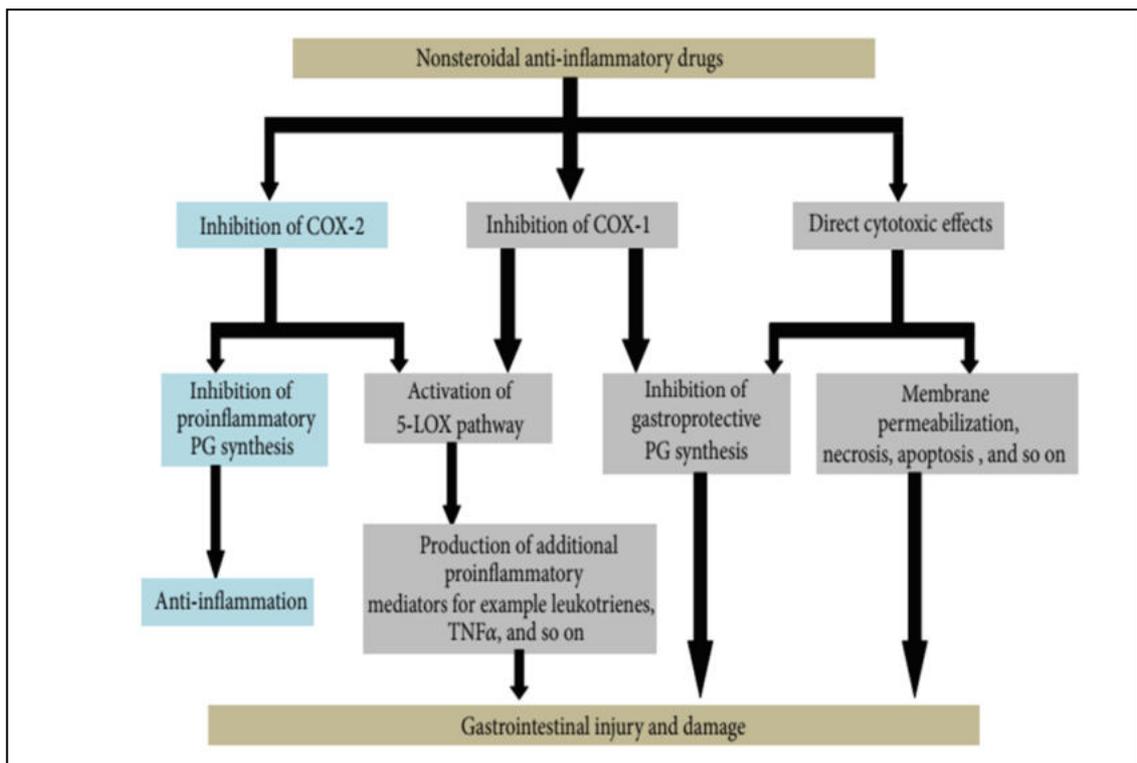


Figure 12 : Diagramme schématique du mécanisme des lésions et des dommages gastro-intestinaux induits par les AINS. (Sinha, 2013)

Toxicité intestinale des AINS non sélectifs

La toxicité intestinale des AINS non sélectifs a longtemps été sous-estimée par rapport à la toxicité gastroduodénale alors que ces complications représenteraient 10 à 40 % des complications digestives totales (Beaugerie, 2004). Parmi les études épidémiologiques sur les complications intestinales associées à la prise d'AINS, l'étude de cohorte ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) (Singh, 1998) qui suivait des patients rhumatologiques aux Etats-Unis et au Canada a mis en évidence que les complications digestives intestinales représentaient 10 à 15 % de l'ensemble des hospitalisations pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et environ 30 % chez ceux atteints d'arthrose (Beaugerie, 2004).

Pathogénie des lésions

Les mécanismes par lesquels les AINS induisent une toxicité intestinale sont multiples et pourront être classés en deux grandes catégories : le mécanisme COX-dépendant et le mécanisme COX-indépendant.

□ Mécanisme COX-dépendant

Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines qui, au niveau de l'intestin grêle, jouent un rôle dans la défense de la muqueuse, dans la microcirculation et la modulation de la réponse immune. L'inhibition de COX-1 entraîne une augmentation de la perméabilité, une augmentation de la synthèse de l'oxyde nitrique synthase (NOS) qui est à l'origine du radical libre NO et une inhibition de la microcirculation au niveau de la muqueuse intestinale. (Réponse immunitaire due à l'attaque du microbiote intestinal des entérocytes) (Handa, 2014).

□ Mécanisme COX-indépendant – action locale directe ou « topical effect »

Les AINS ont un effet toxique direct sur les entérocytes. La formation de lésions au niveau de la muqueuse est un processus en plusieurs étapes (Matsui, 2011).

Dans un premier temps, les AINS contenus dans la lumière intestinale vont interagir avec les phospholipides de la membrane et sont ensuite absorbés dans les entérocytes (Handa, 2014). Après une accumulation au sein de l'entérocyte, les AINS vont bloquer, par découplage, la phosphorylation oxydative mitochondriale. Ceci a pour conséquence une diminution de l'ATP intracellulaire, une fuite des ions Ca^{2+} à l'extérieur de la mitochondrie et un déséquilibre osmotique de la cellule. Le déficit en ATP intracellulaire, à l'origine d'un

dysfonctionnement des jonctions serrées, est le principal facteur de l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Dans les deux mécanismes, l'augmentation de la perméabilité intestinale est à l'origine d'une réaction inflammatoire due au passage du contenu de la lumière intestinale vers la muqueuse notamment les sels biliaires et les bactéries. Les lipopolysaccharides (LPS) sont des composants majeurs de la surface externe des bactéries Gram négatives, qui vont pouvoir activer le récepteur TLR4 des macrophages (réponse immunitaire), ce qui va activer le système immunitaire et entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF.

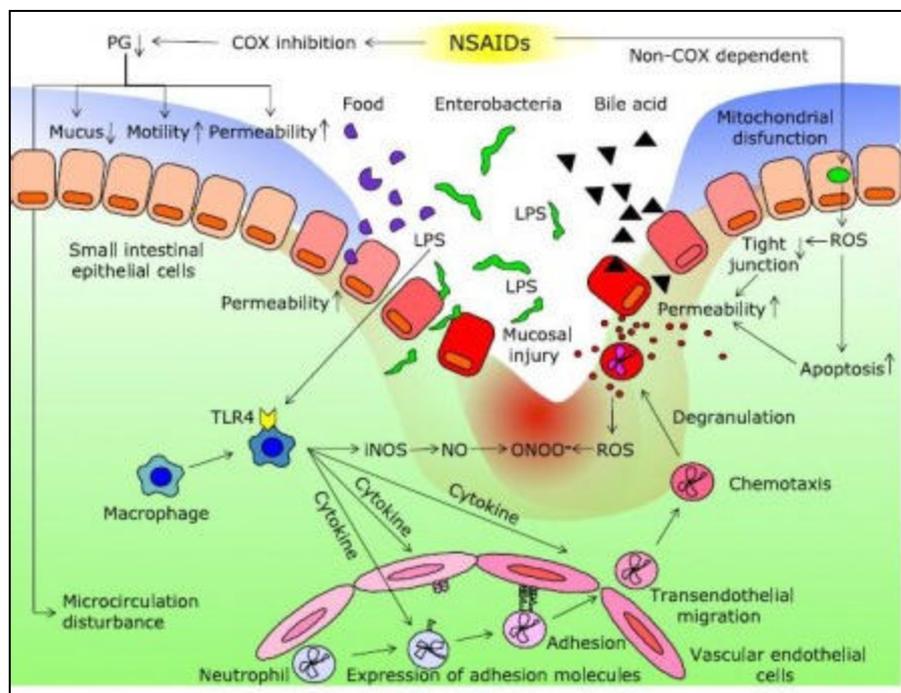


Figure 13 : Toxicologie intestinale par AINS ; (Handa, 2014).

Médicaments inhibiteurs des pompes à proton IPP

Mécanisme d'action des IPP

Les pompes à protons (PAP) ou ATPase (H^+K^+) sont caractéristiques de la cellule pariétale gastrique mais sont également trouvées au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon.

La PAP comprend 2 sous-unités distinctes, a et b, associées sous forme dimérique ab ou tétramérique 2 (αβ). La sous-unité α est la **structure active** de la PAP remplissant la fonction enzymatique et de transport d'ions. Chaque cycle catalytique transporte un ou 2 H⁺ vers la lumière gastrique et 1 ou 2 K⁺ dans l'autre sens ; l'échange ionique étant

électriquement neutre, cet échange est couplé à un transport de Cl⁻ à travers un autre canal, le système produisant de l'acide chlorhydrique **HCL**.

Après une administration orale sous forme de pro médicament inactif gastro-résistant, l'IPP est absorbé au niveau de l'intestin grêle puis parvient sous forme non ionisée, **via la circulation sanguine**, jusqu'aux **cellules pariétales gastriques**. Sa cible pharmacologique est située sur la face luminale du canalicule sécrétoire et sa transformation en forme **sulfénamide** active a lieu dans ce même canalicule au contact du milieu acide.

En effet, les IPP ne sont pratiquement pas dissociés à pH neutre, très peu dissociés dans les compartiments cellulaires modérément acides et totalement dissociés dans le canalicule sécrétoire de la cellule pariétale, qui est le seul compartiment biologique dont le pH soit suffisamment bas, voisin de 2, pour que l'activation de l'IPP puisse se produire. L'IPP ionisé et transformé en molécule sulfénamide active établit une liaison covalente irréversible avec le groupe thiol SH de la cystéine de la sous-unité α, à l'origine d'une inhibition irréversible de la PAP, ce blocage étant à l'origine d'une inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique. L'inhibition du transport membranaire de H⁺ a pour conséquence osmotique une inhibition de la sécrétion d'eau et donc du volume du suc gastrique. Il en résulte une légère inhibition de la sécrétion de pepsinogène.

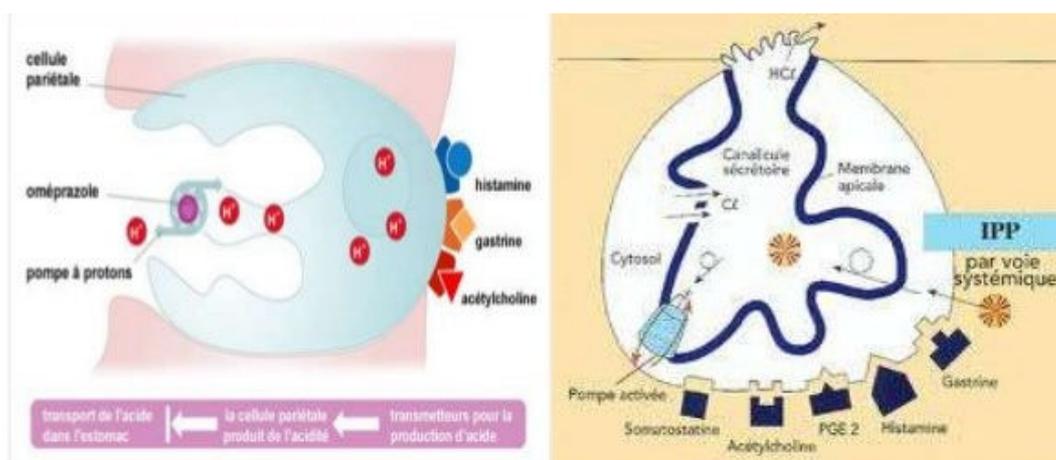


Figure 14 : Mécanisme d'action des IPP

La reprise d'activité ATPase (H⁺, K⁺) nécessite alors la synthèse de nouvelles pompes à protons. Comme leur demi-vie de renouvellement est de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique permet une inhibition de la sécrétion acide de près de 24 heures.

Enfin, les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par le système du cytochrome P450, la plupart d'entre eux, exceptés l'esoméprazole et le -pantoprazole, étant dépendants de l'iso-enzyme CYP2C19. Leur demi-vie sanguine est d'environ 2 heures, permettant leur élimination rapide des compartiments biologiques en dehors du canalicule acide des cellules pariétales, siège de leur site d'action.

Toxicologie digestives par les IPP

L'acidité gastrique joue un rôle important de barrière naturelle à la colonisation bactérienne du **tube digestif haut** et les IPP sont reconnus comme étant une cause d'altération de la flore microbienne intestinale. Ainsi, un pH < 4 pendant 15 minutes est bactéricide pour la plupart des bactéries (Reimer, 2009) ; alors que l'administration d'IPP pendant 3 mois consécutifs entraîne une prolifération bactérienne digestive chez 35 % des patients par rapport aux contrôles sous placebo (Theisen, 2000). Plusieurs études rétrospectives ou cas-contrôles ont montré que le traitement par IPP était un facteur de risque de colite à *Clostridium difficile* (Dial, 2006). Dans une étude menée à partir du United Kingdom general practice research database (Dial, 2005), sur une base de données de plus de 3 millions de patients, l'utilisation des IPP était un facteur de risque significatif d'**infection à C. difficile** (RR 2,9 ; IC 2,4-3,4). Les IPP augmentent également le risque d'infection intestinale à d'autres bactéries sensibles.

Par ailleurs, la suppression acide induite par les IPP peut être à l'origine d'une pullulation bactérienne dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle. Bien que les résultats de la littérature soient contradictoires, une étude a montré une augmentation du risque de pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle chez des patients ayant un RGO (reflux gastro-œsophagien) traités au long cours par IPP.

Modifications des cellules pariétales

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent induire deux types de lésions dans la muqueuse fundique. La première, et la plus fréquente, associe hyperplasie et hypertrophie des cellules oxyntiques (dues à l'hypergastrinémie) qui bombent dans la lumière glandulaire

et lui donnent un aspect irrégulier et dentelé. Cette image typique s'observe chez 90% des patients traités quotidiennement par oméprazole (20-40 mg) pendant une année, mais parfois aussi lors d'hypergastrinémie d'autres origines (exemple : Zollinger-Ellison).

La seconde, les polypes glandulo-kystiques sont présents chez 17% et 35% des patients sous IPP, respectivement après trois et douze mois de traitement. Ceux-ci sont typiquement sessiles, multiples et infra centimétriques, et correspondent à une dilatation kystique des glandes oxyntiques (cellules à proton) bordées par des cellules atrophiques (figure 15). Ces deux lésions régressent à l'arrêt des IPP.

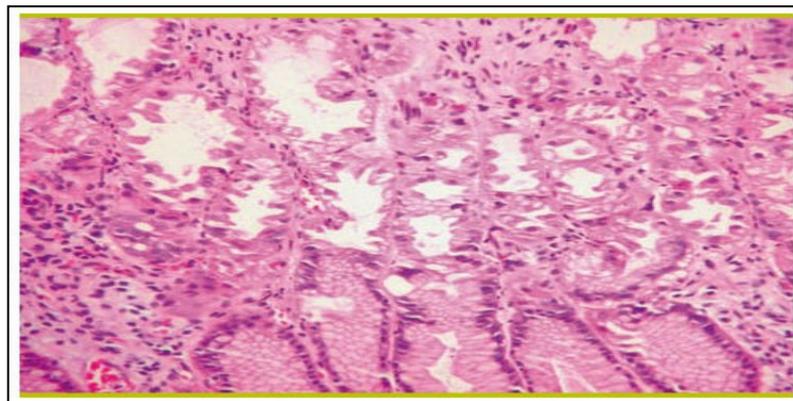


Figure 15 Effet des IPP sur les cellules pariétales (oxyntiques).

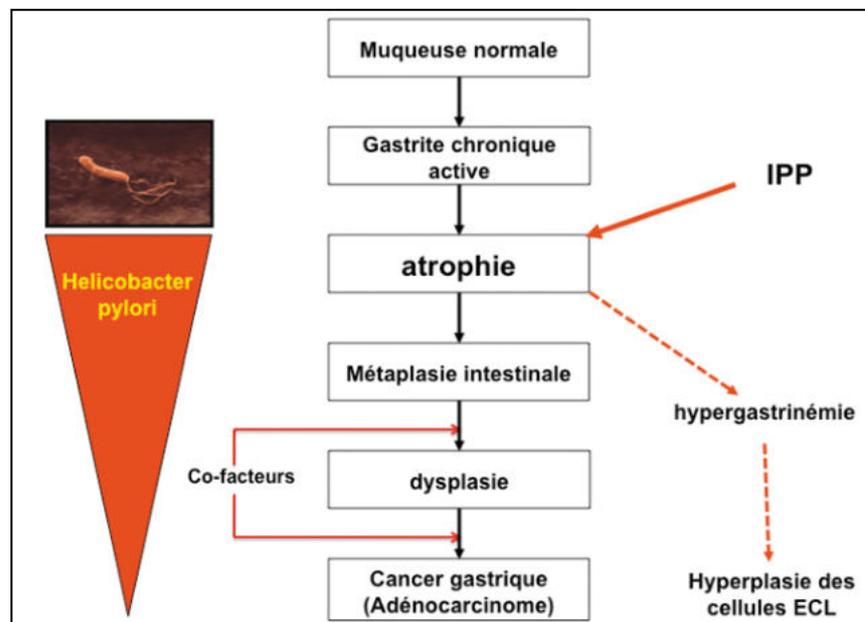


Figure 16. Mécanismes impliqués dans l'apparition du cancer gastrique. (Macaigne, 2018).

Autres xénobiotiques & toxicologie digestive

Fibres lisses musculaires & échange ioniques

La motricité des fibres musculaires lisses dépend des ions Ca^{++} et des ions Na^{++}

Les échanges de Ca^{+2} se font par la diffusion des canaux Ca^{+2} , en cas d'une

intoxication par le cadmium Cd ça peut engendrer une perturbation et toxicité au niveau de la motricité musculaire.

Le tonus des myofibrilles dépend des neurotransmetteurs (sys. parasympathiques), en cas d'une intoxication par des xénobiotiques mimétique ou antagoniste à l'acétylcholinestérase ça peut engendrer

- Une augmentation du tonus musculaires tel que : **Nicotine**.
- Ou une diminution du tonus musculaires tel que : **Atropine**

Prévention en cas d'intoxication digestive

En cas d'intoxication se limite à l'aspiration – ***lavage gastrique*** ou déclenchement d'une diarrhée par un polyside.

-Des médicaments antiulcéreux

Les antiulcéreux se divisent en deux groupes :

- les anti sécrétoires : qui diminuent la sécrétion acide de l'estomac,
- Les cytoprotecteurs : protègent la muqueuse gastrique

-Les laxatifs Sont des médicaments qui favorisent la défécation, ils sont indiqués dans le traitement des constipations ou lors des explorations radiologiques.

-Les Antispasmodiques

Références bibliographiques

- Kyrikou, I., Hadjikakou, S. K., Kovala-Demertzi, D., Viras, K., & Mavromoustakos, T. (2004). Effects of non-steroid anti-inflammatory drugs in membrane bilayers. *Chemistry and physics of lipids*, 132(2), 157-169.
- ANSM. Lettres aux professionnels de santé Pharmacovigilance : Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration. 2009.
- YAMAKAWA N. et al. (2014) : Structure-activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22, 2529-2534
- MORENO M.M. et al. (2009) : The membrane-activity of Ibuprofen, Diclofenac, and Naproxen: A physico-chemical study with lecithin phospholipids. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1788, 1296-1303.
- CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.lecrat.org/>
- Accueil - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 août 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
- Bannwarth B. Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. *EMC - Médecine*. oct 2005;2(5):524-31.
- Beaugerie L, Thiéfin G. Complications intestinales liées aux AINS. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2004;28:62-72.
- Cadiot G. *Gastro-entérologie*. Paris: Ellipses; 2005.
- MERLE V, THIÉFIN G, CZERNICHOW P. Épidémiologie des complications gastroduodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clin Biol* [Internet]. 14 avr 2008 [cité 7 sept 2014];28(3-HS). Disponible sur:<http://www.em-consulte.com/en/article/140232>
- Thiéfin G. Toxicité gastroduodénale des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Encycl Méd-Chir*. 2003;Gastro-entérologie(9-021-D-10):11
- Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. janv 2012;165(1):67-74.
- Lamarque D. Physiopathologie des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2004;28:C18-26.
- Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-11

- Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr.* mars 2011;48(2):107-11.
- Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med.* 27 juill 1998;105(1B):31S - 38S.
- Handa O, Naito Y, Fukui A, Omatsu T, Yoshikawa T. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. *J Clin Biochem Nutr.* 2014;54(1):2-6.
- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal antiinflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol WJG.* 28 mars 2013;19(12):1861-76.
- Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acidrelated symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7
- Theisen J, Nehra D, Citron D et al. Suppression of gastric acid sécrétion in patients with gastro oesophageal reflux disease results ingastric bacterial overgrowth and deconjugation ofbile acids. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:50-4.
- Dial S, Delaney JAC, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745-8
- Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, *et al.* Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated dise ase. *JAMA* 2005; 294:2989-95 ;
- Macaigne, G., & la Vallée, C. D. M. Effets secondaires des IPP au long cours.

1. Introduction

Le développement fœtal est une période critique durant laquelle l'embryon puis le fœtus subissent des transformations majeures. Cette phase est particulièrement sensible à l'exposition à des substances toxiques appelées **agents tératogènes**, capables de perturber le développement normal de l'enfant à naître.

2. Définition des concepts clés

- **Tératogène** : toute substance ou facteur environnemental pouvant induire des malformations ou altérations du développement prénatal.
- **Fenêtre critique** : période précise du développement pendant laquelle un organe ou un système est particulièrement vulnérable à un toxique.
- **Perturbateur endocrinien** : substance chimique qui interfère avec le système hormonal, potentiellement dès les faibles doses.

3. Périodes de vulnérabilité du développement

Période gestationnelle	Processus en cours	Sensibilité aux toxiques
0–2 semaines	Segmentation / nidation	Faible (effet "tout ou rien")
3–8 semaines	Organogenèse	Très élevée (malformations majeures)
9 semaines à terme	Croissance / maturation	Moyenne à élevée (troubles fonctionnels)

4. Types de toxicité prénatale

a) Malformations congénitales

Exemples :

- **Thalidomide** : phocomélie (malformation des membres)
- **Isotrétinoïne** : anomalies faciales et cérébrales

b) Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

- Agents : tabac, alcool, exposition au plomb

c) Troubles neurologiques et cognitifs

- **Alcool** : syndrome d'alcoolisation fœtale (TSAF)
- **Métaux lourds** (plomb, mercure) : déficit intellectuel, troubles de l'attention

d) Perturbations hormonales et métaboliques

- Perturbateurs endocriniens (BPA, phtalates, PBDE)
- Risques : obésité infantile, troubles de la reproduction, puberté précoce

5. Mécanismes d'action des toxiques

- **Altération de l'ADN** ou de la régulation génique
- **Stress oxydatif** et inflammation
- **Interférence hormonale** (effet mimétique ou bloquant)
- **Altération de la signalisation cellulaire** pendant la différenciation

6. Facteurs influençant la toxicité

- **Dose et durée d'exposition**
- **Génétique maternelle et fœtale**
- **Moment de l'exposition (fenêtre critique)**
- **Voie d'exposition** (orale, cutanée, inhalée)
- **Expositions combinées (effet cocktail)**

7. Études de cas notables

- **Thalidomide (1950s)** : médicament contre les nausées → graves malformations
- **Minamata (Japon, 1956)** : intoxication au méthylmercure → atteinte neurologique fœtale
- **Zika (2015–2016)** : virus à tropisme neuronal → microcéphalie fœtale

8. Prévention et réglementation

- **Tests de toxicité du développement** exigés par les agences (EMA, FDA, EFSA)
- **Évaluation du risque fœtal** lors du développement des médicaments

- **Conseils aux femmes enceintes :**
 - Éviter l'alcool, le tabac, certains médicaments
 - Réduire l'exposition aux produits chimiques domestiques
 - Se protéger des infections (ex : vaccination)

9. Conclusion

Le développement foetal est une période hautement sensible aux expositions toxiques. Une exposition même à faible dose, à un moment critique, peut entraîner des effets graves, parfois invisibles à la naissance. La prévention repose sur une approche intégrée combinant **connaissances scientifiques, réglementation stricte et éducation du public.**

10. Références bibliographiques

- Vargesson, N. (2015). *Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms*. Birth Defects Research Part C, 105(2), 140–156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
- May, P. A. et al. (2018). *Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders among US children*. JAMA, 319(5), 474–482. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21896>
- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2021). *Neurotoxicity of industrial chemicals and the developing brain*. The Lancet Neurology, 20(2), 84–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30362-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30362-2)

Cours 8 : Système nerveux et toxiques

1. Introduction

Le système nerveux est un organe hautement spécialisé, chargé de la coordination des fonctions vitales, motrices, sensorielles, cognitives et comportementales. Sa complexité structurelle et fonctionnelle en fait une cible particulièrement vulnérable aux substances toxiques, appelées **neurotoxiques**. Ces toxiques peuvent agir à toutes les étapes de la vie, mais leurs effets sont souvent plus graves lorsqu'ils surviennent **pendant le développement cérébral**, notamment in utero ou durant la petite enfance.

2. Organisation du système nerveux

- **Système nerveux central (SNC)** : cerveau, moelle épinière
- **Système nerveux périphérique (SNP)** : nerfs crâniens et spinaux
- **Barrière hémato-encéphalique (BHE)** : protège le cerveau de nombreuses substances, mais **immature chez le fœtus**, ce qui favorise la neurotoxicité prénatale.

3. Définition de la neurotoxicité

La **neurotoxicité** désigne l'ensemble des effets délétères d'une substance sur le système nerveux, se traduisant par :

- des lésions neuronales,
- des troubles de la neurotransmission,
- des déficits moteurs, sensoriels, cognitifs ou comportementaux.

4. Mécanismes d'action des neurotoxiques

- **Stress oxydatif** : production excessive de radicaux libres (ex. : mercure, plomb)
- **Altération de la neurotransmission** : perturbation des récepteurs (ex. : organophosphorés, glutamate)
- **Interférence hormonale** : perturbateurs endocriniens affectant le développement cérébral (ex. : BPA)
- **Apoptose neuronale** : mort cellulaire programmée (ex. : alcool, solvants)
- **Inflammation neurotoxique** : activation des cellules gliales (ex. : pollution de l'air)

5. Principaux neurotoxiques connus

Substance	Effets neurologiques principaux	Population à risque
Plomb (Pb)	Déficit cognitif, hyperactivité, QI réduit	Enfants, femmes enceintes
Mercure (Hg)	Troubles moteurs, cognitifs, sensoriels	Fœtus (via poisson contaminé)
Alcool	Syndrome d'alcoolisation fœtale	Fœtus (grossesse)
Pesticides (organophosphorés)	Inhibition de l'acétylcholinestérase, troubles cognitifs	Agriculteurs, enfants exposés
Bisphénol A (BPA)	Perturbation du développement cérébral	Exposition prénatale
Pollution de l'air (PM2.5)	Risque accru d'autisme, baisse des fonctions exécutives	Population urbaine, enfants

6. Exposition pendant le développement cérébral

Le cerveau en développement est **extrêmement vulnérable** :

- Croissance rapide des neurones (neurogenèse)
- Migration et différenciation cellulaire
- Synaptogenèse et myélinisation

Même des **doses faibles** de toxiques peuvent causer des dommages durables (ex. : QI réduit de plusieurs points après exposition au plomb ou à l'air pollué).

Exemple : Grandjean & Landrigan (2014) estiment que plus de **200 millions d'enfants** dans le monde souffrent de déficits cognitifs dus à des expositions environnementales.

7. Troubles neurodéveloppementaux associés

Les expositions à des neurotoxiques pendant la grossesse ou la petite enfance sont associées à :

- Trouble du spectre de l'autisme (TSA)
- Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)
- Retard mental ou déficits intellectuels
- Troubles du langage et de l'apprentissage

8. Études de cas notables

✓ **Minamata (1956, Japon) : intoxication au méthyle mercure**

- Source : consommation de poisson contaminé
- Conséquences : paralysies, retard mental, mort
- Impact : reconnaissance mondiale de la neurotoxicité du mercure

✓ **Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF)**

- L'un des troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents dans le monde occidental
- Aucun seuil de sécurité pour la consommation d'alcool pendant la grossesse

9. Prévention et réglementation

- **Évaluations toxicologiques réglementaires** (REACH, EFSA, EPA, FDA)
- **Interdiction ou limitation** des substances identifiées comme neurotoxiques
- **Tests in vitro et in vivo** de neurotoxicité sur modèles animaux et cellulaires
- **Campagnes de prévention** (alcool, pollution domestique, pesticides)

10. Conclusion

La neurotoxicité environnementale constitue un enjeu majeur de santé publique. La prévention des expositions chez les femmes enceintes, les enfants et les populations sensibles est primordiale. L'intégration des données expérimentales, cliniques et épidémiologiques permet de mieux identifier les risques et d'orienter les politiques de régulation.

Références bibliographiques récentes

- **Grandjean, P., & Landrigan, P. J.** (2021). *Neurotoxicity of industrial chemicals and the developing brain*. *The Lancet Neurology*, 20(2), 84–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30362-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30362-2)
- **Lam, J., Lanphear, B. P., & Bellinger, D. C.** (2022). *Developmental neurotoxicity: A silent pandemic*. *Annual Review of Public Health*, 43, 261–284. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-051320-124435>
- **UNICEF & WHO** (2021). *The toxic truth: Children's exposure to lead pollution undermines a generation of potential*. <https://www.unicef.org/reports/toxic-truth-childrens-exposure-lead-pollution>

I. Introduction

Le **système sanguin**, composé des cellules sanguines (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) et du plasma, est un compartiment fréquemment exposé aux substances toxiques, par sa **fonction de transport**, sa **grande surface d'exposition** et son rôle dans l'immunité et l'hématopoïèse.

Les **toxiques hématologiques** peuvent altérer :

- la **production** des cellules (moelle osseuse),
- la **fonction** des cellules matures,
- la **coagulation** ou l'**immunité**.

II. Généralités sur l'hématotoxicité

A. Définition

L'hématotoxicité est l'ensemble des altérations toxiques qui affectent la composition, la production ou la fonction des cellules du sang.

B. Principaux types d'atteintes :

- **Anémie** : diminution des globules rouges
- **Leucopénie / agranulocytose** : baisse des globules blancs
- **Thrombopénie** : baisse des plaquettes
- **Altérations morphologiques** : cellules anormales
- **Immunotoxicité** : suppression ou stimulation anormale de la réponse immunitaire
- **Coagulopathies** : troubles de la coagulation

III. Mécanismes d'action des toxiques hématologiques

1. **Toxicité directe sur la moelle osseuse** (ex. : agents chimiothérapeutiques, benzène)
2. **Destruction périphérique des cellules** (ex. : hémolyse par métaux lourds)
3. **Interférence avec la synthèse d'ADN** (ex. : agents alkylants)
4. **Formation de radicaux libres** → stress oxydatif
5. **Réactions immuno-allergiques** (ex. : agranulocytose médicamenteuse)

IV. Exemples de toxiques affectant le sang

Toxique	Origine	Effets hématologiques	Mécanismes
Benzène	Solvants industriels	Aplasie médullaire, leucémie	Métabolites toxiques → moelle osseuse
Plomb	Peintures, batteries	Anémie microcytaire, hémolyse	Inhibition de l'ALA déshydratase
Arsenic	Eau contaminée	Pancytopenie, leucémie	Génotoxicité, stress oxydatif
Chimiothérapies (cyclophosphamide)	Médicaments anticancéreux	Myélosuppression	Alkylation de l'ADN
Dapsone	Antibactérien	Méthémoglobinémie	Oxydation de l'hémoglobine
Pesticides organophosphorés	Agriculture	Immunosuppression	Perturbation des lymphocytes

V. Méthodes d'évaluation de l'hématotoxicité

A. Examens biologiques classiques

- Numération formule sanguine (NFS)
- Frottis sanguin
- Dosage de la réticulocytose
- Bilan de coagulation

B. Tests fonctionnels

- Test de la moelle osseuse (myélogramme)
- Phagocytose, cytotoxicité des lymphocytes NK
- Dosage de la méthémoglobine

C. Études expérimentales

- Modèles animaux (toxicité subaiguë, subchronique)
- Cultures de cellules hématopoïétiques (in vitro)
- Marqueurs de stress oxydatif et de génotoxicité

VI. Hématotoxicité médicamenteuse

De nombreux médicaments peuvent provoquer des effets secondaires hématologiques :

Classe	Exemple	Effet	Mécanisme suspecté
Antibiotiques	Chloramphénicol	Aplasie médullaire	Toxicité mitochondriale
Antithyroïdiens	Carbimazole	Agranulocytose	Réaction immunitaire
Antiépileptiques	Phénytoïne	Anémie mégaloblastique	Inhibition du folate
Antipaludéens	Primaquine	Hémolyse (G6PD)	Stress oxydatif

VII. Cas particuliers : toxiques environnementaux

1. **Métaux lourds** (plomb, mercure, arsenic) : effets chroniques, génotoxicité, anémie
2. **Solvants organiques** (benzène, toluène) : myélotoxicité, cancérogénicité
3. **Pesticides** : immunotoxicité, leucémies infantiles (liens épidémiologiques)
4. **Polluants atmosphériques** : inflammation systémique, activation plaquettaire

VIII. Prévention et réglementation

- Limites d'exposition professionnelle (plomb, benzène) définies par l'OMS, l'ANSES, l'ECHA
- Suivi biologique renforcé pour les travailleurs exposés
- Pharmacovigilance pour les médicaments à risque
- Interdiction progressive de substances hématotoxiques (ex. : benzène dans l'essence)

Conclusion

Le sang est un tissu particulièrement sensible aux effets toxiques, qu'ils soient médicamenteux, environnementaux ou professionnels. La compréhension des mécanismes d'action, la mise en place de biomarqueurs et la surveillance réglementaire sont essentielles pour prévenir les pathologies hématotoxiques.

Références bibliographiques

1. **Lan, Q., Zhang, L., Li, G., et al. (2004).** "Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene." *Science*, 306(5702), 1774–1776.
<https://doi.org/10.1126/science.1102443>

2. **ATSDR. (2007).** *Toxicological Profile for Arsenic*. U.S. Department of Health and Human Services.
(Document de référence sur les effets systémiques et hématologiques)
3. **Valentin, A., et al. (2019).** "Lead-induced hematological and oxidative changes in children: a review." *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 28899–28909.
4. **Casarett & Doull's Toxicology (8th ed., 2013)** – Chapitres sur le système hématopoïétique et les toxiques.
5. **Jacobs, D.S., DeMott, W.R., Oxley, D.K., et al. (2006).** *Laboratory Test Handbook*. Lexi-Comp.

Cours 10 : Effets perturbateurs endocriniens

I. Introduction

Les **perturbateurs endocriniens (PE)** sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle capables d'interférer avec le **système hormonal**. Leur impact peut survenir à très faibles doses et pendant des périodes critiques du développement.

II. Définition et caractéristiques

A. Définition (OMS, 2002)

"Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène qui altère une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et entraîne des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de (sous-)populations."

B. Caractéristiques

- Actifs à **faibles doses**
- **Effets non monotones** (pas toujours proportionnels à la dose)
- **Effets différés** ou transgénérationnels
- Effets pendant les **fenêtres critiques** : embryogenèse, puberté, grossesse

III. Systèmes endocriniens ciblés

Système ciblé	Conséquences
Hypothalamo-hypophysaire	Troubles de la croissance, de la reproduction
Thyroïdien	Retard de développement, métabolisme altéré
Gonadique	Infertilité, puberté précoce
Pancréatique	Risques accrus de diabète, obésité
Surrénalien	Désordres métaboliques et immunitaires

IV. Mécanismes d'action

Les PE peuvent :

1. **Mimer** une hormone (agoniste)
2. **Bloquer** une hormone (antagoniste)
3. **Altérer la synthèse, libération ou dégradation** hormonale
4. **Modifier l'expression des récepteurs hormonaux**
5. **Induire des modifications épigénétiques**

V. Exemples de perturbateurs endocriniens

Substance	Utilisation	Effets connus	Références
Bisphénol A (BPA)	Plastiques (biberons, boîtes)	Infertilité, anomalies fœtales	Rochester, 2013
Phtalates	Plastifiants (PVC)	Cryptorchidie, troubles thyroïdiens	Meeker et al., 2009
Parabènes	Cosmétiques	Activité œstrogénique faible	Boberg et al., 2010
PCB	Polluants persistants	Retard neurodéveloppemental, thyroïde	La Rocca et al., 2014
DDT/DDE	Insecticides	Cancers hormonodépendants	Diamanti-Kandarakis et al., 2009
Atrazine	Herbicide	Féminisation chez amphibiens	Hayes et al., 2011

VI. Populations vulnérables

- **Fœtus et enfants** : systèmes hormonaux en développement
- **Femmes enceintes** : exposition indirecte du fœtus
- **Adolescents** : changements hormonaux majeurs
- **Travailleurs exposés** : agriculture, industrie plastique

VII. Effets sanitaires démontrés ou suspectés

Domaine	Exemples
Reproduction	Baisse de la fertilité, malformations génitales, SOPK
Cancers	Sein, prostate, testicule, thyroïde
Métabolisme	Obésité, diabète de type 2
Neurodéveloppement	Troubles cognitifs, TDAH, autisme
Immunité	Allergies, maladies auto-immunes

VIII. Méthodes d'évaluation des effets des PE

1. **Études in vitro** : lignées cellulaires hormonodépendantes (ex. MCF-7)
2. **Modèles animaux** : souris, rats, poisson zèbre
3. **Études épidémiologiques** : cohortes mère-enfant (ex. EDEN, SELMA)
4. **Outils bio-informatiques** : modélisation des interactions moléculaires
5. **Tests réglementaires** : OECD TG 440–443 (reprotoxicité), 455 (ER α)

IX. Réglementation et gestion du risque

- **Union européenne** :
 - BPA interdit dans les biberons (2011)
 - PE reconnus sous REACH & CLP
 - Critères définis par l'EFSA et l'ECHA (2018)
- **France** :
 - Stratégie nationale PE (SNPE 1 et 2)
 - Loi interdisant BPA dans les contenants alimentaires (2015)
- **International** :
 - Protocole de Stockholm (POP)
 - Initiatives OMS/PNUE (Global Assessment 2012)

Conclusion

Les perturbateurs endocriniens représentent un enjeu majeur de santé publique. Leur impact, souvent discret mais profond, nécessite une surveillance, une réglementation stricte, et un effort continu de recherche pour mieux comprendre leurs effets à long terme.

Références bibliographiques

1. **Diamanti-Kandarakis, E. et al. (2009).** "Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement." *Endocrine Reviews*, 30(4), 293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
2. **Bergman, Å. et al. (2013).** *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012*. WHO/UNEP.
3. **La Rocca, C. et al. (2014).** "Exposure to endocrine disruptors and nuclear receptor gene expression in infertile and fertile women from different Italian areas." *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(9), 8871–8890.
4. **Meeker, J.D. et al. (2009).** "Urinary metabolites of phthalates and hormone levels in men." *Human Reproduction*, 24(2), 264–272.
5. **Rochester, J.R. (2013).** "Bisphenol A and human health: a review of the literature." *Reproductive Toxicology*, 42, 132–155.
6. **Hayes, T.B. et al. (2011).** "Diverse developmental responses to atrazine in amphibians." *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(2), 385–393.
7. **Boberg, J. et al. (2010).** "Reproductive and behavioral effects of diethyl phthalate, butyl paraben and 4-tert-octylphenol in male rats." *Reproductive Toxicology*, 29(1), 93–101.

I. Introduction

Le système cardiovasculaire est une cible majeure de divers **toxiques environnementaux, industriels et médicamenteux**.

Il est particulièrement sensible à cause de :

- sa vascularisation continue,
- sa dépendance à l'oxygène,
- l'implication de voies redox et neurohormonales.

L'**exposition chronique à des toxiques** peut entraîner :

- ✓ Hypertension,
- ✓ cardiomyopathies,
- ✓ troubles du rythme,
- ✓ athérosclérose, ou encore infarctus du myocarde.

II. Généralités sur la toxicité cardiovasculaire

A. Définition

La **cardiotoxicité** regroupe l'ensemble des effets indésirables touchant :

- le **myocarde** (muscle cardiaque),
- le **système de conduction** (rythme),
- les **vaisseaux sanguins** (artères, veines, capillaires).

B. Mécanismes d'action généraux

1. **Stress oxydatif** (radicaux libres)
2. **Inflammation chronique**
3. **Perturbation des canaux ioniques**
4. **Déséquilibres neurohormonaux**
5. **Altération de la contractilité myocardique**

6. Dommages vasculaires endothéliaux

III. Toxiques à effets cardiovasculaires

Toxique	Origine	Effets cardiovasculaires	Mécanisme principal
Plomb	Métal lourd	Hypertension, altération vasculaire	Stress oxydatif, inhibition NO
Cadmium	Batteries, cigarette	HTA, dyslipidémie, athérosclérose	Inflammation vasculaire
CO (monoxyde de carbone)	Combustion	Hypoxie myocardique, infarctus	Liaison Hb-CO, hypoxie cellulaire
Anthracyclines (ex. doxorubicine)	Chimiothérapie	Cardiomyopathie dilatée, IC	Stress oxydatif mitochondrial
Arsenic	Eau contaminée	QT long, infarctus, HTA	Blocage canaux ioniques
Amphétamines, cocaïne	Drogues	Arythmies, spasmes coronariens	Libération excessive de catécholamines
Polluants de l'air (PM2.5)	Atmosphère urbaine	Thrombose, AVC, HTA	Inflammation systémique, activation plaquettaire

IV. Atteintes myocardiques

A. Cardiomyopathies toxiques

- **Doxorubicine** : défaillance cardiaque liée à la peroxydation lipidique mitochondriale
- **Alcool** : cardiomyopathie dilatée (chronique)

B. Nécrose myocardique

- Arsenic, solvants organiques : dommages directs aux cellules cardiaques

V. Atteintes vasculaires

A. Dysfonction endothéliale

- Plomb, cadmium, arsenic
- Inhibition de l'oxyde nitrique (NO)

- Inflammation → athérogénèse

B. Athérosclérose induite

- Polluants atmosphériques → activation macrophagique, formation de plaques
- Métaux lourds → altérations lipidiques

VI. Troubles du rythme et conduction

Substance	Effets	Mécanismes
Cocaïne	Tachycardie, arythmies, QT long	Blocage des canaux Na ⁺
Arsenic	Torsades de pointes	Blocage des canaux K ⁺
Macrolides (antibiotiques)	QT long, bradycardie	Interactions canal ionique hERG

VII. Effets des médicaments cardiotoxiques

A. Médicaments anticancéreux

- **Doxorubicine, trastuzumab** : IC congestive
- Surveillance par échocardiographie (FEVG)

B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Risque d'infarctus à fortes doses
- Inhibition COX-2 → déséquilibre prostacycline/thromboxane

C. Antipsychotiques (halopéridol, clozapine)

- Allongement QT → risque de torsades

VIII. Évaluation de la cardiotoxicité

A. En laboratoire

- Modèles animaux (rats, souris) → ECG, histologie cardiaque
- Cellules iPSC-CM (cardiomyocytes dérivés de cellules souches humaines)
- Tests de viabilité cellulaire (MTT, LDH)

B. Biomarqueurs

- Troponines I et T : nécrose myocardique
- BNP, NT-proBNP : dysfonction ventriculaire
- Protéines de stress oxydatif (8-OHdG, MDA)

C. Tests électrophysiologiques

- Patch-clamp : analyse des canaux ioniques
- Électrocardiogramme (ECG)

IX. Prévention et réglementation

- **Surveillance cardiaque** des patients sous traitements cardiotoxiques
- **Évaluation systémique** des médicaments nouveaux (ICH S7B, E14)
- **Limites d'exposition professionnelle** (plomb, arsenic)
- **Politiques de qualité de l'air** (particules fines, CO)

Conclusion

La toxicité cardiovasculaire est un domaine majeur en toxicologie. La variété des substances impliquées, la diversité des mécanismes et la gravité des effets nécessitent une approche intégrée : **toxicologie, pharmacovigilance, épidémiologie, et prévention.**

Références bibliographiques

1. **Zhao, R., et al. (2019).** "Cardiotoxicity of environmental and occupational chemicals: mechanisms and potential interventions." *Toxicology Letters*, 305, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.01.021>
2. **Zhou, Y., et al. (2018).** "Ambient air pollution and mortality from cardiovascular disease in China: a nationwide cohort study." *The Lancet Planetary Health*, 2(8), e352–e360.
3. **López-Otín, C. et al. (2013).** "The hallmarks of aging." *Cell*, 153(6), 1194–1217. (Effets du stress oxydatif sur le vieillissement vasculaire)
4. **Yeh, E.T., et al. (2004).** "Cardiotoxicity of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management." *New England Journal of Medicine*, 350(10), 1011–1020.
5. **ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).** *Toxicological Profiles for Lead, Arsenic, Cadmium* (2019 updates).
6. **WHO. (2018).** *Ambient Air Pollution: A Global Assessment of Exposure and Burden of Disease.*

Cours 12 : Peau et toxiques

I. Introduction

La **peau** est l'organe le plus étendu du corps humain et constitue une **barrière de première ligne** contre les agressions chimiques, physiques et biologiques. Toutefois, elle peut aussi être **une voie d'entrée et une cible** pour de nombreux **toxiques environnementaux ou professionnels**.

II. Rappels d'anatomie cutanée

Couche	Rôle principal
Épiderme	Barrière physique (kératinocytes, couche cornée)
Derme	Soutien vasculaire, innervation, immunité
Hypoderme	Réserve énergétique, isolation thermique

- ❖ **Structures annexes**: glandes sudoripares, follicules pileux → points d'entrée potentiels des toxiques.

III. Fonctions barrière de la peau

- **Barrière physique** : kératine, cornéocytes
- **Barrière chimique** : pH acide, sébum, enzymes
- **Barrière immunitaire** : cellules de Langerhans, mastocytes
- **Barrière métabolique** : enzymes de biotransformation (CYP, estérases)

IV. Mécanismes d'action des toxiques cutanés

1. **Irritation** (effet non immunologique, dose-dépendant)
2. **Sensibilisation** (réaction immunitaire – dermatite de contact allergique)
3. **Phototoxicité** (UV + substance → radicaux libres)
4. **Pénétration percutanée** → toxicité systémique
5. **Dérèglement des kératinocytes** → psoriasis, cancers

V. Exemples de toxiques cutanés

Toxique	Origine	Effets cutanés	Références
Nickel	Bijoux, outils	Eczéma allergique	Thyssen et al., 2007
Chrome VI	Ciment, tannage	Ulcérations, dermatite	Lidén et al., 2000
Paraphénylènediamine (PPD)	Colorants capillaires	Dermatite allergique sévère	Basketter et al., 2014
Solvants (acétone, toluène)	Industrie	Déshydratation, dermatite	Monteiro-Riviere, 2001
Rayons UV + furocoumarines	Cosmétiques végétaux	Phototoxicité (phytophotodermatite)	Smith, 2000
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	Fumées, goudron	Cancérogénèse cutanée	Boffetta et al., 1997

VI. Voies de pénétration des substances

- **Intercornéocytaire** (voie principale)
- **Transcellulaire**
- **Transappendiculaire** (follicules, glandes)

Facteurs influençant la pénétration :

- Lipophilie du toxique
- État de la peau (lésions, eczéma)
- Durée et fréquence d'exposition
- Occlusion (gants, pansements)

VII. Pathologies cutanées liées aux toxiques

Pathologie	Description	Exemples de toxiques
Dermatite de contact irritative	Inflammation non allergique	Solvants, savons
Dermatite de contact allergique	Hypersensibilité retardée (Type IV)	Nickel, PPD
Photosensibilité	Réaction après exposition UV	Psoralènes, certains antibiotiques
Ulcérations	Lésions profondes, parfois nécrotiques	Chrome VI, phénol
Cancers cutanés	Carcinomes épidermoïdes, mélanomes	HAP, arsenic

VIII. Toxiques à absorption percutanée systémique

Substance	Conséquence systémique	Référence
Phénol	Hépatotoxicité, néphrotoxicité	ATSDR, 2008
Aniline	Méthémoglobinémie	WHO, 2000
Mercure organique	Neurotoxicité	Clarkson et al., 2003
Pesticides organophosphorés	Inhibition de l'acétylcholinestérase	Ecobichon, 2001

IX. Évaluation de la toxicité cutanée

A. Méthodes in vitro

- **Tests d'irritation cutanée** : Episkin™, SkinEthic™
- **Tests de sensibilisation** : h-CLAT, KeratinoSens™
- **Modèles de peau reconstruite (3D)**

B. Méthodes in vivo (moins utilisées)

- Patch-test allergique (sur volontaires ou animaux)
- Draize test (lapin – controversé)

C. Approche réglementaire

- **REACH** (UE) : identification obligatoire des effets dermiques
- **CLP** : classification selon l'irritation et la sensibilisation
- **Tests alternatifs validés** par l'EURL ECVAM

X. Prévention et protection

- **Équipements de protection individuelle (EPI)** : gants, blouses, crèmes barrière
- **Substitution** des substances sensibilisantes (ex. sans nickel)
- **Formation des travailleurs** (secteurs : coiffure, BTP, santé)
- **Hygiène cutanée adaptée** (pH neutre, crèmes hydratantes)

Conclusion

La peau, bien que dotée d'une barrière protectrice efficace, peut être la **porte d'entrée de toxiques** ou leur **cible directe**. Les effets cutanés vont de simples irritations à des pathologies chroniques, voire cancéreuses. La **prévention, la surveillance et l'évaluation toxicologique rigoureuse** sont essentielles pour limiter ces risques.

Références bibliographiques

1. **Monteiro-Riviere, N.A. (2001)**. "Toxicology of the skin." *CRC Press*.
2. **Basketter, D.A. et al. (2014)**. "Predictive identification of human skin sensitization thresholds." *Contact Dermatitis*, 70(2), 69–74.
3. **Thyssen, J.P., et al. (2007)**. "Nickel allergy in a Danish population." *British Journal of Dermatology*, 157(1), 32–38.
4. **Lidén, C., et al. (2000)**. "Chromium dermatitis in cement workers." *Contact Dermatitis*, 43(5), 247–252.
5. **Smith, C.K. (2000)**. "Photosensitivity reactions." *Dermatologic Clinics*, 18(3), 577–590.
6. **Clarkson, T.W., et al. (2003)**. "The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations." *New England Journal of Medicine*, 349(18), 1731–1737.
7. **Boffetta, P. et al. (1997)**. "Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons." *Cancer Causes & Control*, 8(3), 444–472.

Cours 13 : Fertilité et toxiques ou système immunitaire et toxiques

I. Introduction

La fertilité humaine est une fonction complexe et sensible, dépendante de l'équilibre hormonal, du bon fonctionnement des organes reproducteurs, et de l'environnement. De nombreux **toxiques environnementaux, professionnels ou médicamenteux** peuvent perturber la **fonction reproductive** masculine ou féminine, voire les deux.

II. Rappels sur la reproduction humaine

- **Femmes** : ovaires, axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, cycle menstruel
- **Hommes** : spermatogenèse testiculaire, équilibre androgénique
 - Axe HPG : sensible aux perturbateurs endocriniens

III. Mécanismes de toxicité sur la fertilité

1. **Perturbation hormonale** (via récepteurs œstrogéniques, androgéniques)
2. **Stress oxydatif et apoptose germinale**
3. **Altération de la spermatogenèse ou folliculogenèse**
4. **Effets épigénétiques transgénérationnels**
5. **Altération du développement embryonnaire précoce**

IV. Toxiques connus pour affecter la fertilité

Toxique	Sexe ciblé	Effets	Références
Phtalates (DEHP, DBP)	Homme + Femme	↓ testostérone, atrophie testiculaire, troubles ovulatoires	Swan et al., 2005
Bisphénol A (BPA)	Femme > Homme	Anovulation, SOPK, infertilité	Peretz et al., 2014
Pesticides (DDT, atrazine)	Homme + Femme	Spermatotoxicité, altération folliculaire	Mnif et al., 2011
Solvants organiques	Homme > Femme	↓ nombre et motilité des spermatozoïdes	Cherry et al., 2008
Métaux lourds (plomb,	Homme +	Altérations hormonales, tératogénicité	Pant et al.,

cadmium)	Femme		2015
----------	-------	--	------

V. Focus : Phtalates et spermatogénèse

- Utilisés comme plastifiants dans PVC, cosmétiques
- Action anti-androgénique : inhibition de la synthèse de testostérone
- Effets observés : cryptorchidie, hypospadias, réduction du volume testiculaire

VI. Perturbateurs endocriniens et fertilité

- Mimétisme hormonal (ex. œstrogénique)
- Blocage des récepteurs hormonaux
- Modification de l'expression génétique (effets épigénétiques)
- Impact possible sur la descendance (exposition in utero)

VII. Études humaines et animales

- **Modèles animaux** : exposition gestationnelle → baisse de fertilité chez F1/F2
- **Études épidémiologiques** :
 - Association entre BPA et troubles menstruels
 - Association entre pesticides et ↓ qualité du sperme chez agriculteurs

VIII. Évaluation de la toxicité sur la fertilité

- Tests chez le rongeur : index de fertilité, nombre de portées
- Paramètres spermatiques : concentration, motilité, morphologie
- Dosages hormonaux (testostérone, LH, FSH, œstradiol)
- Biomarqueurs de stress oxydatif testiculaire ou ovarien

Références

1. Swan, S.H. et al. (2005). "Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure." *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 1056–1061.
2. Peretz, J. et al. (2014). "Bisphenol A and reproductive health: Update of experimental and human evidence." *Environmental Health Perspectives*, 122(8), 775–786.
3. Mnif, W. et al. (2011). "Effect of endocrine disruptor pesticides." *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265–2303.

4. Cherry, N. et al. (2008). "Occupation and male infertility." *Occupational and Environmental Medicine*, 65(10), 708–714.
5. Pant, N. et al. (2015). "Environmental and occupational exposure of metals and male reproductive health." *Environmental Science and Pollution Research*, 22, 17230–17240.

Cours 14 : Système immunitaire et toxiques

I. Introduction

Le **système immunitaire**, chargé de la défense de l'organisme, peut être perturbé par de nombreux **agents chimiques**. On parle d'**immunotoxicité** lorsque des substances altèrent quantitativement ou qualitativement les réponses immunitaires.

II. Types de toxicité immunitaire

Type	Description	Exemple
Immunosuppression	↓ réponse immunitaire	Benzène, dioxines
Immunostimulation	Activation inappropriée	LPS, silice
Allergie	Hypersensibilité de type I (IgE)	Pénicilline, latex
Auto-immunité	Réponse contre le soi	Silice, mercure

III. Mécanismes d'immunotoxicité

1. Altération des cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages)
2. Perturbation de la signalisation (cytokines, TLR)
3. Stress oxydatif et apoptose immunitaire
4. Modulation épigénétique

IV. Toxiques immunotoxiques fréquents

Substance	Effets	Référence
Benzène	Dépression de la moelle osseuse	Lan et al., 2004
Dioxines (TCDD)	Immunosuppression, thymie réduite	Kerkvliet, 2002
Mercure	Auto-immunité, glomérulonéphrite	Pollard et al., 2001
Formaldéhyde	Asthme, sensibilisation	Arts et al., 2006
Nanoparticules	Inflammation pulmonaire	Oberdörster et al., 2005

V. Évaluation de l'immunotoxicité

- Numération formule sanguine (globules blancs)
- Test ELISA cytokines (IL-2, IL-6, TNF- α)

- Test de prolifération lymphocytaire
- Analyse de l’histologie thymique et splénique
- Études in vitro sur cellules immunitaires (PBMCs)

Conclusion

Qu’il s’agisse de **fertilité ou d’immunité**, ces fonctions biologiques sont particulièrement **vulnérables aux toxiques environnementaux**. Leur **évaluation réglementaire** est essentielle pour protéger la santé humaine et limiter les expositions.

Références

1. Lan, Q. et al. (2004). “Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene.” *Science*, 306(5702), 1774–1776.
2. Kerkvliet, N.I. (2002). “Immunological effects of chlorinated dibenzo-p-dioxins.” *Environmental Health Perspectives*, 110(Suppl 2), 197–202.
3. Pollard, K.M., et al. (2001). “Environmental chemicals as autoimmune triggers.” *Environmental Health Perspectives*, 109(Suppl 6), 989–994.
4. Arts, J.H. et al. (2006). “A review of the applicability of biomarkers in human exposure and immune effects.” *Toxicology*, 218(2–3), 121–138.
5. Oberdörster, G. et al. (2005). “Nanotoxicology: an emerging discipline.” *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 823–839.

Cours 15 : Méthodes d'étude de la toxicité d'organe : mécanistique, histologique, analytique, omiques, clinique

I. Introduction

L'évaluation de la toxicité d'un composé sur un organe repose sur un **ensemble de méthodes complémentaires**, allant de l'observation microscopique jusqu'à l'analyse à haut débit des profils génétiques ou métaboliques. Ces approches permettent de **caractériser les effets toxiques**, d'en comprendre les mécanismes, et de **prévenir les effets indésirables chez l'humain**.

II. Approche mécanistique

A. Objectif

Comprendre les **voies cellulaires et moléculaires** impliquées dans la toxicité : stress oxydatif, inflammation, apoptose, autophagie, etc.

B. Méthodes

- **Dosage des ROS (espèces réactives de l'oxygène)**
- **Essais de viabilité cellulaire** (MTT, Trypan blue)
- **Western blot / ELISA** : détection de protéines impliquées (Bax, Caspase-3...)
- **Analyse du cycle cellulaire** (cytométrie de flux)
- **Récepteurs nucléaires / Enzymes** : PXR, CAR, CYP450

C. Références

- Guyton, K.Z. et al. (2009). "Key characteristics of carcinogens." *Environ Health Perspect*, 117(6), 1061–1068.
- Leist, M. et al. (2008). "Mechanisms of cell death." *Arch Toxicol*, 82(10), 731–741.

III. Approche histologique

A. Objectif

Observer les **altérations morphologiques** dans les tissus cibles : nécrose, fibrose, infiltration inflammatoire, hypertrophie, etc.

B. Méthodes

- **Colorations classiques** : HES, PAS, trichrome de Masson
- **Immunohistochimie** : détection de biomarqueurs (Ki-67, TNF- α ...)
- **Microscopie électronique** : lésions subcellulaires
- **Indice histopathologique semi-quantitatif** (score de toxicité)

C. Références

- Richeldi, L. et al. (2017). "Histopathology in toxicologic studies." *Toxicol Pathol*, 45(6), 761–775.
- Elmore, S.A. (2007). "Histopathology of the liver in toxicologic pathology." *Toxicol Pathol*, 35(6), 759–768.

IV. Approche analytique

A. Objectif

Quantifier les **substances toxiques et leurs métabolites** dans les organes, les fluides biologiques, ou les cellules.

B. Méthodes

- **Chromatographie** :
 - GC-MS : pour les composés volatils (solvants, pesticides)
 - LC-MS/MS : pour les métabolites, médicaments
- **Spectroscopie ICP-MS** : pour les métaux lourds (plomb, mercure)
- **Méthodes bioanalytiques validées** : selon les lignes directrices EMA/FDA

C. Références

- Lindon, J.C. et al. (2007). "Metabonomics in toxicology." *Toxicol Appl Pharmacol*, 222(3), 265–276.
- Wiemeyer, S. et al. (2016). "Targeted and untargeted LC-MS methods." *Anal Bioanal Chem*, 408, 1193–1204.

V. Approche omique (toxicogénomique, protéomique, métabolomique)

A. Objectif

Identifier les **profils d'expression génique ou métabolique** modifiés en réponse à un toxique → signatures biologiques.

B. Méthodes

Domaine	Méthodes
Génomique	RNA-seq, microarrays
Protéomique	2D-PAGE, LC-MS/MS
Métabolomique	RMN, LC-MS, GC-MS
Épigénomique	Méthylation de l'ADN, modification des histones

C. Avantages

- Détection **précoce** de la toxicité
- Compréhension mécanistique fine
- Développement de **biomarqueurs prédictifs**

D. Références

- Waters, M.D. et al. (2010). "Toxicogenomics for predicting drug safety." *Toxicol Sci*, 117(2), 263–274.
- Bouhifd, M. et al. (2015). "The Human Toxome project." *ALTEX*, 32(2), 109–118.

VI. Approche clinique et biomarqueurs

A. Objectif

Évaluer la toxicité **chez l'humain** par des indicateurs biologiques mesurables.

B. Exemples de biomarqueurs

Organe	Biomarqueur	Interprétation
Foie	ALT, AST, γ GT	Cytolyse hépatique
Rein	Créatinine, NGAL, KIM-1	Néphrotoxicité
Cœur	Troponine, CK-MB	Cardiotoxicité
Sang	Formule sanguine	Myélotoxicité
Système nerveux	NSE, GFAP	Neurotoxicité

C. Références

- Harrill, A.H. et al. (2009). “Biomarkers in toxicology.” *Toxicol Sci*, 108(1), 4–9.
- Heinz-Taheny, K.M. et al. (2009). “Translational biomarkers.” *Toxicol Pathol*, 37(1), 98–110.

VII. Intégration des méthodes (toxicologie intégrée)

- **Concept de la « toxicologie intégrée » :**
 - Combiner données *in vitro*, *in vivo*, *in silico*, et omiques
 - Utilisation dans les stratégies de **toxicologie prédictive**
- Ex : approche AOP (Adverse Outcome Pathway)

Conclusion

Les méthodes d'étude de la toxicité d'organe ont considérablement évolué, combinant désormais **approches mécanistiques, histopathologiques, bioanalytiques, omiques et cliniques**. Cette complémentarité permet une **compréhension intégrée**, plus fine et plus prédictive de la toxicité.

Références bibliographiques

1. Leist, M. et al. (2008). “Mechanisms of cell death.” *Arch Toxicol*, 82, 731–741.
2. Elmore, S.A. (2007). “Histopathology of the liver.” *Toxicol Pathol*, 35(6), 759–768.
3. Lindon, J.C. et al. (2007). “Metabonomics in toxicology.” *Toxicol Appl Pharmacol*, 222(3), 265–276.
4. Bouhifd, M. et al. (2015). “The Human Toxome project.” *ALTEX*, 32(2), 109–118.
5. Harrill, A.H. et al. (2009). “Biomarkers in toxicology.” *Toxicol Sci*, 108(1), 4–9.
6. Guyton, K.Z. et al. (2009). “Key characteristics of carcinogens.” *Environ Health Perspect*, 117(6), 1061–1068.
7. Waters, M.D. et al. (2010). “Toxicogenomics in risk assessment.” *Toxicol Sci*, 117(2), 263–274.

Cours 16 : Toxicologie d'organe et terrains particuliers : nouveau-né, pathologies pré-existantes.

I. Introduction

La toxicité d'un composé dépend non seulement de sa nature et de la dose, mais aussi du **terrain biologique** du sujet exposé. Deux populations sont particulièrement **vulnérables** :

- Les **nouveau-nés**, en raison de l'immatunité des systèmes de défense.
- Les **patients avec pathologies préexistantes** (hépatopathies, néphropathies, cardiopathies, etc.), chez qui les **fonctions d'élimination ou de compensation sont altérées**.

II. Nouveau-né et toxicité d'organe

A. Particularités physiologiques du nouveau-né

Fonction	Particularité
Foie	Immaturité enzymatique (CYP450 ↓)
Reins	Débit de filtration glomérulaire bas
Barrière hémato-encéphalique	Plus perméable
Système immunitaire	Incomplet et tolérant
Récepteurs hormonaux	Fortement exprimés pendant certaines fenêtres

B. Risques spécifiques

1. Neurotoxicité accrue

- Exemple : exposition au plomb, au mercure ou à certains anesthésiques.
- Risques : retard du développement neurocognitif, convulsions.

2. Hépatotoxicité

- Ex : accumulation de médicaments métabolisés par le foie (chloramphénicol → syndrome du bébé gris).

3. Toxicité rénale

- Immaturité des transporteurs tubulaires → accumulation de toxiques (aminosides, lithium).

C. Exemples de toxiques critiques

Toxique	Organe cible	Effets chez le nouveau-né
Chloramphénicol	Foie	Syndrome du bébé gris
Gentamicine	Rein	Néphrotoxicité, surdité
Plomb	Cerveau	Retard mental, TDAH
Phénylmercure	Cerveau	Encéphalopathie, convulsions

III. Toxicité chez les patients avec pathologies préexistantes

A. Pathologies hépatiques

- Diminution du métabolisme hépatique → accumulation des toxiques
- Médicaments à éviter : paracétamol à fortes doses, méthotrexate

B. Pathologies rénales

- Diminution de la clairance rénale → accumulation
- Surveillance des médicaments éliminés par voie rénale (aminoglycosides, lithium, metformine)

C. Pathologies cardiaques

- Diminution de la perfusion → hypo-distribution tissulaire
- Risque d'**interaction toxique** avec les antiarythmiques, anthracyclines (cardiotoxicité accrue)

D. Diabète, obésité

- Inflammation de bas grade → modulation de la toxicité des polluants organiques persistants
- Risque d'hépatostéatose aggravée par certains toxiques (alcool, solvants)

IV. Mécanismes de toxicité accrus selon le terrain

Terrain	Mécanisme exacerbé	Exemple
Nouveau-né	Stress oxydatif ↑, métabolisme ↓	Toxicité du fer, chloramphénicol
Cirrhose	Métabolisme hépatique ↓	Paracétamol
Insuffisance rénale	Accumulation de toxiques hydrosolubles	Aminoglycosides
Déficit enzymatique (G6PD)	Stress oxydatif → hémolyse	Naphtalène, sulfamides

V. Évaluation spécifique de la toxicité

A. Chez le nouveau-né

- Études de toxicocinétique néonatale (ADME spécifiques)
- Tests alternatifs *in vitro* (modèles de cellules souches différenciées)
- Modèles animaux pédiatriques (rat nouveau-né, souris KO)

B. Chez les patients à risque

- Stratification du risque toxicologique
- Adaptation posologique
- Surveillance par biomarqueurs (ALT, créatinine, NT-proBNP...)

VI. Recommandations réglementaires

- Lignes directrices ICH : étude de la toxicité sur populations particulières (ICH S11 – Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Medicines, 2020)
- Évaluation du risque individualisée selon **pharmacogénétique, comorbidités et polythérapie**

Conclusion

Les **terrains particuliers** modifient la réponse aux substances toxiques, rendant indispensable une **adaptation de l'évaluation toxicologique**. Les nouveau-nés et les patients atteints de maladies

chroniques doivent être inclus dans les stratégies de **toxicologie personnalisée**, avec des outils adaptés et une vigilance renforcée.

Références bibliographiques

1. Kearns, G.L. et al. (2003). “Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children.” *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157–1167.
2. Tanguay, R.L. et al. (2014). “Zebrafish assays for toxicity testing.” *Birth Defects Research Part C*, 102(1), 55–65.
3. Pannu, N. & Nadim, M.K. (2008). “An overview of drug-induced acute kidney injury.” *Critical Care Medicine*, 36(4 Suppl), S216–S223.
4. Elferink, R.P. et al. (2016). “Hepatobiliary transport and drug-induced cholestasis.” *Hepatology*, 64(4), 1356–1364.
5. Hines, R.N. (2008). “The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events.” *Pharmacology & Therapeutics*, 118(2), 250–267.
6. ICH S11 (2020). “Nonclinical safety testing in support of development of pediatric medicines.” International Council for Harmonisation.
7. Kennedy, M.A. et al. (2004). “Impact of disease states on pharmacokinetics.” *Clin Pharmacokinet*, 43(11), 743–766.

I. Introduction

Le vieillissement est un processus physiologique complexe qui modifie la fonction des organes et la réponse aux substances toxiques. Il entraîne une **fragilisation des systèmes biologiques**, rendant les personnes âgées plus vulnérables aux effets toxiques. La toxicologie d'organe chez les sujets âgés nécessite une compréhension des modifications pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et des mécanismes spécifiques liés au vieillissement.

II. Effets du vieillissement sur les organes clés et leur sensibilité aux toxiques

A. Foie

- **Diminution du débit sanguin hépatique** (~40%)
- Réduction de l'activité des enzymes de phase I (CYP450), moins impact sur phase II (conjugaison)
- Risque accru d'accumulation de médicaments et toxiques hépatotoxiques (paracétamol, statines)

B. Reins

- Perte progressive du nombre de néphrons fonctionnels
- Diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Accumulation des substances éliminées par voie rénale (aminoglycosides, lithium)
- Risque augmenté de néphrotoxicité

C. Cœur et vaisseaux

- Rigidification des vaisseaux, hypertrophie ventriculaire
- Diminution du débit cardiaque maximal
- Sensibilité accrue aux toxiques cardiotoxiques (anthracyclines, digitaliques)

D. Système nerveux central (SNC)

- Perte neuronale progressive, altération de la barrière hémato-encéphalique
- Diminution des mécanismes de réparation oxydative

- Sensibilité accrue aux neurotoxiques (métaux lourds, solvants, médicaments psychotropes)

E. Système immunitaire

- Immunosénescence : baisse de l'immunosurveillance et de la réponse inflammatoire
- Modulation de la toxicité immunologique (réactions allergiques, auto-immunité)

III. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Étape	Impact du vieillissement	Conséquence toxicologique
Absorption	Généralement peu modifiée	Variations possibles selon l'organe cible
Distribution	Augmentation masse grasse, diminution eau corporelle	Concentration variable des toxiques lipophiles/hydrophiles
Métabolisme	Diminution phase I (CYP450)	Accumulation de toxiques et métabolites
Élimination	Diminution DFG, fonction tubulaire	Toxicité rénale accrue

IV. Mécanismes moléculaires liés au vieillissement et à la toxicité

- **Stress oxydatif chronique** : accumulation de radicaux libres, dommages à l'ADN, aux lipides, aux protéines
- **Inflammation chronique de bas grade** (inflammaging) favorisant la sensibilité aux toxiques
- **Dysfonction mitochondriale** : moins d'énergie pour la réparation cellulaire
- **Altération de l'autophagie** et apoptose

V. Exemples de toxiques avec impact spécifique chez la personne âgée

Substance	Organe cible	Effets spécifiques liés à l'âge
Paracétamol	Foie	Risque majoré d'hépatotoxicité en cas d'insuffisance hépatique
Aminoglycosides	Rein	Néphrotoxicité augmentée
Benzodiazépines	SNC	Risque de somnolence, chutes, confusion
Digoxine	Cœur	Intoxication plus fréquente, arythmies
Métaux lourds (plomb, mercure)	SNC, rein	Neurotoxicité aggravée

VI. Approche clinique et évaluation du risque

- Surveillance rigoureuse des fonctions hépatiques, rénales, cardiaques
- Adaptation des doses médicamenteuses
- Utilisation de biomarqueurs spécifiques (cystatine C, NT-proBNP)
- Importance de l'évaluation fonctionnelle globale (nutrition, cognition)

Conclusion

Le vieillissement modifie profondément la toxicité d'organe par des changements multiples dans les fonctions physiologiques et les mécanismes moléculaires. Une prise en charge adaptée, incluant la surveillance clinique et l'ajustement des posologies, est essentielle pour réduire les risques toxiques chez les personnes âgées.

Références bibliographiques

1. Mangoni, A.A., Jackson, S.H.D. (2004). "Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics." *Clin Pharmacol Ther*, 75(3), 223–231.
2. Schmucker, D.L. (2005). "Liver function and phase I drug metabolism in the elderly." *Curr Drug Metab*, 6(2), 165–171.
3. Armanini, D., et al. (2013). "Aging, oxidative stress, and disease." *Clin Interv Aging*, 8, 367–378.
4. Corsonello, A., et al. (2018). "Adverse drug reactions in the elderly." *J Geriatr Cardiol*, 15(7), 606–612.
5. Wang, D., et al. (2015). "Pharmacokinetics in older adults." *Clin Pharmacol Ther*, 97(6), 617–624.
6. Rieder, M.J. (2013). "Drug toxicity and aging." *Clin Geriatr Med*, 29(2), 235–251.
7. Xie, Z., et al. (2019). "Inflammaging and immunosenescence in aging." *Aging Dis*, 10(5), 1017–1034.
8. FDA Guidance (2015). "Pharmacokinetics in elderly populations."
9. Reeve, E., et al. (2018). "Aging and adverse drug reactions." *Expert Opin Drug Saf*, 17(11), 1101–1114.