

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Badji Mokhtar Annaba
Faculté des Sciences
Département de Biologie



Polycopié de cours

Pharmaco -Toxicologie

Master I : Physiologie cellulaire et physiopathologie



Dr Lakbar. C

Maitre de Conférences A

Année universitaire 2023-2024

Sommaire

Chapitre 1 : La Pharmacologie	
I. Généralités	1
I.1. Introduction à la pharmacologie I.2. Médicaments I.2.1. Définition I.2.2. Classification des médicaments I.2.3. Dénomination des médicaments I.2.4. Produire un médicament I.2.5. Origines PAs	
II. Développement d'un médicament	6
II.1. Phase de recherche et de développement II.1.1. Stratégies de découverte de nouvelles molécules II.2. Etudes précliniques II.2.1 Pharmacologie expérimentale II.2.2. Toxicologie expérimentale II.3. Les essais cliniques II.3.1. Définition II.3.2. L'intérêt des essais cliniques	
III. Pharmacocinétique	16
III.1. Résorption III.1.1. Modalités de résorption III.1.2. Facteurs de variation de la résorption digestive III.2. Distribution III.2.1. Fixation protéique III.2.2. Diffusion tissulaire III.3. Métabolisme : biotransformation des médicaments III.3.1. Effets III.3.2. Mécanismes de transformation III.3.3. Différentes réactions de la biotransformation III.4. Élimination (excrétion) des médicaments et notion de clairance III.4.1. Notion de clairance III.4.2. Excrétion rénale III.4.3. Excrétion hépatique III.4.4. Voies diverses III.4.5. Stockage	
IV. Pharmacodynamique	32
IV.1. Quantification de la liaison au récepteur IV.1.1. Différents types de récepteurs IV.1.2. Données théoriques de la liaison au récepteur	

<p>IV.1.3. Approche expérimentale : caractérisation d'un récepteur par technique de liaison spécifique au récepteur (ou binding)</p> <p>IV.1.4. Approche expérimentale fonctionnelle : courbe dose-réponse</p> <p>IV.1.4.1. La courbe dose-réponse (ou dose-action, dose-effet)</p> <p>IV.1.4.2. Agoniste</p> <p>IV.1.4.3. Antagonistes</p>	
<p>V. Les cibles moléculaires des médicaments et mécanismes d'élaboration de la réponse pharmacologique</p> <p>V.1. Introduction</p> <p>V.2. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs de l'organisme</p> <p>V.2.1. Généralité</p> <p>V.2.2. Les récepteurs membranaires</p> <p>V.2.3. Les récepteurs nucléaires</p> <p>V.3. Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite</p> <p>V.3.1. Les canaux ioniques</p> <p>V.3.2. Les pompes ioniques</p>	44
<p>Chapitre 2 : La Toxicologie</p>	
<p>I. Notions générales en toxicologie</p> <p>I.1. Généralités</p> <p>I.2. Historique</p> <p>I.3. Définitions</p> <p>I.4. Empoisonnement et toxique</p> <p>I.5. Classification des toxiques</p> <p>I.5.1. Selon la nature chimique</p> <p>I.5.2. Selon le mécanisme d'action toxique</p> <p>I.5.3. En fonction de leur usage</p> <p>I.5.4. En fonction de la nature du danger</p>	52
<p>II. Les voies d'expositions à un toxique</p> <p>II.1. La voie digestive</p> <p>II.1.1. Facteurs influençant l'absorption digestive</p> <p>II.2. La voie respiratoire (Inhalation)</p> <p>II.2.1 Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs</p> <p>II.2.2 Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières fumée pollen spores)</p> <p>II.3. La voie cutanée (Peau)</p> <p>II.3.1. Facteurs influençant l'absorption cutanée</p> <p>II.4. Diffusion des toxiques</p>	59

<p>III. Cheminement d'un toxique dans l'organisme</p> <p>III.1. Facteurs toxicodynamiques III.2. Facteurs toxicocinétique (ADME) III.2.1. L'Absorption III.2.2. La Distribution (le transport) III.2.3. La Biotransformation (Métabolisme) III.2.4. L'Excrétion</p>	63
<p>IV. L'effet toxique</p> <p>IV.1. Définition de la toxicité IV.2. Définition de l'effet toxique IV.3. Paramètres influençant l'effet toxique IV.4. Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques IV.5. Evolution d'un effet toxique IV.6. Gravité de l'effet toxique IV.7. Les effets fonctionnels et lésionnels des effets toxiques IV.8. Les organes cibles IV.9. La réversibilité et l'irréversibilité IV.10. La classification des effets toxiques IV.11. Relation dose effet toxique IV.12. La dose IV.13. Facteurs influençant l'effet toxique IV.13.1. La toxicité IV.13.2. L'individu IV.13.3. L'environnement IV.14. Les interactions toxicologiques IV.14.1. Addition (additivité) IV.14.2. Synergie IV.14.3. Potentialisation IV.14.4. Antagonisme</p>	70
<p>V. Les principales manifestations toxiques</p> <p>V.1. Description des manifestations selon différents types d'effets toxiques V.1.1 L'irritation et la corrosion V.1.2 La cancérogénicité (effet cancérogène) V.1.3. La mutagénicité (effet mutagène) V.1.4. L'allergie (la sensibilisation) V.1.5. Les effets sur la reproduction et le développement</p>	77
<p>VI. Aspects de la toxicologie</p> <p>VI.1. Toxicologie expérimentale VI.2. Toxicologie analytique VI.3. Toxicologie clinique</p>	85

VII. Evaluation de la toxicité VII.1. Introduction VII.2. Les différentes formes de toxicité VII.3. Evaluation de la toxicité aiguë VII.3.1. Les essais de toxicité aiguë systémiques VII.3.2. Evaluation de la toxicité aiguë par voie locale VII.3.3. Evaluation de la toxicité chronique	87
VIII. Les substances naturelles toxiques VIII. 1. Substances toxiques animales VIII.2. Les toxiques des substances végétales VIII.3. Les additifs alimentaires VIII.4. Les mycotoxines VIII.5. Les Métaux VIII.6. Les pesticides VIII.7. Alcools, cétones, peroxydes, nitrates, nitrites, nitrosamines	97
IX. Biomarqueurs et contamination IX.1. Définition IX.2. Caractéristiques IX. 3. Contaminants, biomarqueurs et effets IX.4. Utilisation des biomarqueurs en milieu naturel IX.5. Quelques exemples d'utilisation de biomarqueurs	111

Liste des figures

Figure	Intitulé	Page
Figure 1	La pharmacologie	1
Figure 2	Développement d'un médicament	6
Figure 3	Calcul du pourcentage d'inhibition	9
Figure 4	Composante de la pharmacologie	16
Figure 5	Le système RDME	17
Figure 6	Différentes voies d'administration d'un médicament	18
Figure 7	Les types de transports membranaires	20
Figure 8	Métabolisme des médicaments	26
Figure 9	Les étapes de la genèse d'un effet	33
Figure 10	Différents types de récepteurs	35
Figure 11	La courbe dose-réponse	39
Figure 12	La courbe dose-action d'un agoniste	40
Figure 13	La courbe dose –effet de la puissance d'un agoniste	41
Figure 14	La courbe dose-réponse d'un antagoniste compétitif	42
Figure 15	La courbe dose-réponse d'un antagoniste non compétitif	43
Figure 16	Pictogrammes et indication de danger	58
Figure 17	Exposition à un poison	63
Figure 18	Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme	65
Figure 19	Relation dose effet (Réponse =Mortalité)	74
Figure 20	Irritation et corrosion de la peau et des yeux	78
Figure 21	La cancérogénicité	80
Figure 22	Aspects de la toxicologie	85
Figure 23	Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides	108
Figure 24	Effets d'un polluant selon le niveau d'organisation biologique	112
Figure 25	Lien entre l'exposition chimique, la dose interne, les biomarqueurs (d'exposition et d'effet et l'effet conduisant à une maladie clinique.	113
Figure 26	Caractéristiques des biomarqueurs	113
Figure 27	Contaminants, biomarqueurs et effets	115

Liste des tableaux

Tableau	Intitulé	Page
Tableau 1	Catégories de danger	57
Tableau 2	Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques	71
Tableau 3	Les formes de toxicité	87
Tableau 4	Plantes-toxines-mécanismes d'action et symptomatologie	98
Tableau 5	Substances phénoliques	101
Tableau 6	Métaux lourds et impacts sanitaire	106
Tableau 7	Molécules carcinogènes	114

Chapitre 1 : La Pharmacologie

I. Généralités

I.1 Introduction à la pharmacologie

D'un point de vue étymologique, le mot pharmacologie vient du grec « pharmakon » qui désigne le médicament. Elle étudie les effets des produits biologiquement actifs sur l'organisme et la façon dont il réagit à eux. C'est la science des médicaments, la science des « drogues » (le mot « drogue » étant pris dans le sens large de « toute substance chimique biologiquement active »).

La pharmacologie (Fig 1) est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences. Elle-même se subdivise en spécialités multiples : La pharmacocinétique, la pharmacodynamie (PD), pharmacologie clinique (médicaments et êtres humains), essais thérapeutiques (expérimentation des médicaments chez l'homme), pharmacodépendance.

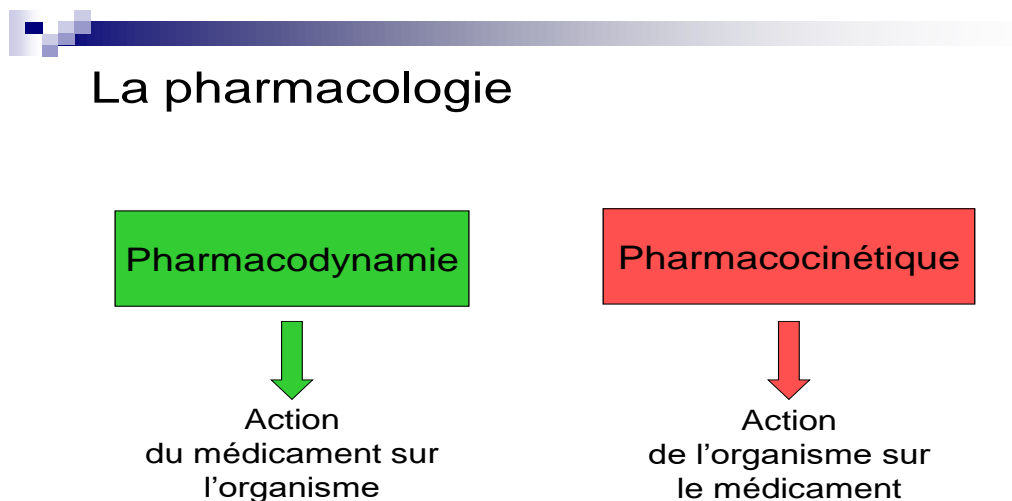


Figure1 : La pharmacologie

I.2 Médicaments

I.2.1. Définition

" Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques".

I.2.2. Classification des médicaments :

Les médicaments peuvent être classés en plusieurs catégories :

- **Médicaments officinaux** : sont les médicaments que le pharmacien doit détenir dans son officine, et dont les caractéristiques sont décrites dans un livre qui a force de loi, la pharmacopée européenne, autrefois appelé : codex.
- **Médicaments magistraux** : il s'agit de médicaments destinés à un seul malade, dont la composition est indiquée par le médecin et qui sont préparés extemporanément (pas de préparation à l'avance) par le pharmacien.
- **Les préparations hospitalières** : Elles correspondent des médicaments préparés sur prescription médicale hospitalière, à l'avance ou extemporanément, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Exemple : les anticancéreux.

I.2.3. Dénomination des médicaments :

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination ; On peut distinguer :

- **a- La dénomination scientifique ou chimique** : répondant à la nomenclature internationale mais souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne. Ex : Acide acétyl salicylique ;
- **b- La dénomination commune internationale (DCI)** : attribuant à chaque principe actif un nom simple et utilisable dans tous les pays (proposition de l'OMS) Ex : Aspirine ;

• **c- La dénomination commerciale ou spéciale** : (Spécialité pharmaceutique), c'est le nom de marque déposée par le fabricant. Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules. Ex : CATALGINER.

I.2.4. Produire un médicament c'est :

- *Excipients + technologie + le principe actif = forme pharmaceutique.*
- *La forme pharmaceutique ≠ d'un médicament*
- *La forme galénique + conditionnement = médicament*

❖ La forme galénique ou forme pharmaceutique (forme médicamenteuse) :

• Désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis en forme les PAs et les excipients pour constituer un médicament.

• Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.

➤ **PA** : (= substance active)

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie.

Excipient : Ce sont des substances qui véhiculent, qui facilitent l'administration et la conservation du PA. Ils peuvent également lui donner un arôme ou une couleur.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- **agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés

- **diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant

- **intermédiaires** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)

I.2.5. Origines PAs :

- **Origine végétale :**

3 principaux modes d'utilisation des végétaux en thérapeutique :

- *Plantes entières ou parties de plantes* : Drogues végétales Matières premières brutes, plantes ou parties de plantes ayant subi le minimum de manipulation et de transformation avant utilisation.

- *Préparations à base de plantes* : préparations extractives Produits obtenus en traitant les plantes de façon à réunir les constituants actifs sous un volume réduit de liquide (solvant).

- *Substances chimiques pures isolées des plantes*

- **Origine animale :**

Opothérapie : Traitement par les tissus ou les organes animaux. Hormones Ex: l'insuline, enzymes Ex: alpha-amylase , extraits de sang humain Ex: fibrinogène.

- **Origine microbiologique et biotechnologique :**

P.A. obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules.

- Evolution des médicaments d'origine microbiologique : - Utilisation de micro-organismes proprement dits : - Micro-organismes d'organismes inférieurs - ex. champignon, levure de bière

- Utilisation des bactéries, de virus tués ou atténués : Ex. les vaccins : antitétanique – contre hépatite B. - Produits élaborés par les micro-organismes : tech de fermentation -Production des antibiotiques par des champignons inférieurs ex. Penicillium ► pénicilline - Produits élaborés par des cellules qui ont été préalablement modifiées à cet effet Ex : Production de l'insuline par l'intermédiaire d'une bactérie

- Evolution vers la biotechnologie moderne... Ex : hormones, vaccins, AC monoclonaux,....

- **Origine minérale** Utilisation ancienne.

Ex : - Bicarbonate de Na comme correcteur d'acidité gastrique - Sulfates de cuivre et de zinc comme antiseptiques -Carbonate de lithium contre les troubles psychiques

- **Origine synthétique :**

C'est la principale source de production des médicaments modernes.

*soit par synthèse totale, exemple : ACIDE ACETYL SALICYLIQUE, CHLORAMPHENICOL. *soit par héli-synthèse : d'origine naturelle qui subit des transformations : molécule efficace, ex : certaines pénicillines

II. Développement d'un médicament

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long, coûteux et toujours risqué pour un laboratoire. Sur dix mille molécules testées en recherche et développement, seulement une arrivera à passer tous les stades jusqu'à la commercialisation (Fig 2).

- De l'idée au produit : genèse d'un médicament

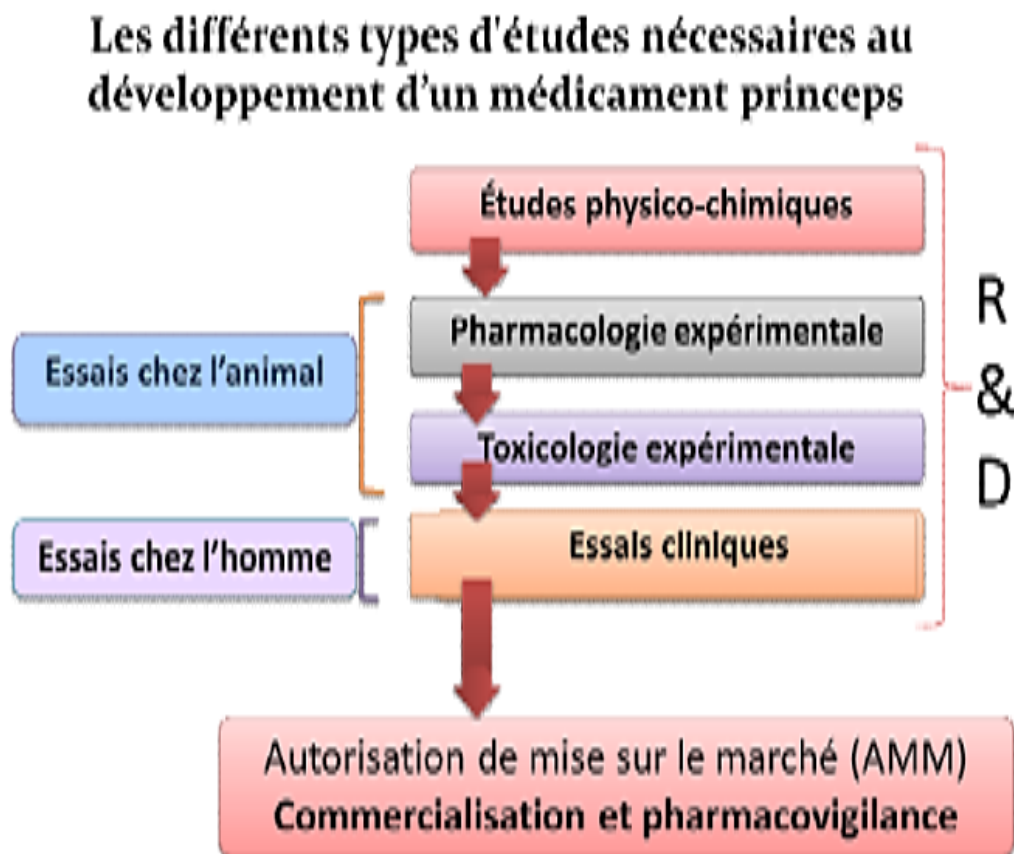


Figure 2 : Développement d'un médicament

II.1 Phase de recherche et de développement :

Elle couvre l'ensemble des étapes qui amènent la molécule choisie au stade du médicament autorisé et commercialisé.

II.1.1 Stratégies de découverte de nouvelles molécules (Etude physicochimique)

- ✓ Découverte par hasard : Ex de la pénicilline :
 - 1928 : A. Fleming découvre l'action antibiotique de la pénicilline in vitro.
 - 1940 : Chain & Florey confirment son action antibiotique in vivo

- ✓ Découverte à partir des données empiriques :
Exemple de l'aspirine : • Feuilles de saule en décoction : utilisée par les Sumériens comme antidouleur (5000 à 1750 av J.-C.)

- ✓ Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire :

Exemple : – Caractérisation de l'enzyme clé du système rénine-angiotensine : l'enzyme de conversion – Développement d'IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- ✓ Processus de criblage (screening) et de sélection des nouvelles molécules : Méthode d'investigation permettant d'effectuer un tri parmi des principes actifs dont on ignore les propriétés pharmacologiques éventuelles, dans la perspective de la recherche d'un médicament.

II.2 Etudes précliniques

Le développement préclinique consiste à évaluer in vivo dans des systèmes vivants non humains l'activité d'un candidat médicament issus des phases de la recherche expérimentale pour connaître son profil de sécurité. Le développement préclinique fait en particulier appel à l'expérimentation animale, qui est une étape indispensable à la connaissance d'un futur médicament avant de l'administrer à l'homme. Au cours du développement préclinique, un

grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie.

II.2.1 Pharmacologie expérimentale

- **Définition** : La pharmacologie expérimentale permet de sélectionner des molécules présentant une activité pharmacodynamique.

- **Le modèle en pharmacologie expérimentale**

Système qui vise à reproduire un effet pharmacologique en dehors du sujet original.

Exemples :

- Psychotropes : rat, souris.
- Anticancéreux : souris.
- Anesthésiques locaux : lapin – On peut utiliser l'animal entier, un organe isolé ou une culture cellulaire

➤ **La réponse biologique en pharmacologie expérimentale :**

- **Réponse qualitative** : effet du tout ou rien. Exemple : Souris présentant ou non des convulsions après injection d'une substance pro convulsivante.

- **Réponse quantitative** : réponse mesurable (durée, intensité).

➤ **Evaluation quantitative de l'activité pharmacodynamique :**

- **La dose efficace 50** : DE50 : Dose qui inhibe l'apparition de 50% du symptôme de la pathologie expérimentale induite chez les animaux de laboratoire (Fig 3).

- **Détermination** : 1-Induction de la pathologie. 2-Administration de la substance médicamenteuse à l'animal. 3-Mesure du symptôme caractéristique de la pathologie induite. 4-Mesure du % d'inhibition du symptôme par rapport à un lot témoin (administration de plusieurs doses croissantes (D1, D2, D3, D4...) à plusieurs lots de souris (lot1, lot2, lot3, lot4...)).

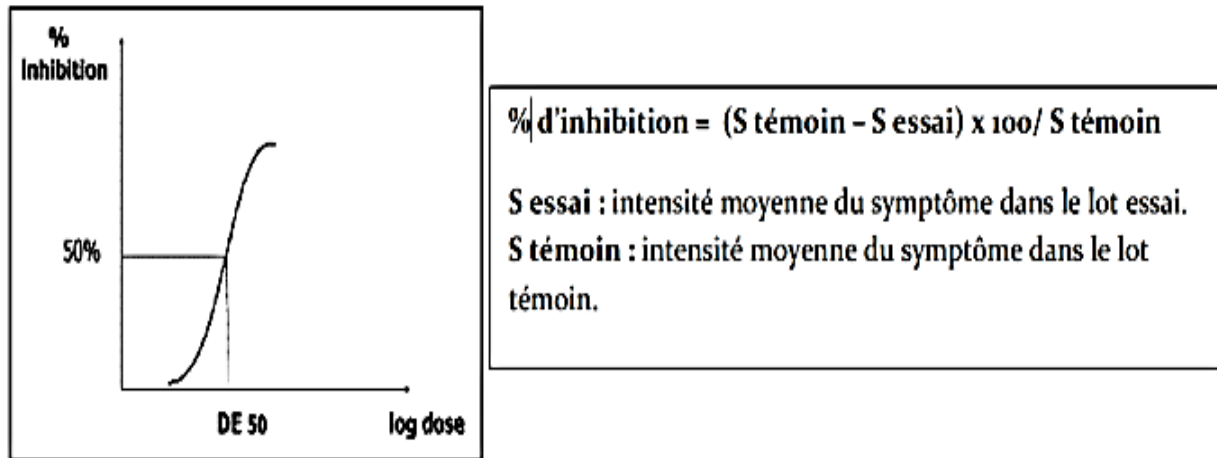


Figure 3 : Calcul du pourcentage d'inhibition

II. 2.2 Toxicologie expérimentale

Les études de toxicologie visent aussi à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant.

➤ **Essais pré-requis** : dont la réalisation est indispensable avant toute tentative d'administration à l'homme :

- Essais de toxicité par administration unique : toxicité aiguë
- Essais de toxicité par administration réitérée à court terme : toxicité subaiguë
- Essais de mutagenèse

➤ **Essais post-requis** : pour lesquels on prend le risque de les réaliser conjointement avec les essais cliniques chez l'homme :

- Essais de toxicité par administration réitérée à long terme : toxicité chronique
- Essais de cancérogenèse
- Essais de tératogenèse (sur la reproduction)

II.2.2.1 Essais pré-requis :

➤ *Essais de toxicité par administration unique ou toxicité aigüe :*

La toxicité aigüe permet l'évaluation qualitative et quantitative des phénomènes toxiques et leur évolution dans le temps suite à l'administration d'une dose unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament.

- Détermination de la dose létale 50 :

La DL50 est une estimation statistique d'une dose unique capable de tuer la moitié des animaux mis en expérience dans une même espèce animale. (- Au moins 2 espèces animales, 2 sexes : un rongeur, un non-rongeur - Voie administration identique à celle prévue chez l'homme - Dose unique à différentes concentrations - Observation des animaux au moins 15 jours (toxicité tardive - Autopsie).

➤ *Essais de toxicité par administration répétée à court terme (toxicité subaiguë) :*

On peut opérer sur deux espèces de mammifères : un rongeur, généralement c'est le rat et un non rongeur (chien ...)

Trois niveaux de doses sont utilisés :

- Dose forte : elle doit faire apparaître des symptômes de toxicité, mais insuffisante pour tuer l'animal.

- Dose faible : sans effets toxique mais produit des effets pharmacodynamiques

- Dose intermédiaire : moyenne géométrique des doses précédentes

- administrations journalières.

-1 ou plusieurs administrations / jour 2 semaines Doses répétées jusqu'à 7 jours 4 semaines).

➤ *Essais de mutagenèse :*

Une mutation correspond à une modification brusque, permanente et transmissible du génotype par changement dans le nombre ou la qualité des gènes.

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler ces modifications occasionnées par une substance au matériel génétique de l'individu, ayant pour effet de rendre la descendance différente de l'ascendance de façon permanente et héréditaire.

II.2.2.2 Essais post-requis

➤ *Essai de la toxicité répétée à long terme:(toxicité chronique rat : 2 ans, Chien / singe : 7 ans ou plus) :*

- Compléter les informations sur la toxicité du produit.
- Déterminer les organes cibles (altérations fonctionnelles et anatomopathologiques).
- Mise en évidence d'effets réversibles et non réversibles.

- Existence ou non d'effets cumulatifs ou retard.
 - Essai de cancérogenèse :
 - Essais de tératogenèse (essais sur la reproduction) :
- Etudes recherchant l'impact du médicament sur la fertilité,

Etudes portant sur les animaux femelles gestantes et évaluant :

- Les effets toxiques maternels
 - les risques de toxicité prénatale : tératogénicité, embryotoxicité, foetotoxicité,
 - les risques de toxicité périnatale et post-natale
- Le protocole expérimental comporte trois niveaux d'investigation :

Trois segments :

Segment I : étude sur la fertilité.

Segment II : étude d'embryotoxicité et de foetotoxicité.

Segment III : étude de pré et post natalité.

II.3. Les essais cliniques

II.3.1. Définition

Toute investigation (étude) menée sur des sujets humains malades ou sains en milieu hospitalier et/ou ambulatoire et qui englobe non seulement les essais à buts thérapeutiques (médicaments, les techniques et méthodes chirurgicales) mais également les essais à but diagnostic.

Un essai thérapeutique est une méthode visant à préciser sur une population sélectionnée et surveillée les effets d'un médicament sur une maladie bien précise.

II.3.2. L'intérêt des essais cliniques :

- L'efficacité thérapeutique
- La sécurité d'emploi et la tolérance
- L'identification de toutes les réactions indésirables
- La détermination des paramètres pharmacocinétiques (modalités d'absorption, distribution...)
- Evaluation de mécanisme d'action - Evaluation après mise sur le marché.

Les essais cliniques des médicaments comportent normalement 4 phases correspondant à un ordre clinique dans leur réalisation.

Les essais de phase I, II et III doivent être réalisés avant la commercialisation du médicament pour constituer le dossier d'AMM.

L'essai de phase IV est réalisé après commercialisation. Jusqu'à présent, aucun texte officiel fixant le cadre précis pour le développement de ces différentes phases.

A. Les essais cliniques de phase I : Etude de la première administration chez l'homme (Tolérance)

La phase I des essais cliniques correspond aux premières administrations à l'homme d'un nouveau médicament.

Objectifs :

Les principaux objectifs des essais cliniques de phase I sont :

- 1) Etudier la tolérance clinique et biologique du médicament et déterminer la dose maximale tolérée par l'homme.
- 2) Etudier les propriétés pharmacodynamiques du médicament à l'aide de méthodes non invasives et, si possible, déterminer la dose minimale active.
- 3) Etudier la pharmacocinétique et le devenir du médicament chez l'homme après administration intraveineuse et orale (différentes voies).

Critères d'inclusion des sujets :

Volontaires sains (après réalisation d'examens cliniques et bilan biologique), Age, Sexe, Poids...

Critères d'exclusion des sujets :

Sujet ayant un antécédent médical ou chirurgical, Sujet ayant manifesté des réactions allergiques, Toute affection évolutive (cardiovasculaire, hépatique, rénale, digestive ou neurologique), Sujet obèse, Sujet alcoolique ou fumeur (> 10 cigarettes / j), Femme enceinte ou en période de procréation, Malades mentaux

Les essais cliniques de phase II : Etude de l'efficacité pharmacologique (Efficacité)

Les essais cliniques de phase II concernent essentiellement l'homme malade, au contraire de phase I. Il s'agit des premières administrations chez des sujets atteints de pathologies cibles.

Il s'agit d'accroître les connaissances sur les effets pharmacologiques chez le malade en fonction de la posologie ou de la dose administrée.

Objectifs et justifications :

- 1) Mettre en évidence un ou des effets thérapeutiques
- 2) Déterminer la relation dose/effet et si possible, la relation concentration circulante/effet
- 3) Déterminer la ou les posologies
- 4) Détecter les effets indésirables à court terme
- 5) Evaluer les caractéristiques pharmacocinétiques du produit chez le malade sans ou avec tares.

Choix des sujets :

Les premières administrations se feront chez des malades sévères et même résistants aux traitements de référence, Les malades sont sélectionnés ultérieurement : Sujets à bas risque (pour éviter des interruptions prématurées à cause d'évènements intercurrents), Assez homogènes (pour réduire le nombre de sujets et les variations des critères d'activité...).

B. Les essais cliniques de phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique (Comparative)

Objectifs et justifications :

- 1) Confirmer les résultats obtenus en phase II dans une grande population de malades
- 2) Evaluation du rapport bénéfice/risque en comparaison à un placebo ou un produit de référence
- 3) Recherche des effets indésirables à large échelle
- 4) Détermination des conditions optimales de prise de m médicament (durée de TRT, modalités d'arrêt, conditions de surveillance...)

Caractéristiques d'un essai clinique en phase III :

Dernier essai clinique avant AMM, Essai en situation réelle, Essai contrôlé (groupe comparatif : placebo, référence), Nombre important de malades (plusieurs centres : essai multicentrique),

Durée importante (1 à 3 ans ou plus), Essais très lourds (grande rigueur au niveau de toutes les étapes (application des BPC « Bonnes Pratiques Cliniques »))

C. Les essais cliniques de phase IV ou post-marketing : Après AMM (Pharmacovigilance)

Objectifs :

- 1) Evaluer les effets indésirables à large échelle, (certains EI rares ne sont observés que pendant cette phase)
- 2) Mieux cerner l'efficacité thérapeutique et la tolérance dans les conditions habituelles d'utilisation
- 3) Préciser le maniement du médicament selon des terrains particuliers (sujet âgé)
- 4) Situer l'activité du nouveau produit par rapport aux médicaments habituellement utilisés dans l'indication thérapeutique visée
- 5) Affiner la posologie
- 6) Tenter de comprendre son mécanisme d'action

III. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique : a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme. On peut schématiser la pharmacocinétique d'un médicament en 4 grandes étapes (résorption ou absorption, distribution, métabolisme, élimination de l'organisme) « RDME ». (Fig 4,5)

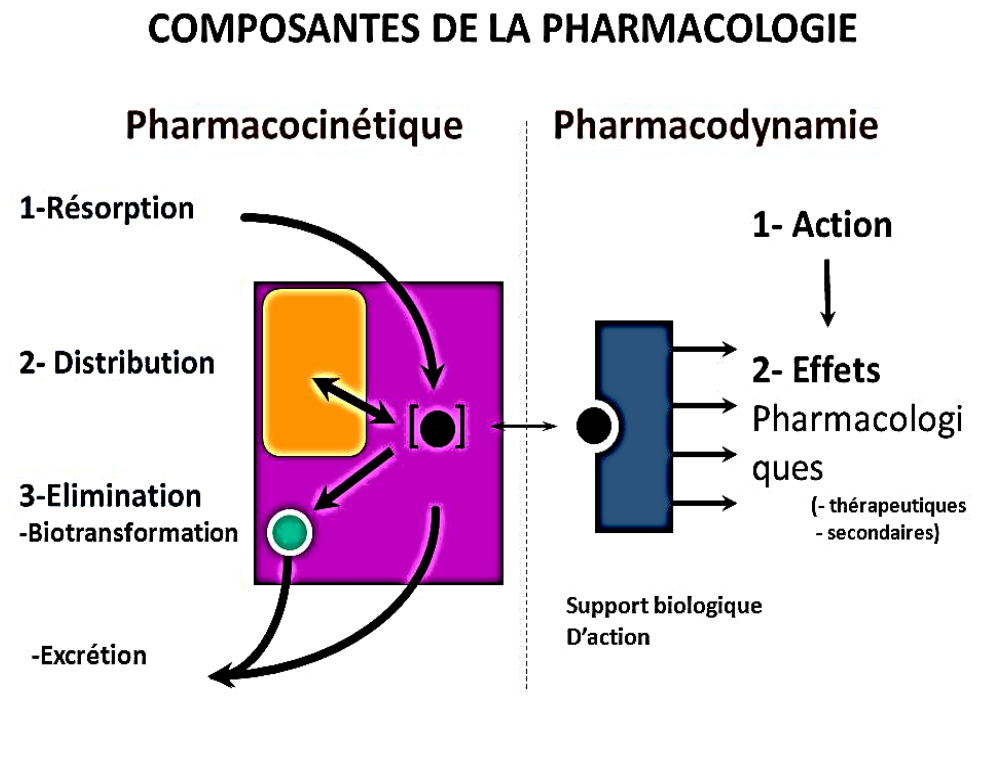


Figure 4 : Composante de la pharmacologie

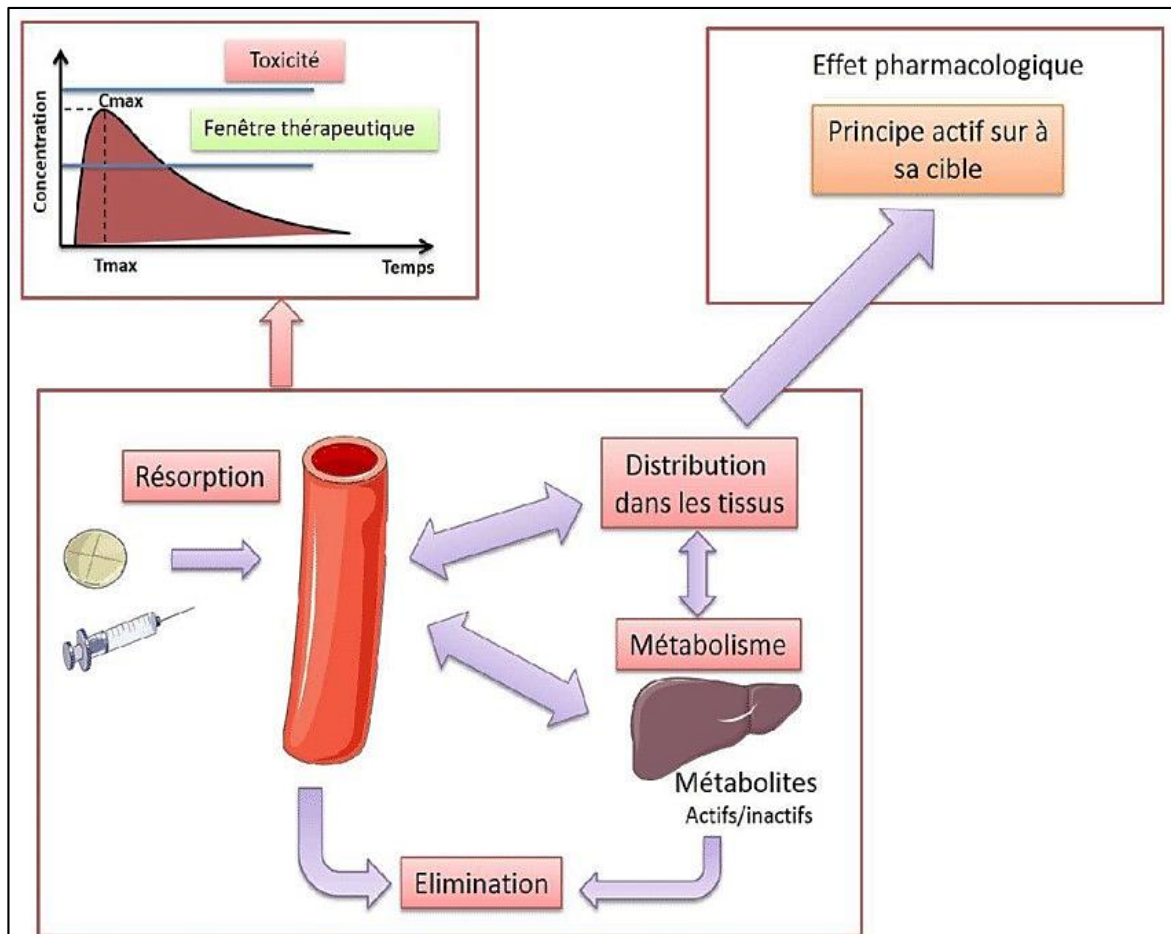


Figure 5 : Le système RDME

III.1. Résorption

La résorption est le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis son site d'administration. L'étape de la résorption n'existe pas lorsque le principe actif (PA) est administré par voie intraveineuse.

❖ Différentes voies d'administration d'un médicament (Fig 6)

- voie **orale** ou **per os**

- voie **intra-veineuse** : sur une veine périphérique ou centrale

- voie **sub-linguale** : vers les veines linguales et maxillaires internes puis la veine jugulaire externe et la veine cave supérieure
- voie **rectale** : vers les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes puis en partie le tronc porte
- voie **sous-cutanée** : généralement sur l'abdomen
- voie **cutanée** ou **trans-dermique**
- voie **intra-musculaire** : quadrant supéro-externe du fessier ou deltoïde...
- dans un **organe** ou **in situ** : intra-oculaire, intra-thécale, intra-tumoral...
- voie **nasale** (sprays) ou **oculaire** (collyres)
- voie **inhalée**

Différentes voies d'administration des médicaments

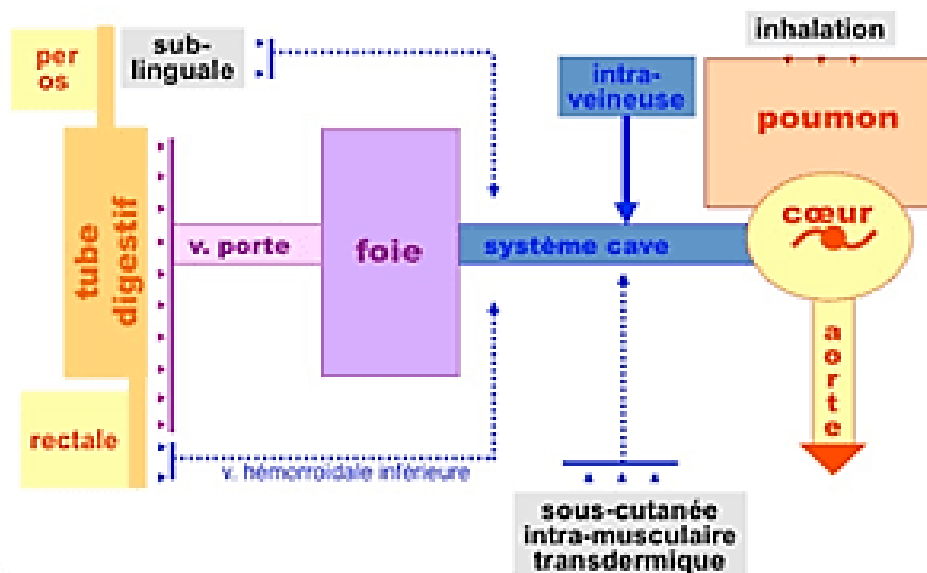


Figure 6 : Différentes voies d'administration d'un médicament

Les paramètres pharmacocinétiques qui permettent de quantifier le processus de résorption sont :

- le coefficient de résorption :

Définit comme la fraction du médicament administré qui franchit la membrane gastro intestinale.

- La biodisponibilité :

Se définit par la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède. La mesure au niveau du site d'action étant difficile à obtenir, on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale.

III.1.1. Modalités de résorption

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par exemple). Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants (Fig 7) :

- Diffusion passive : pas de consommation d'énergie/non spécifique/ pas de compétition/ pas de saturation \Rightarrow Loi de Fick++
- Transport actif : contre un gradient/ saturable/ spécifique/ compétition++/ énergie++

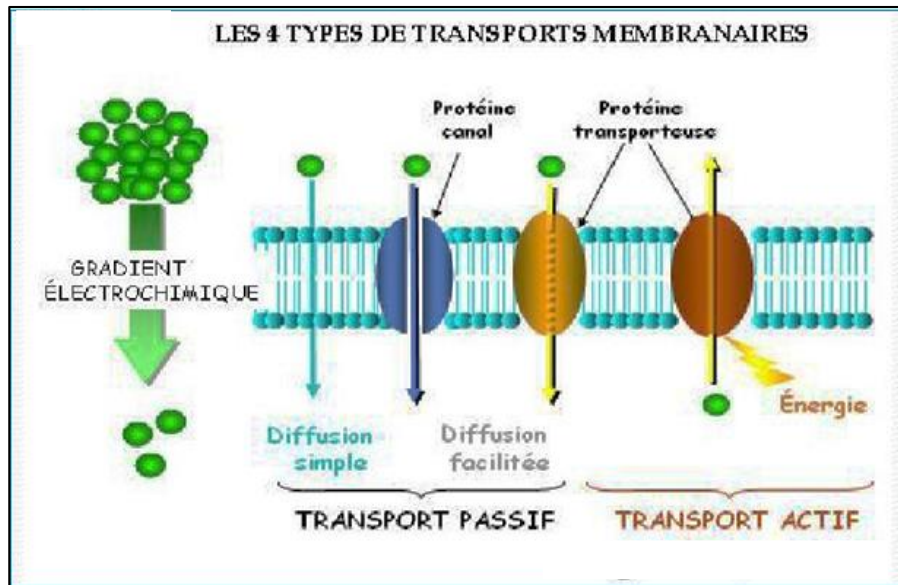


Figure 7 : Les types de transports membranaires

III.1.2. Facteurs de variation de la résorption digestive

a) *Forme galénique* :

La galénique, c'est à dire la forme sous laquelle se trouve le médicament (le principe actif + des excipients), joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, condition indispensable à sa résorption.

Il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques :

- forme à libération prolongée (LP) : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique. Exemple : Alpress LP® est une formulation qui permet de maintenir les concentrations plasmatiques en plateau de la 6^e à la 24^e heure après l'administration d'un comprimé.

- forme à libération retardée : exemple d'un principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac.

b) Métabolisme au niveau du tube digestif :

Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments. C'est par exemple le cas des peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale en raison de leur dégradation par les micro-organismes du tractus gastro-intestinal.

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif conduit à la libération d'un principe actif : le médicament administré n'est pas actif (on parle d'un pro-médicament).

c) pH , pK , $\log P$, poids moléculaire :

La résorption digestive se fait essentiellement par diffusion passive ou par transport actif pour certaines substances particulières.

c) Inactivation au niveau du tube digestif :

Exemples : La pénicilline G perd son activité par hydrolyse acide au niveau gastrique.

d) Vidange gastrique :

Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la vidange gastrique modifie la vitesse de résorption des médicaments.

e) Effet de premier passage hépatique :

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastrointestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé (plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale. Ce processus est appelé « **effet de premier passage hépatique** ».

N.B. : D'autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin) mais le foie est quantitativement le plus important. L'effet de premier passage hépatique peut conduire à une perte importante de médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. L'effet de premier passage hépatique est surtout marqué pour les médicaments liposolubles. Il est saturable et soumis à des variations interindividuelles importantes. Les conséquences de ce premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité. Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte.

III.2. Distribution

La distribution est l'étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire. Le volume de distribution est un volume théorique exprimé en litres qui traduit la répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes, en particulier dans ceux où il peut atteindre ses récepteurs et donc exercer son action pharmacologique.

Une valeur de $V_d < 5$ litres indique que le médicament a été retenu dans le compartiment vasculaire. Une valeur < 15 litres suggère que la distribution du médicament est limitée au compartiment extracellulaire. Des volumes de distribution plus grands ($V_d > 15$ litres) indiquent une large distribution dans les compartiments aqueux de l'organisme ou une concentration dans certains tissus.

III.2.1. Fixation protéique

Le médicament une fois résorbé parvient dans le plasma sous deux formes :

- Une forme liée aux protéines plasmatiques, particulièrement l'albumine. La fraction liée aux protéines est inactive, non diffusible et constitue une réserve de PA qui est progressivement libérée.
- Une forme libre, active, diffusible pouvant exercer son action pharmacologique.

La fixation protéique est un phénomène saturable.

Des facteurs physiopathologiques peuvent également modifier la fixation protéique des médicaments :

- la fixation est souvent plus faible chez les jeunes enfants et les sujets âgés. Il faut être très prudent lors de l'utilisation des médicaments à forte fixation protéique (sulfamide par exemple), particulièrement chez le nourrisson présentant un hyperbilirubinémie ;

- l'insuffisance rénale ou hépatique une baisse du taux d'albumine plasmatique, une fuite protéique d'origine rénale...

III.2.2. Diffusion tissulaire

La fraction libre du médicament diffuse vers les tissus et passe ainsi du compartiment plasmatique ou (central) vers le compartiment tissulaire ou (périphérique) après traversée de membranes tissulaire, par plusieurs mécanismes (diffusion passive, transport facilité, transport actif...). Cette diffusion dépend de l'importance de vascularisation du tissu considéré ; certains tissus sont richement vascularisés (coeur, cerveau, foie, rein, etc.), alors que d'autres le sont beaucoup moins (os, dents, phanères, etc.) et seront difficilement atteints par les médicaments.

L'obésité, des modifications de l'importance relative des secteurs liquidiens, protéiques ou gazeux sont susceptibles de modifier la diffusion des médicaments. Ainsi chez la femme enceinte, le poids en eau augmente de 50% et les posologies devront être majorées pour tenir compte de cette dilution.

Après diffusion tissulaire, le médicament est susceptible de se fixer sur son récepteur spécifique et d'exercer ainsi son action pharmacologique. Il peut aussi être « stocké » (dans les tissus de nature lipidique en particulier) ou être transformé par des mécanismes enzymatiques (biotransformation).

III.3. Métabolisme : biotransformation des médicaments

III.3.1. Effets

- Ce peut être une activation du médicament : c'est-à-dire la transformation du produit administré en une molécule active (si elle ne l'était pas déjà à l'état naturel) ou en une molécule plus active.

- Ce peut être parfois, l'apparition d'un métabolite toxique : celui-ci est produit en plus ou moins grande quantité suivant les individus et suivant les circonstances (induction enzymatique...) expliquant certains effets toxiques exceptionnels.

Exemples :

- phénacétine 2-hydroxyphénacétine
- isoniazide acétylhydrazine

La transformation la plus fréquente : reste l'inactivation et la dégradation (totale ou partielle) qui précèdent l'élimination. Les mécanismes en sont très variés, aboutissant à des « métabolites » qui peuvent être différents d'un individu à l'autre : on connaît ainsi plus de 100 métabolites différents de la chlorpromazine.

Exemple :

- Épimérisation de la digitoxigénine ;
- réduction de –NO₂ en –NH₂ pour le chloramphénicol, etc.

III.3.2. Mécanismes de transformation :

La majorité des réactions sont des oxydations, car les systèmes microsomaux oxydatifs sont très actifs chez les mammifères aboutissant :

- soit à des produits d'oxydation instables, mais très réactifs avec les molécules voisines (structure époxy des métabolites réactifs) ;
- soit à des formes hydroxylées, facilement estérifiables et par conséquent hydrosolubles, ce qui facilite leur excrétion rénale puisque leur filtration est facilitée et leur réabsorption entravée.

III.3.3. Différentes réactions de la biotransformation (Fig 8a, b)

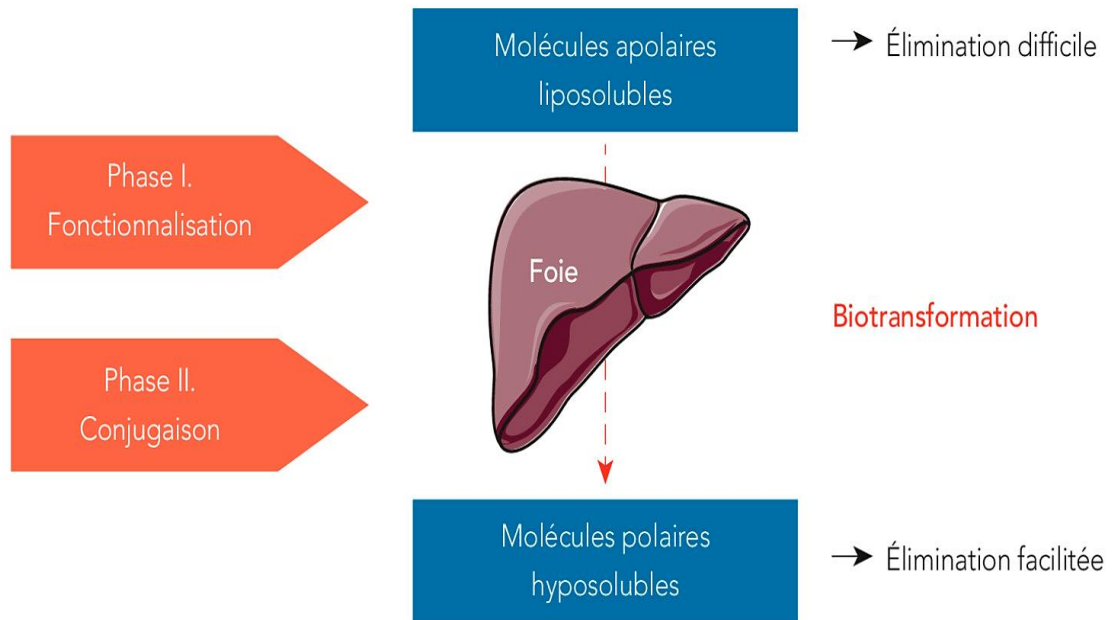
III.3.3.1. Les réactions de phase I (non synthétiques)

La réaction d'oxydation est la réaction la plus fréquente. Les autres réactions sont des réactions de réduction et d'hydrolyse. Les microsomes sont associés à des réactions d'oxydation. De nombreux enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments sont localisés au niveau du réticulum endoplasmique lisse, organite subcellulaire qui se présente sous forme de petites vésicules dans des homogénats de tissus. Ces vésicules appelées microsomes peuvent être isolées par centrifugation en gradient de densité.

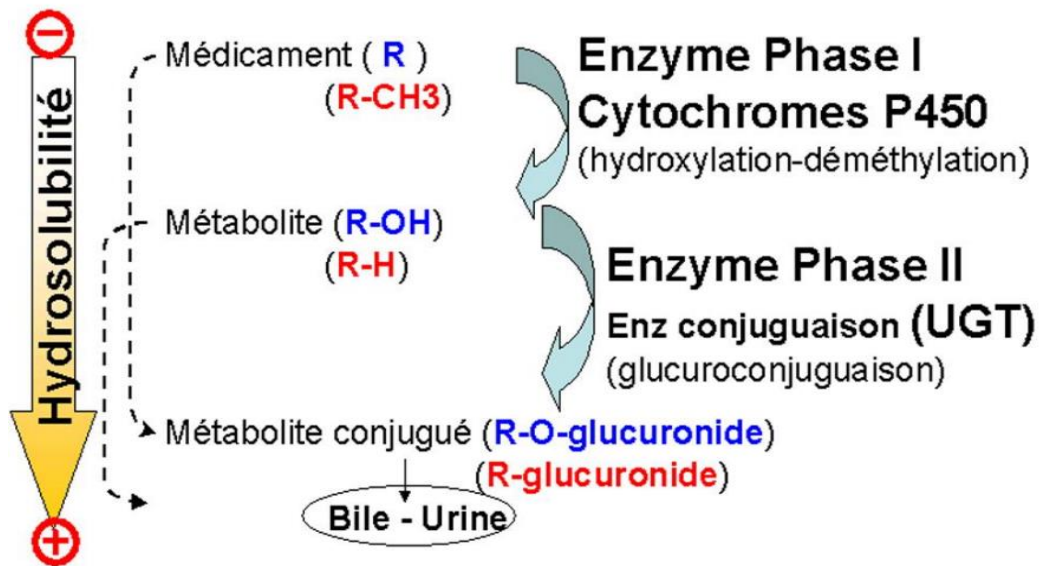
Les réactions d'oxydation au niveau des microsomes impliquent la présence de NADP (sous forme réduite) (NADPH), d'oxygène et de deux enzymes clefs : (i) une flavoprotéine, NADPH-cytochrome P-450 réductase ; et (ii) une hémoprotéine cytochrome P-450, qui agit comme une oxydase de fin de réaction. Il existe de nombreux sous-types (isoenzymes) du cytochrome P-450 dont les spécificités diffèrent en fonction du substrat bien que des réactions croisées soient fréquemment observées.

III.3.3.2. Les réactions de phase II (synthétiques)

Ces réactions se passent généralement dans le foie et impliquent la conjugaison du médicament ou de son métabolite de phase I à une substance endogène. Les conjugués ainsi formés possèdent presque toujours une activité plus faible et sont des molécules polaires qui sont facilement excrétées par le rein.



(A)



(B)

Figure 8 (A, B) : Métabolisme des médicaments

III.3.3.3. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments

- *Induction enzymatique* :

Certains médicaments (ex. phénobarbital, carbamazépine, éthanol et, particulièrement rifampicine) et polluants (ex. hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée du tabac) augmentent l'activité des enzymes métabolisant les médicaments et provoquent alors la dégradation de médicament en question et d'autres médicaments souvent associés pour le même traitement (effet d'interaction médicamenteuse).

Tous les enzymes susceptibles d'être induits ne sont pas associés spécifiquement aux microsomes. Par exemple, l'alcool déshydrogénase hépatique agit au niveau du cytoplasme.

- *Inhibition enzymatique* :

Une telle inhibition peut être responsable d'effets secondaires observés après l'administration de certains médicaments. L'inhibition enzymatique est plus rapide que l'induction car ce processus intervient dès que la concentration en médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. Différentes formes de cytochrome P-450 peuvent être inhibées.

Exemple : L'érythromycine inhibe les cytochromes P-450 augmentant ainsi l'activité d'autres médicaments (effet d'interaction médicamenteuse).

- *Polymorphismes génétiques* :

Auxquels ils sont l'objet de la pharmacogénétique qui se définit comme la science qui étudie l'influence des facteurs génétiques sur les réactions de l'organisme au médicament. Les réactions aux médicaments varient d'un individu à l'autre.

- *Âge* :

L'activité enzymatique associée aux microsomes du foie de même que la fonction rénale sont diminuées à la naissance, spécialement chez les bébés prématurés. Les deux systèmes se développent rapidement durant les quatre premières semaines de la vie.

Chez les personnes âgées, le métabolisme hépatique des médicaments peut diminuer, bien que ce soit surtout une diminution de la fonction rénale qui soit observée. Après 65 ans, la filtration glomérulaire (GFR) diminue de 30 % et ensuite de 1-2 % chaque année (en raison d'une perte de cellules et d'une diminution du flux urinaire).

C'est pourquoi chez les personnes âgées, il faut administrer des doses de médicament plus faibles que chez les individus jeunes, spécialement en ce qui concerne les médicaments agissant sur le système nerveux central (exemple : opioïdes, benzodiazépines, antidépresseurs), auxquels les personnes âgées semblent plus sensibles (par des mécanismes encore inconnus).

III.4. Élimination (excrétion) des médicaments et notion de clairance

Une drogue utilisable comme médicament doit nécessairement être rapidement éliminée par l'organisme (sinon, il y a risque d'accumulation toxique). Le pourcentage d'élimination (par mn) d'un médicament est donc un paramètre important qui permet de régler la posologie (pour une concentration optimale du médicament).

L'élimination peut se faire par divers émonctoires (essentiellement rein et foie ; accessoirement poumon), sous forme active ou sous forme inactive et le plus souvent en solution (urine, bile), parfois sous forme mal soluble (féces), ou à l'état de gaz (CO₂) ou de vapeur.

III.4.1. Notion de clairance

La clairance est un paramètre qui permet de quantifier l'aptitude de l'organisme à éliminer une substance ; elle établit une relation mathématique entre la concentration de la substance (dans le plasma) et la quantité éliminée par unité de temps, soit :

$$\text{Quantité éliminée par minute} = \text{clairance} \times \text{concentration plasmatique}$$

Elle s'exprime en volume de plasma totalement épuré par unité de temps. La clairance peut être exprimée en fonction de l'organe éliminateur considéré : clairance rénale, clairance hépatique, etc., ou en terme de clairance totale : celle-ci est la somme des clairances partielles.

La clairance dépend du débit sanguin, de l'activité enzymatique, du pourcentage de fixation de la drogue aux protéines sanguines.

Il faut distinguer, dans les processus d'épuration :

– ceux qui sont passifs (filtration), pour lesquels le taux d'élimination est d'autant plus fort que la concentration dans le plasma est plus élevée (la clairance varie dans le même sens que la concentration sanguine : on dit qu'il s'agit d'une cinétique d'ordre 1) ;

– ceux qui sont actifs (métabolisation), donc saturables : à partir d'un certain seuil de concentration sanguine, l'élimination n'augmente plus ; si la concentration augmente au-delà de ce seuil, la clairance diminue (on dit qu'il s'agit d'une cinétique d'ordre zéro).

Par exemple : la cinétique de l'alcool chez le sujet au foie sain : l'alcoolémie diminue de 0,2 g/heure.

III.4.2. Excrétion rénale

- *Filtration glomérulaire* :

C'est un processus passif, ne concernant que la fraction libre dans le plasma de la substance filtrée. Pour une substance uniquement filtrée, on a :

$$\text{clairance rénale} = \frac{\text{quantité excrétée par minute}}{\text{concentration plasmatique}}$$

- *Sécrétion tubulaire* :

Elle intervient surtout pour le tube proximal, concerne uniquement la fraction libre, et fait intervenir des mécanismes distincts pour les acides et les bases.

- *Réabsorption tubulaire* :

Elle met en jeu à la fois processus passif et processus actif ; c'est en tout cas le plus important mécanisme de contrôle de l'excrétion des médicaments.

Le taux de réabsorption dépend du caractère polaire ou non polaire de la substance (drogue ou métabolite), de son état d'ionisation, de son poids moléculaire.

Les substances lipophiles sont bien réabsorbées ; la réabsorption des substances ionisables dépend du pH de l'urine ; le flux urinaire intervient également.

III.4.3. Excrétion hépatique

L'excrétion hépatique s'exerce sur le sang provenant de la veine porte (1 050 ml/min) et de l'artère hépatique (300 ml/min). De ce fait, elle est très sensible aux conditions circulatoires et à la saturation en oxygène du sang ; le choc, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire diminuent l'excrétion hépatique des médicaments.

Deux phénomènes interviennent :

- l'extraction, qui dépend du débit sanguin, du pourcentage de forme libre, de la diffusion dans les cellules hépatiques, de la diffusion hors de ces cellules et du transport biliaire ;
- la métabolisation, qui dépend en plus de réactions enzymatiques, nécessairement saturables.

La clairance hépatique présente deux aspects :

- La clairance excrétoire biliaire ;
- La clairance métabolique hépatique (le métabolite peut être éliminé directement dans la bile, ou déversé dans le sang et éliminé par le rein).

Ce sont les processus actifs d'excrétion qui jouent le rôle principal dans la clairance hépatique ; ils sont saturables du type « cinétique de Michaelis-Menten ».

III.4.4. Voies diverses

III.4.4.1. Voie pulmonaire :

Ce n'est pas une voie d'élimination réellement efficace, même pour les substances volatiles dont l'odeur imprègne l'haleine (alcool, éther, solvants divers). Il existe cependant une relation fixe entre la concentration dans le sang et la concentration dans l'air expiré de ces substances volatiles.

III.4.4.2. Elimination par la salive :

Est évidemment inefficace ; pourtant, la concentration d'un médicament dans la salive est précisément celle de la forme libre du médicament dans le sang.

III.4.5. Stockage

Les médicaments et substances toxiques diverses de l'environnement, dont l'élimination est difficile ou impossible pour l'organisme, se retrouvent stockés dans les graisses : insecticides, goudrons, oestrogènes, etc.

Dans les os se trouvent stockés des métaux lourds toxiques comme le plomb ou le strontium.
Dans les phanères peut s'accumuler l'arsenic.

IV. Pharmacodynamique

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action, qui est généralement un récepteur mais qui peut aussi être une enzyme, une protéine de transport, un canal ionique ou un élément non encore identifié. Le médicament doit avoir une certaine affinité pour son site d'action.

Les différentes cibles des médicaments sont :

- Des récepteurs : ex : les anti - sécrétoires gastriques sont des antagonistes des récepteurs histaminiques H₂,
- Des enzymes : ex inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les IEC.
- Des protéines de transport : elles permettent le transport des ions et petites molécules à travers les membranes cellulaires (ex : transport du glucose, des ions Na⁺...). Ex : inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase par la digoxine, inhibition de la H⁺/K⁺ ATPase (dite pompe à protons) par les inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole.
- Certains médicaments agissent par interaction physicochimique : par exemple action osmotique des laxatifs osmotiques.
- Des agents pathogènes tels que les virus, les champignons, les bactéries, parasites, les médicaments agissent sur des cibles spécifiques de ces agents tels que des enzymes, des récepteurs : ex les inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH.

L'interaction du médicament avec son site d'action va entraîner, via des mécanismes de signalisation intracellulaire, un effet pharmacologique quantifiable au niveau de la cellule, d'un organe isolé ou de l'organisme entier.

La caractérisation pharmacodynamique d'un médicament est l'étude de l'effet de ce médicament sur l'organisme (Fig 9).

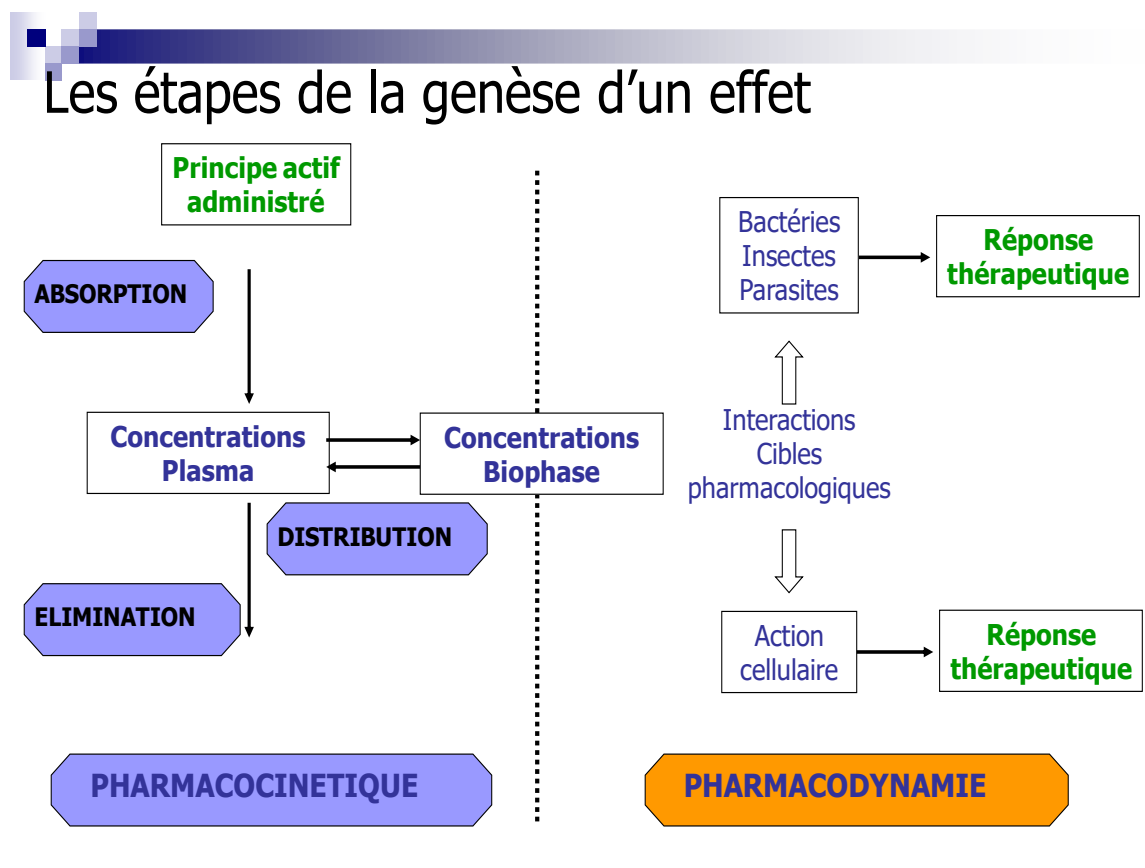


Figure 9 : Les étapes de la genèse d'un effet

IV.1. Quantification de la liaison au récepteur

IV.1.1. Différents types de récepteurs (Fig 10)

Les récepteurs sont des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs (ou ligands) endogènes ou exogènes. La fixation du médiateur déclenche une réponse biologique obtenue par l'intermédiaire d'un amplificateur et d'un effecteur (ex : protéines G). La dénomination des récepteurs se fait à partir de leur ligand usuel : ex : les récepteurs bêta-adrénergiques, récepteurs dopaminergiques...

Les récepteurs sont localisés :

- **Dans la membrane plasmique** : ce sont des récepteurs transmembranaires qui sont classés en :
- Récepteurs à activité de canal ionique : ce sont des récepteurs polymériques dont les sous unités subissent un changement conformationnel lors de la fixation de l'agoniste, ce qui permet le passage d'ions. Ex : le récepteur nicotinique à l'acétylcholine.
 - Récepteurs monomériques à 7 domaines transmembranaires : ils sont couplés aux protéines G. Leur stimulation induit une interaction du récepteur avec une protéine G, ce qui induit ensuite une production de second messagers (AMPc, Ca⁺⁺...). Le premier récepteur de cette famille qui a été décrit est celui de la rhodopsine.
 - Récepteur-enzymes : ils associent sur une même protéine de la membrane plasmique une fonction réceptrice (liaison du médiateur) et une fonction enzymatique. La fixation du médiateur sur le récepteur module l'activité enzymatique.
 - Récepteur-enzymes à activité guanylyl cyclase produisant du GMPc, ex : récepteur à l'ANP (atrial natriurétique peptide)
 - Récepteur à activité tyrosine kinase, ex : récepteur de l'insuline.
- **Dans le noyau cellulaire** ou migrent du cytosol vers le noyau de la cellule : ce sont des récepteurs nucléaires : ex : récepteurs des hormones thyroïdiennes, des hormones stéroïdiennes. Ils se fixent après activation par leur ligand sur l'ADN et induisent des modifications de la transcription de certains facteurs, par exemple la stimulation de la synthèse de protéines.

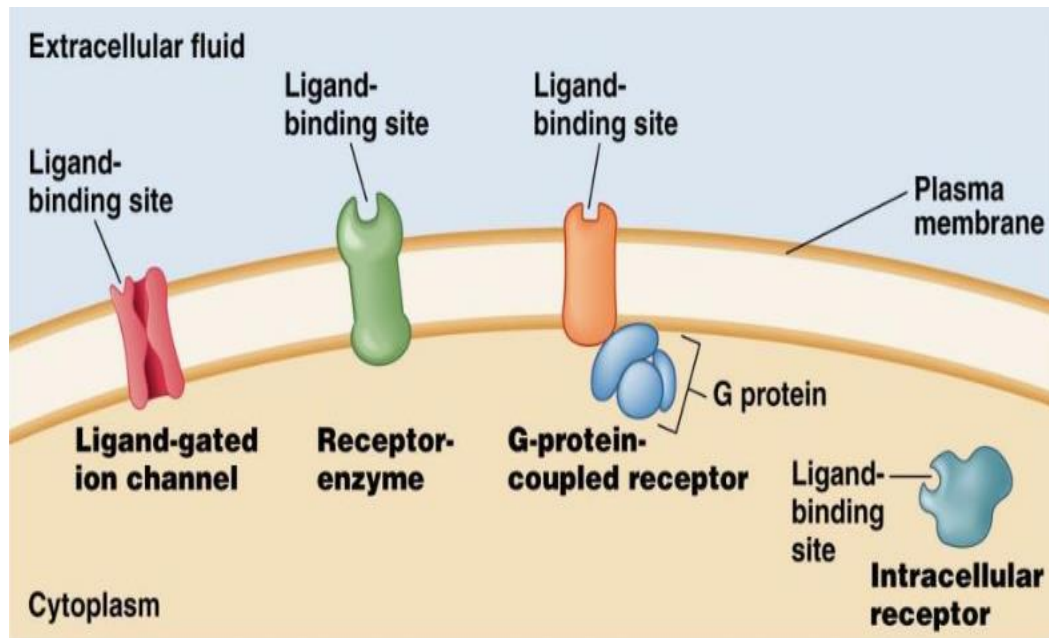
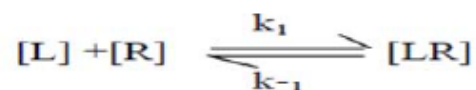


Figure 10 : Différents types de récepteurs

IV.1.2. Données théoriques de la liaison au récepteur

La liaison du ligand au récepteur est une liaison spécifique qui déclenche un effet biologique ou au contraire bloque cet effet. Cette liaison est saturable alors qu'une liaison avec un site non spécifique tel qu'une liaison à l'albumine plasmatique ne déclenche pas d'effet biologique et n'est pas saturable.

La liaison ligand-récepteur est une réaction réversible, l'étude de cette liaison utilise un modèle dit loi d'action de masse, modèle proposé au début du XX^e siècle :



Avec k_1 : constante cinétique d'association

k_{-1} : constante cinétique de dissociation

$[L]$: concentration de ligand libre en mol/l

$[R]$: concentration de récepteur libre en mol/l

$[LR]$: concentration de complexe ligand-récepteur en mol/l

KD ou KA (ou KB) = $k_{-1}/k_1 = [L] \times [R] / [LR]$

Selon la nomenclature actuelle la constante de dissociation à l'équilibre K_D est nommée K_A pour les agonistes et K_B pour les antagonistes.

K_D caractérise la liaison du ligand avec son récepteur, c'est la concentration de ligand nécessaire pour obtenir la moitié de l'occupation des récepteurs.

IV.1.3. Approche expérimentale : caractérisation d'un récepteur par technique de liaison spécifique au récepteur (ou binding)

Cette technique utilise des ligands qui se définissent comme tout composé (agoniste ou antagoniste) capable de se fixer sur un récepteur. Elle permet de définir l'affinité d'un nouveau ligand pour des sites de liaison spécifiques (récepteurs), c'est à dire la capacité de fixation du ligand à son récepteur. Cette technique n'étudie que le site de fixation du ligand et pas la réponse biologique ou pharmacologique. Elle ne permet pas de définir l'activité du ligand. Il existe deux types de méthodes d'étude de la liaison du ligand au récepteur : la méthode de saturation et la méthode de déplacement.

a) Méthode de saturation

A partir d'un homogénat tissulaire ou d'une préparation cellulaire ou membranaire contenant le récepteur à étudier et une concentration connue d'un ligand radio-marqué (H^3 , C^{14} , I^{125} sont les isotopes radioactifs les plus utilisés), il est possible de définir une liaison dite totale qui correspond à la somme de la liaison du ligand à son récepteur (liaison spécifique à forte affinité) et à d'autres sites de liaison à faible affinité (liaison non spécifique). La liaison non spécifique est mesurée en présence d'une quantité de ligand non radioactif (ligand froid) suffisante pour empêcher la fixation du ligand radioactif sur ses sites spécifiques. La liaison spécifique correspond à la différence entre liaison totale et liaison non spécifique et permet de définir l'affinité du ligand pour son récepteur.

A partir de cette expérience de saturation, il est possible de déterminer la constante de dissociation (K_D) qui traduit l'affinité du ligand pour ce récepteur et le nombre maximal de sites (B_{max}) de fixation. K_D et B_{max} sont obtenus à partir d'une transformation des données de la courbe de saturation, transformation dite de Scatchard, qui représente la relation entre la quantité de ligand fixé de façon spécifique (au niveau du récepteur) et le rapport radioligand fixé / radioligand libre.

b) Méthode de déplacement

Les expériences de déplacement (ou de compétition) permettent de déterminer l'affinité d'un ligand non radioactif. Ceci permet d'étudier de nombreuses molécules non radio-marquées et de les comparer entre elles dans des conditions expérimentales strictement identiques. Les expériences de compétition sont réalisées en présence d'une concentration fixe de ligand radioactif et de concentrations croissantes du ligand non radioactif à étudier.

En conclusion, cinq critères doivent être satisfaits pour qu'un site de liaison corresponde à un site récepteur :

- la saturabilité : la liaison spécifique d'un ligand donné est saturable car elle correspond à un nombre de récepteurs défini ;
- la réversibilité : la fixation du ligand radioactif doit pouvoir être reversée par l'addition d'une grande quantité du ligand non radioactif ;
- l'affinité du ligand pour le récepteur doit être élevée avec une constante de dissociation de l'ordre de la nanomole par litre (nmol/l) ;
- la stéréospécificité : on doit retrouver au niveau du récepteur l'activité préférentielle d'un isomère optique si elle a été démontrée au niveau de l'effet pharmacologique ;
- l'effet pharmacologique du ligand doit être obtenu avec des concentrations compatibles avec son affinité. Si ces cinq critères sont satisfaits, le ligand étudié marque bien un récepteur sinon il ne s'agit que d'un site de fixation sans activité pharmacologique.

IV.1.4. Approche expérimentale fonctionnelle : courbe dose-réponse**IV.1.4.1. La courbe dose-réponse (ou dose-action, dose-effet)**

Est une donnée de base en pharmacologie : l'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier.

La recherche de la relation dose-réponse d'une molécule est indispensable pour obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre elles différentes molécules.

L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier, cet effet pharmacologique peut être mesuré sur des modèles *in vivo* (chez l'Homme ou chez l'animal) ou bien sur des organes isolés (modèles *ex vivo*, par exemple mesure de la réponse contractile sur des artères isolées).

La courbe dose-réponse forme une courbe asymptotique qui peut être transformée en une sigmoïde en utilisant des coordonnées semi-logarithmiques. L'effet mesuré peut être exprimé en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum (Fig 11).

La courbe dose-réponse permet de déterminer deux paramètres importants :

- la dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît.
- la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

Ces deux doses-limite encadrent les doses efficaces : A partir de la dose seuil et jusqu'à la dose donnant l'effet maximal, pour toute augmentation de dose, il y a une augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique.

La relation est linéaire, la pente de la droite est une caractéristique de l'activité de la molécule : plus la pente est forte (raide), plus une faible augmentation de dose entraîne une forte augmentation de l'effet ce qui confère une plus ou moins bonne maniabilité du médicament.

Pour des doses supérieures à la dose qui provoque l'effet maximal : le plateau de l'effet est atteint : l'augmentation de la dose n'entraîne pas d'augmentation de l'effet pharmacologique.

Au-delà de la dose qui donne l'effet maximal, toute augmentation de dose est inutile car l'effet pharmacologique ne sera pas augmenté, cette augmentation de dose expose à la survenue ou à l'aggravation d'effets indésirables.

La courbe dose-effet est utilisée pour décrire un effet pharmacologique.

En pharmacologie clinique, elle peut également servir à établir la relation entre posologie et effet thérapeutique ou entre posologie et effets indésirables.

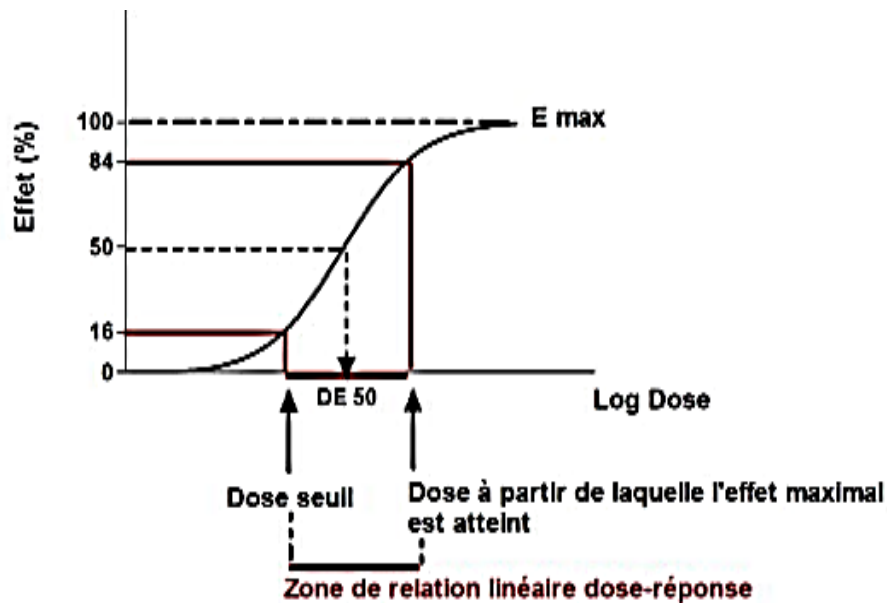


Figure 11 : La courbe dose-réponse

IV.1.4.2. Agoniste

Définition de la notion d'agoniste :

Un médicament qui, après sa liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel est un agoniste (on parle aussi d'effet mimétique). La réponse maximale obtenue pour un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre, la réponse maximale tient compte d'un facteur α propre à chaque agoniste : c'est l'activité intrinsèque de l'agoniste.

Un agoniste entier ou pur ($\alpha=1$) peut produire l'effet maximal alors qu'un agoniste partiel ($0 < \alpha < 1$) ne peut pas produire l'effet maximal enregistré par les agonistes entiers de ce même récepteur (Fig 12)

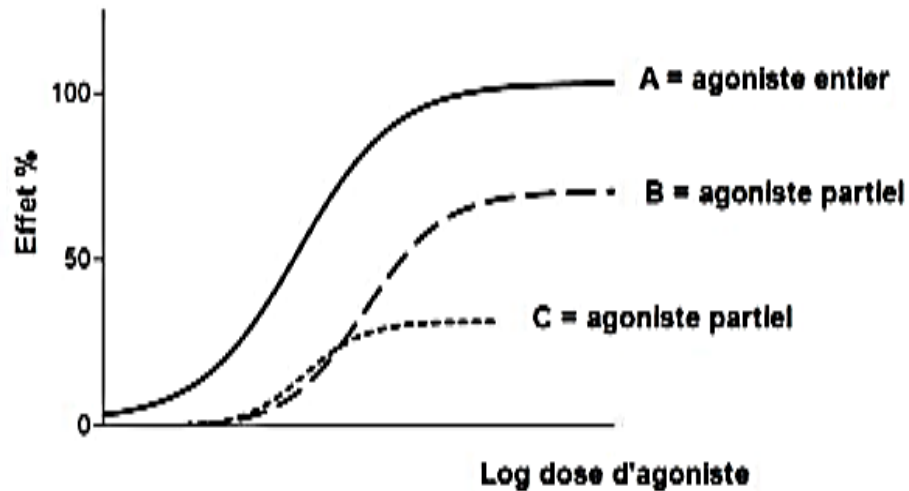


Figure 12 : La courbe dose-action d'un agoniste

La courbe dose-action (dose réponse) d'un agoniste permet de définir :

- L'efficacité : l'effet maximal = E_{max} : c'est la hauteur du plateau. L'effet maximal dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste.

- La DE50 (dose efficace 50) : dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum.

C'est le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un agoniste. La DE50 caractérise la puissance de l'agoniste. Plus la DE50 d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

IV.1.4.2.1. Distinction des notions de puissance et d'efficacité

La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité. Sur les deux figures ci-dessous, A est plus puissant que B et C.

La notion de puissance s'appuie sur celle de l'affinité : plus l'affinité d'un agoniste pour un récepteur est grande plus sa puissance est élevée. A, B et C sont capables de produire l'effet maximal, ils ont la même efficacité et ce sont des agonistes entiers (Fig 13).

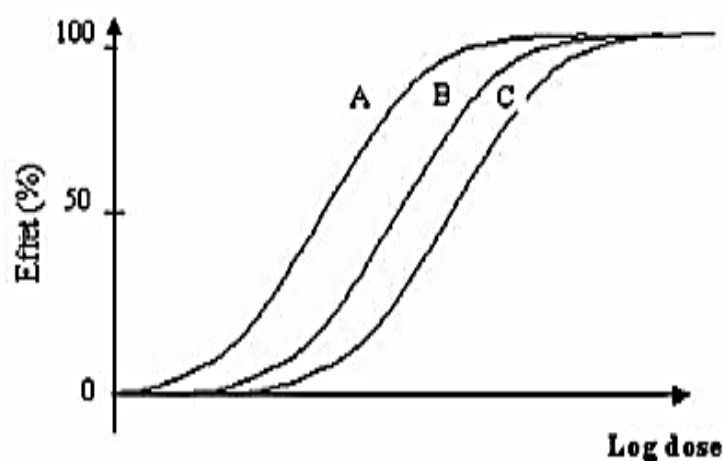


Figure 13 : La courbe dose –effet de la puissance d'un agoniste

IV.1.4.3. Antagonistes

Définition de la notion d'antagoniste

Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

Deux types d'antagonistes sont décrits :

- **Les antagonistes compétitifs**, l'antagoniste se lie sur le même site que le médiateur endogène
- **Les antagonistes non compétitifs**, l'antagoniste se lie à un autre site du récepteur.

L'antagoniste n'ayant pas d'effet propre, pour évaluer l'effet d'un antagoniste il faut réaliser des courbes dose réponse de l'agoniste avec des concentrations croissantes d'antagoniste.

IV.1.4.3.1. Antagonistes compétitifs

Lorsque l'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur le même site que l'agoniste, il y a compétition entre l'agoniste et l'antagoniste vis à vis du même site d'action. En présence de l'antagoniste, il est nécessaire d'augmenter la dose d'agoniste pour obtenir la même réponse qu'en son absence : les courbes dose-réponse sont déplacées (vers la droite) vers des concentrations d'agoniste plus élevées (Fig 14).

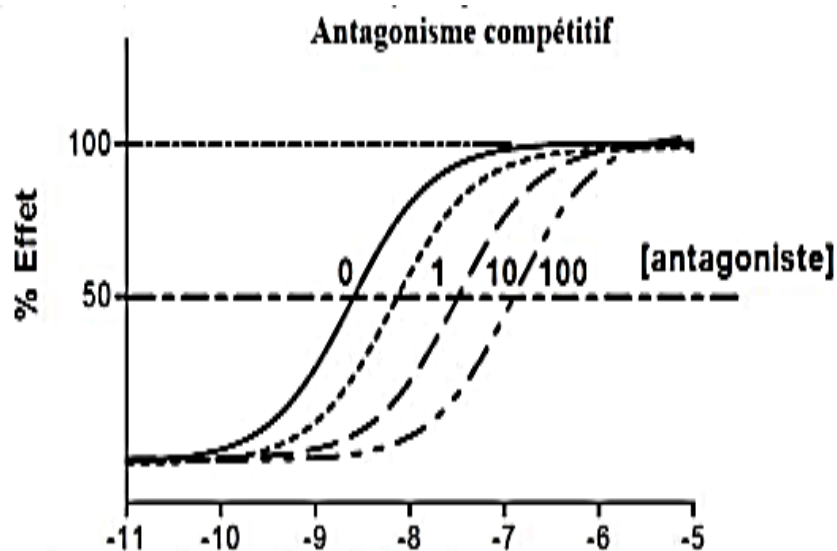


Figure 14 : La courbe dose-réponse d'un antagoniste compétitif

IV.1.4.3.2. Antagonistes non compétitifs

L'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur un site distinct du site de liaison de l'agoniste (site allostérique) et entraîne des modifications conformationnelles du récepteur avec diminution de l'affinité du récepteur pour son agoniste ; l'association de l'antagoniste au récepteur est pratiquement irréversible.

Dans ce cas on observe une diminution de l'efficacité de l'agoniste : l'antagonisme est insurmontable (Fig 15).

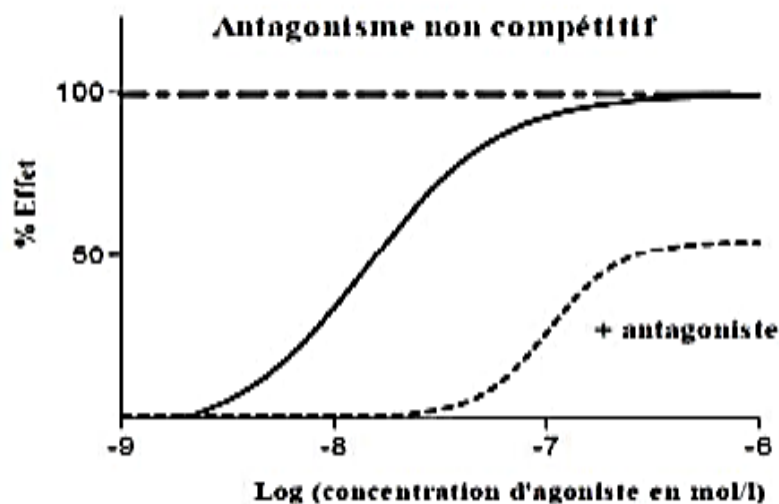


Figure 15 : La courbe dose-réponse d'un antagoniste non compétitif

V. Les cibles moléculaires des médicaments et mécanismes d'élaboration de la réponse pharmacologique

V.1. Introduction

Les médicaments sont classés selon leur action en 2 catégories :

- Médicaments à action non spécifique
- Médicaments à action spécifique

L'effet du médicament est initié en général par sa liaison à une macromolécule de l'organisme ou cible moléculaire (généralement une protéine cellulaire ; L'ADN ou l'ARN) il en résulte une réaction ou réponse de la cellule.

Selon le rôle de ces cibles moléculaires dans la cellule, on distingue :

- Les protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs de l'organisme.
- Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite.
- Les protéines cibles à rôle enzymatique dans une voie métabolique.

V.2. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs de l'organisme

V.2.1. Généralité

A. Définition des récepteurs

On appelle « récepteur pharmacologique », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'un médiateur endogène ou d'un médiateur venant de l'extérieur (médicament) provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.

B. Le ligands ou médiateurs

Toute substance capable de se lier au récepteur ou à toute macromolécule de l'organisme (sans préjuger des conséquences de cette fixation).

C. Caractéristiques de la liaison récepteur - ligand

- L'affinité (puissance d'interaction)
- La réversibilité
- La spécificité (site spécifique de fixation)
- La sélectivité (existence de sous types pour certains récepteurs).

D. Classification des récepteurs :

On distingue :

- **Les récepteurs membranaires** : regroupant :
 - Récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G
 - Récepteurs à activité enzymatique
 - Récepteurs canaux
- **Les récepteurs nucléaires.**

V.2.2. Les récepteurs membranaires**V.2.2.1. Récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G**

A. Le récepteur transmembranaire : C'est une glycoprotéine organisée en 7 traversées (hélices). L'extrémité intracellulaire fixe la protéine G.

B. La protéine G :

- Elle est localisée à la face interne de la membrane plasmique, et constituée de 3 sous unités α ; β ; γ .
- Les protéines G se distinguent entre elles par la sous-unité α
- Les sous- unités β ; γ sont identiques à toutes les protéines G

- Chaque type de α interagit avec un groupe de récepteur et active un effecteur donné.
- La sous unité α possède :
 - Site de liaison au récepteur.
 - Site de liaison à l'effecteur.
 - Site de liaison au GDP et GTP.
 - Structure d'encrage à la membrane.
- Selon les sous- types α ; on distingue plusieurs types de protéines G :
 - Pro Gs (Stimulante) : la sous-unité α_s
 - Pro Gi (Inhibitrice) : dont les sous-unités α sont : α_{i1} ; α_{i2} ; α_{i3} .
 - Pro Gt (Transducine) : la sous-unité α_t . Elle est représentée dans les cellules en bâtonnets et en cône de la rétine.
 - Pro Go (Other) : la sous-unité α_o ; elle est largement représentée dans le système nerveux central.
 - Pro Gq : la sous-unité α_q ; elle est largement répartie dans l'organisme.

Cycle fonctionnel des récepteurs couplés à la pro G :

- Au repos, le site catalytique de la sous unité α est occupé par une molécule de GDP.
- La liaison d'un ligand au récepteur induit l'activation des protéines G concrétisées par une diminution de l'affinité de la sous unité α pour le GDP et augmentation de son affinité pour le GTP.
- Il se produit un échange entre le GDP préalablement fixé et le GTP cytosolique.
- La fixation du GTP induit la dissociation de la sous-unité α du complexe β ; γ et qui va interagir avec un effecteur ; enzyme ou canal ionique pour générer des messagers intracellulaires.
- Cependant, le GTP est rapidement hydrolysé en GDP et la sous-unité α se trouve occupé par le GDP donc elle va perdre son affinité pour l'effecteur et récupère son affinité pour β ; γ et se réassocie avec eux pour reformer le trimère à nouveau disponible pour un nouveau cycle d'activation.

Les principales propriétés régulatrices des récepteurs membranaires couplés à la protéine**G :**

- Augmentation de la lipolyse (activation d'une lipase)
- Réduction de la synthèse de glycogène (inactivation du glycogène synthétase)
- Sécrétion de l'amylase.
- Contraction des fibres cardiaques et des fibres musculaires lisses.

C. Les effecteurs ; les seconds messagers ; les protéines kinases

Les principaux effecteurs modulés par interaction avec les sous-unités α des protéines G sont des systèmes enzymatiques générant des médiateurs intracellulaires ; ou des canaux ioniques.

L'activation des effecteurs génère des messagers intracellulaires appelés « seconds messagers» qui ont pour rôle la phosphorylation des protéines kinases ou des canaux ioniques.

V.2.2.2. Récepteurs transmembranaires à activité enzymatique**A. Les récepteurs à activité Tyrosine-kinase**

L'extrémité cytoplasmique qui porte l'activité enzymatique « tyrosine –kinase ». La stimulation de ces récepteurs provoque une autophosphorylation du récepteur lui-même (phosphorylation des résidus tyrosyl) et phosphorylation des autres protéines cytosolique. On trouve dans cette famille :

- Le récepteur de l'insuline (constitué de 2 sous-unités α extracellulaires fixant l'insuline et 2 sous- unité β intracellulaires à activité tyrosyl-kinase) ; et
- Les récepteurs des facteurs de croissance (facteur de croissance épidermique ; des plaquettes ; des fibroblastes...).

V.2.2.3. Les récepteurs membranaires assurant la fonction du canal ionique (Récepteurs canaux)

A. Les récepteurs canaux à activité cationique (excitateur)

Exemple : Récepteur nicotinique de l'acétyl choline (ACH)

- Ils sont composés de 5 sous unités délimitant un canal ionique.
- Ils sont localisés au niveau du système nerveux central (synapse ganglionnaire et la plaque motrice).
- Le domaine extracellulaire contient des sites de fixation de l'ACH (2 molécules).
- La fixation de l'ACH sur le récepteur provoque l'ouverture du canal aux ions Na^+ et Ca^{2+} avec apparition du phénomène de dépolarisation ; cette dernière provoque la propagation de l'influx nerveux (potentiel d'action excitateur).

B. Les récepteurs canaux à activité anionique (inhibiteurs)

Exemple : Récepteur A du GABA (Récepteur GABA-A)

- Ce sont des hétéro-pentamères délimitant un canal sélectif de l'ion Cl^- .
- Ils sont localisés au niveau du système nerveux central.
- Ce récepteur fixe 2 molécules du GABA à la fois.
- La fixation du GABA entraîne l'ouverture du canal et l'entrée de l'ion Cl^- , avec apparition d'hyperpolarisation et un potentiel d'action inhibiteur.

V.2.3. Les récepteurs nucléaires

- Ils constituent une famille de protéine, se liant à la région promotrice des gènes pour augmenter ou réprimer leur transcription en ARNm (Modification de la synthèse de protéines).

- Les ligands des récepteurs nucléaires sont souvent de nature lipidiques : hormones stéroïdes (progestérone, œstrogène, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes...), hormones thyroïdiennes (T3 et T4), la vitamine D et A ; Prostaglandine et prostacycline.
- Tous les récepteurs des ligands cités ci-dessus sont à localisation nucléaire à l'exception des récepteurs des corticostéroïdes (cortisol) sont cytosolique.

V.3. Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite

On distingue dans ce groupe les divers canaux ioniques dépourvus de rôle récepteur d'un médiateur, et les pompes ioniques

V.3.1. Les canaux ioniques

V.3.1.1. Les canaux sodiques

- Ce sont des glycoprotéines localisées au niveau des neurones, cellules striées squelettiques et cardiaque.
- Ce sont des canaux dépendant du potentiel (voltage dépendant).
- L'activation des canaux sodiques (ouverture) est responsable de la phase de dépolarisation assurent la conduction du potentiel d'action.

Médicaments Inhibants les canaux Na^+ : Cocaïne/ Procaine (Anesthésiques locaux), Quinidine (Anti arythmique cardiaque).

V.3.1.2. Les canaux potassiques

L'activation des canaux potassique (ouverture entraîne un efflux de l'ion K^+ qui assure la repolarisation de la membrane cytoplasmique. La diversité structurale des canaux K^+ est associée à une diversité fonctionnelle.

- Les canaux potassiques dépendants du voltage
- Les canaux potassiques régulés via la concentration cytosolique du Ca^{2+} : activés par l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique.

Les médicaments Inhibants les récepteurs potassiques : Amiodarone (Anti arythmique).

V.3.1.3. Les canaux calciques

- L'ouverture des canaux calciques entraîne un influx de Ca^{2+}
- L'activation des canaux calcique déclenche :
 - La sécrétion des neuromédiateurs au niveau des extrémités axonales
 - Des phénomènes contractiles.
 - Des phénomènes métaboliques.

Exemple de médicaments bloqueurs des canaux Ca^{2+} : Nifédipine; Nicardipine, Verapamil (antihypertenseurs)

V.3.2. Les pompes ioniques

Ce sont des systèmes actifs capables de transporter des ions de part et d'autres de la membrane cellulaire contre un gradient de concentration en impliquant une source d'énergie.

On distingue :

V.3.2.1. Les systèmes dépendants de l'hydrolyse de l'ATP

H^+ / K^+ ATPase de la cellule gastrique : Localisé au niveau des cellules pariétales des microvillosités de l'estomac. Elle transporte les ions H^+ vers la lumière de l'estomac contre les ions K^+ en utilisant l'ATP comme source d'énergie.

Ex : L'Oméprazole est un inhibiteur spécifique de cette pompe ; il en résulte une diminution de l'acidité gastrique qui crée une situation favorable à la guérison des lésions ulcéreuses.

V.3.2.2. Les systèmes dépendants d'un mouvement d'ion

Co-transporteur $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ Complexe protéique localisé sur le pôle luminal des cellules épithéliales de l'anse de Henlé où il assure la réabsorption tubulaire des 3 ions : $1\text{Na}^+ / 1\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$

Ex : Les diurétiques (furosémide) inhibent ce complexe.

Chapitre 2 : La Toxicologie

I. Notions générales en toxicologie

I.1. Généralités

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons. Elle étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques :

Biologiques :

Pour mettre en évidence les désordres et les modifications de chimisme de l'organisme.

Pharmacodynamiques :

Pour expliquer les processus intimes des modes d'action des différents toxiques.

Chimiques analytiques et physiques :

Pour la mise en évidence des toxiques.

I.2. Historique

La toxicologie est une science aussi austère que passionnante ; En effet la connaissance des poisons est très ancienne car il semble que les premiers toxiques utilisés aient servi à empoisonner des flèches destinées à la chasse ou à la guerre.

Le terme de toxique dérive d'ailleurs du mot grec « taxon » qui signifie arc et « logos » discours.

Autrefois l'administration des remèdes était donnée par voie buccale et le mot « Poto » veut dire boire va être transformé en potion ou remède et plus tard sera changé en poison.

La toxicologie a eu des débuts, dans la plus haute antiquité. En effet les poisons organiques, puis les poisons minéraux, ont été connus et employés par les Egyptiens, les Grecs, les Romains et les Barbares.

L'emploi de ces poisons à des fins criminelles se poursuivra au cours du moyen âge et de la renaissance, ce n'est qu'au début du XVIIIème siècle et notamment au XIXème siècle que la toxicologie devient réellement une discipline scientifique.

A partir du 19e siècle, la toxicologie est devenue une science sérieuse avec des bases scientifiques.

I.3. Définitions

I.3.1. Toxicologie

C'est ensemble des connaissances concernant les poisons, leurs effets sur l'organisme, les moyens de les déceler et les procédés thérapeutiques destinés à les combattre.

I.3.2. Poison

Toute substance qui est susceptible, après introduction dans l'organisme et selon la dose, le mode de pénétration, l'état du sujet, de perturber certaines fonctions vitales, de léser gravement des structures organiques ou d'entraîner la mort.

I.3.3. Toxique

Produit d'origine animale végétale ou minérale qui provoque l'intoxication, la destruction d'un organisme vivant.

I.3.4. Xénobiotique

Toute substance étrangère au consommateur qui peut causer des troubles plus ou moins importants. Ce sont par exemple des polluants, des contaminants et des résidus de produits agrochimiques et vétérinaires.

I.3.5. Empoisonnement

Troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

I.3.6. Toxémie

Troubles dus à la production des toxines, c'est à dire des substances toxiques produites par des bactéries ou des parasites et véhiculées par le sang.

I.4. Empoisonnement et toxique

Le terme empoisonnement désigne les troubles occasionnés par les poisons lorsque ceux-ci sont administrés dans un but de nuire (acte de malveillance).

I.5. Classification des toxiques

Parmi les nombreuses classifications proposées, les plus importantes sont celles qui se basent sur : la nature chimique du composé, le mécanisme d'action toxique, l'usage ou enfin la nature du danger.

I.5.1. Selon la nature chimique on distingue :

- Les toxiques gazeux : Oxyde de carbone, ammoniac, anhydride sulfureux.
- Les toxiques minéraux : Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium).
- Les toxiques organiques : Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides.

I.5.2. Selon le mécanisme d'action toxique

Le mécanisme d'action de tous les toxiques n'est malheureusement pas connu. Les mécanismes d'action suivants sont intéressants à considérer

➤ Toxiques caustiques

Les acides et les bases concentrés, les phénols, les halogènes, certains sels de métaux lourds dénaturent les protéines et causent des dommages irréversibles à toutes les cellules avec lesquelles ils sont en contact.

Ils entraînent des brûlures chimiques, très voisines des brûlures thermiques. La peau et les muqueuses sont les tissus les plus exposés.

Les dérivés minéraux de l'arsenic, surtout les dérivés trivalents (arsénites) exercent une action caustique nécrotique sur les muqueuses digestives, entraînant des lésions d'ulcération et de nécrose au niveau l'estomac et de l'intestin.

Le plomb après ingestion unique de quantités élevées, entraîne une action caustique sur le tube digestif. A doses plus faibles et répétées, il entraîne une atteinte des tubes proximaux rénaux.

Le paraquat (herbicide) est extrêmement irritant pour les muqueuses buccale, pharyngée et digestive.

➤ **Toxiques thioloprives**

Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités. Cette inhibition enzymatique peut être levée par administration de composés riches en groupements - SH (dimercaprol, D pénicillamine) pour lesquels ces métaux présentent une plus grande affinité (chélateurs).

Le complexe ainsi formé est hydrosoluble et donc facilement éliminable par le rein.

➤ **Toxiques méthémoglobinisants**

Nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat. Ils oxydent le fer ferreux (Fe^{++}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{+++}), inapte au transport de l'oxygène, entraînent la mon par anoxie cellulaire.

➤ **Toxiques convulsivants**

C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.

➤ **Toxiques anti-cholinestérasiques**

Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérasas et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel. Les organophosphorés sont hydrolysés : mais une partie de leur molécule reste fixée sur les cholinestérasas qui sont ainsi progressivement inhibées.

L'acétylcholine n'est plus détruite immédiatement après la libération dans le système nerveux s'accumule dans l'organisme provoquant des manifestations toxiques.

➤ **Toxiques provoquant des biosynthèses anormales**

Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A. Le plomb perturbe la biosynthèse des porphyrines en s'opposant à la condensation de deux molécules d'acide delta amino-lévulinique pour former le porphobilinogène, puis en ralentissant la transformation des coproporphyrines en protoporphyrines et des protoporphyrines en hème.

➤ **Autres manifestations toxiques**

Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales (pouvoir irritant, action allergisante, atteinte hépatique, rénale, sanguine, etc...) doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique.

I.5.3. En fonction de leur usage

On distingue les intoxications provoquées par les insecticides, les herbicides, les fongicides et les raticides (rodenticides).

I.5.4. En fonction de la nature du danger

En fonction de divers critères (propriétés physiques et chimiques, nature et intensité des effets toxiques, conditions d'exposition), les substances et préparations dangereuses sont classées en

15 catégories de danger désignées par des abréviations et des symboles (Pictogrammes) représentées dans le tableau1 et sur la figure16.

Tableau 1 : Catégories de danger

Nature du danger	Abréviation
Explosif	E
Comburant	O
Extrêmement inflammable	F+
Facilement inflammable	F
Inflammable	R10
Très toxique	T+
Toxique	T
Nocif	Xn
Corrosif	C
Irritant	Xi
Sensibilisant	R42 et/ou R43
Cancérogène	Carc. Cat. (1, 2 ou 3)
Mutagène	Muta. Cat. (1, 2 ou 3)
Toxique pour la reproduction	Repr. Cat. (1, 2 ou 3)
Dangereux pour l'environnement	N et/ou R52, R53, R59











	E	Explosif (Produit qui risque d'exploser par le choc, la friction, le feu...)		T+	Très toxique
	O	Comburant (Produit qui favorise l'inflammation des produits carburants)		T	Toxique
	F+	Extrêmement inflammable		Xn	Nocif
	F	Facilement inflammable		X	Irritant
	N	Dangereux pour l'environnement		C	Corrosif (acides, bases...)

Figure 16 : Pictogrammes et indication de danger

II. Les voies d'expositions à un toxique

L'organisme est exposé à de nombreux toxiques présents dans l'environnement. Ces toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme par trois portes d'entrée principales :

- La voie digestive, pour toute substance ingérée.
- La voie respiratoire pour les substances gazeuses, mais aussi pour les particules en suspension ou les aérosols, qui contaminent l'environnement.
- La voie percutanée pour les substances capables de traverser la peau.

II.1. La voie digestive

Les toxiques peuvent être ingérés à la suite d'une ingestion accidentelle, de l'absorption de nourriture ou de boissons contaminées, ou par ingestion de particules éliminées par le tractus respiratoire.

Ces substances peuvent être d'emblée toxiques ou le devenir en fonction de la quantité qui aura pu pénétrer dans l'organisme.

C'est la voie la plus fréquente empruntée par les toxiques. Elle permet leur résorption et parfois contribue à leur biotransformation.

Les principaux lieux de résorption sont :

La bouche : Elle permet la résorption de cyanures, de la nicotine au niveau des muqueuses.

L'estomac : Il est perméable aux molécules liposolubles.

L'intestin : C'est le lieu préférentiel de résorption.

II.1.1. Facteurs influençant l'absorption digestive

- Les propriétés physico-chimiques des toxiques, particulièrement le coefficient de partage de Nernst et la constante de dissociation ; dans le cas des particules, leur granulométrie revêt une importance particulière : en effet, plus elles sont petites, plus elles sont solubles;
- La quantité de nourriture présente dans le tractus gastro-intestinal (effet de dilution).
- Le temps de rétention dans chaque partie du tractus gastro-intestinal (de quelques minutes au niveau buccal à une heure dans l'estomac et plusieurs heures au niveau intestinal).
- La surface d'absorption et la capacité d'absorption de l'épithélium.
- Le pH local, qui régit l'absorption des toxiques ionisés ; dans le pH acide de l'estomac, les composés acides non ionisés seront plus facilement absorbés.
- Le péristaltisme (mouvement musculaire au niveau des intestins) et le flux sanguin local.
- 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 (hydrotrophie).
- L'exposition combinée à d'autres toxiques, produisant des effets synergiques ou antagonistes lors des processus d'absorption.
- La présence d'agents complexants ou chélateurs.
- 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'état nutritif : un régime déficient en calcium, augmente l'absorption intestinale du plomb.

II.2. La voie respiratoire (Inhalation)

Les poumons sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air et les alvéoles et le sang, ils sont le siège de la respiration qui permet l'absorption et l'élimination des gaz. Cette voie permet la résorption :

- Soit de toxiques gazeux ou volatils tels HCN, CO, CO₂
- Soit de toxiques présents dans l'air à l'état d'aérosols ou de fins brouillards, tels les pesticides organophosphorés (c'est une modalité d'utilisation fréquente). Dès que la taille des particules augmente (diamètre supérieur à 10 μ) le produit atteint plus difficilement les alvéoles pulmonaires et sa résorption diminue.
- La toxicité propre de la molécule résorbée est parfois accrue par l'apparition de spasmes réflexes ou d'œdème pulmonaire ou laryngé. L'inhalation répétée de silice ou d'amiante fait apparaître des lésions de fibrose broncho-pulmonaire et même des tumeurs des séreuses (mésothéliome).

II.2.1 Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de gaz et des vapeurs

- La concentration du toxique
- La durée d'exposition
- Sa solubilité dans l'eau et les tissus
- Le débit sanguin

II.2.2 Facteurs à prendre en compte lors d'inhalation de particules (Poussières fumée pollen spores)

- Les caractéristiques physiques (diamètre forme)
- Anatomie de l'arbre respiratoire

II.3. La voie cutanée (Peau)

La peau est une barrière imperméable qui couvre toute la surface du corps et qui le protège, mais celle-ci peut être traversée par plusieurs toxiques à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs.

II.3.1. Facteurs influençant l'absorption cutanée

- Facteurs physico chimiques (pureté, grosseur, solubilité de la molécule absorbée)
- Facteurs individuels : Le degré d'hydratation de la peau, Le PH de la peau, La densité des glandes sébacées, L'intégrité surtout, de la couche superficielle de l'épiderme (stratum cornéum). Certaines substances traversent la peau même saine.
- Il est essentiel de prendre en considération les différences de perméabilité inter espèces : si les épidermes des animaux sont tous imperméables à l'eau, leur perméabilité aux substances lipophiles est variable selon les espèces.
- Facteurs anatomiques (endroit du corps mis en contact avec le toxique).

II.4. Diffusion des toxiques

Quelle que soit la voie d'absorption, les toxiques atteignent le sang, la lymphe ou les autres fluides corporels. Le sang représente le véhicule principal assurant le transport des toxiques et de leurs métabolites. Les toxiques transportés surtout par le sang sont retrouvés :

- **Dans les hématies** c'est le cas des composés apolaires tels les anesthésiques généraux, le plomb, le monoxyde de carbone).
- **Dans le plasma sous diverses formes** : soit libres dans le cas de substances polaires, soit liées aux protéines (albumines et lipoprotéines), dans le cas des molécules apolaires. La plus forte concentration du toxique est généralement retrouvée dans les organes internes fortement irrigués ; de même, l'état d'équilibre entre ces organes et le sang est atteint plus rapidement.

III. Cheminement d'un toxique dans l'organisme

Après sa pénétration dans l'organisme, toute substance toxique se distribue dans différents compartiments de l'organisme. Elle subit de nombreuses transformations métaboliques qui ont lieu surtout au niveau du foie mais aussi au niveau d'autres organes (rein, intestin, peau...) pour aboutir à des dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés. La substance chimique ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles.

Elle peut parfois être éliminée sous forme inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques (Fig 17).

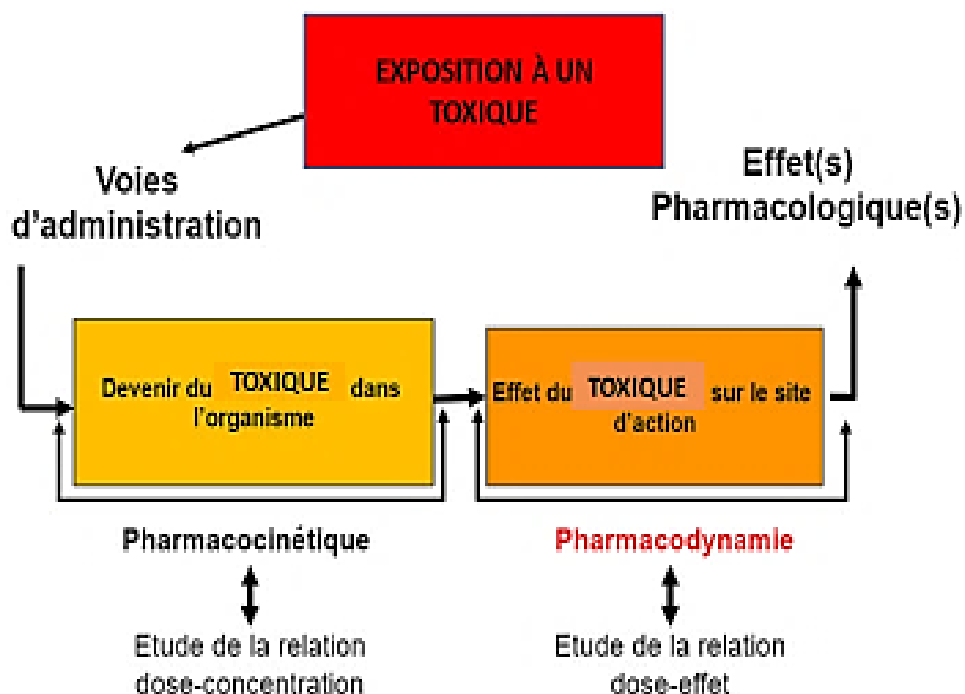


Figure 17 : Exposition à un poison

III.1. Facteurs toxicodynamiques

La toxicodynamie s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.

Lors du contact avec toute substance étrangère, l'organisme met en jeu plusieurs mécanismes de défense pour la neutraliser et l'éliminer :

- En interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation).
- En modifiant la réceptivité des molécules aux substances étrangères lors des affections acquises.
- Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action, peut aussi modifier la réponse toxique.
- La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive.

III.2. Facteurs toxicocinétique (ADME)

Les paramètres qui définissent la cinétique de la substance, de son absorption jusqu'à son éventuelle élimination, sont des éléments déterminants de l'apparition d'une toxicité. La toxicocinétique est l'étude du cheminement de la substance mise en contact avec l'organisme, à partir du point d'entrée (absorption) jusqu'au site où se produiront les effets toxiques, elle correspond à une suite plus ou moins complexes de phénomènes biophysiques et physiologiques : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (Fig 18).

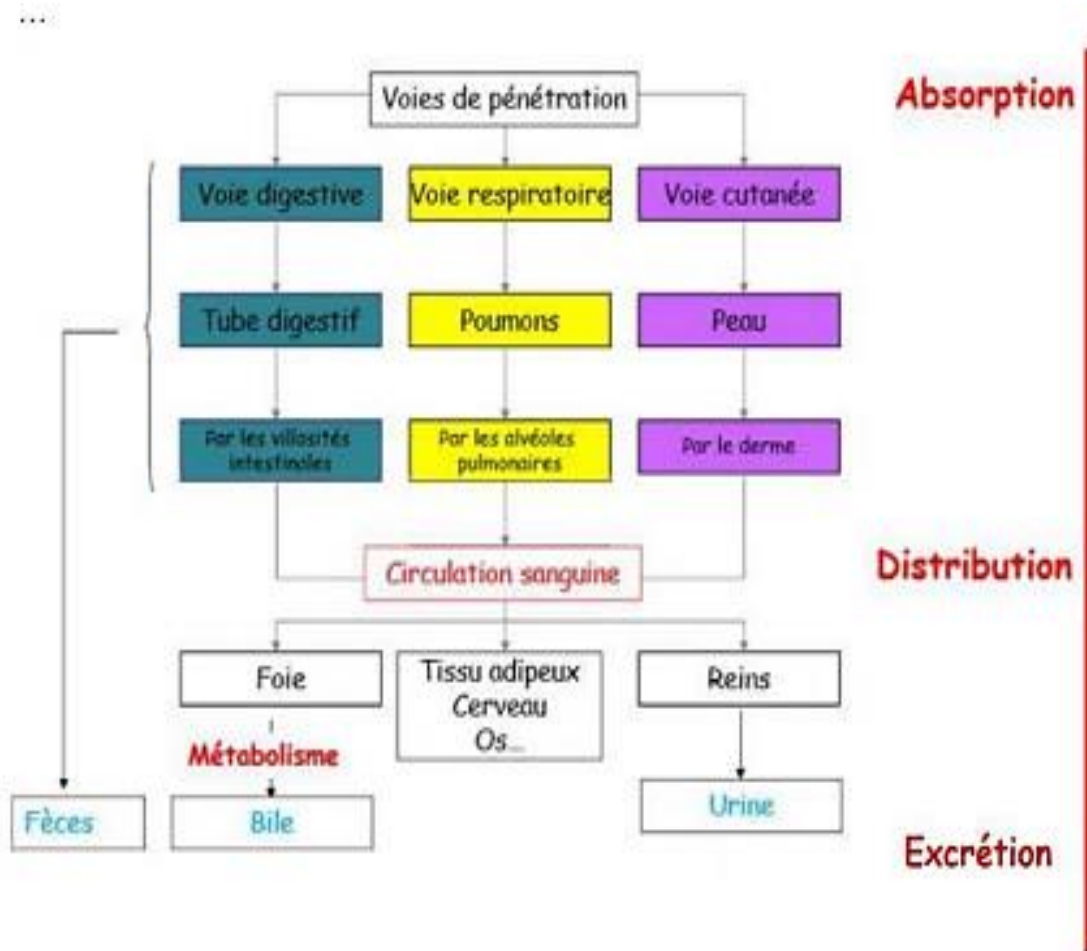


Figure 18 : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme

III.2.1. L'Absorption

C'est le processus de pénétration du toxique dans l'organisme il s'agit d'une étape importante car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine il ne peut causer d'action systémique.

III.2.2. La Distribution (le transport)

La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus grâce au sang, En plus de

l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques.

Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres.

Trois éléments revêtent une importance capitale dans la distribution intracellulaire des toxiques: l'eau, les lipides et les protéines, et en particulier leur teneur dans les cellules des divers tissus et organes.

Les toxiques hydrophiles sont distribués plus rapidement dans les fluides et les cellules riches en eau, alors que la distribution des toxiques lipophiles est plus rapide vers les cellules à contenu lipidique élevé (tissus gras).

L'organisme possède des barrières empêchant la pénétration de certains groupes de toxiques, surtout hydrophiles, dans des organes et des tissus :

- **La barrière hémato-encéphalique** (barrière cérébro-spinale), qui restreint la pénétration de molécules de poids moléculaire élevé et celle de toxiques hydrophiles dans le cerveau et le système nerveux central, cette barrière est constituée d'une couche de cellules endothéliales étroitement soudées que les toxiques lipophiles sont les seuls à pouvoir traverser.

- **La barrière placentaire**, qui a un effet comparable sur la pénétration des toxiques du sang maternel vers le fœtus.

- **La barrière histo-hématologique** dans les parois des capillaires, perméable aux molécules de petite taille et de taille intermédiaire ainsi qu'à certaines grosses molécules et aux ions.

Bien que certaines barrières membranaires soient moins perméables que d'autres, les mécanismes de diffusion obéissent, de façon générale aux mêmes règles que celles qui régissent l'absorption et dépendent en premier lieu des caractéristiques physico-chimiques du xénobiotique.

Cependant, en matière de perturbation endocrinienne, le franchissement de certaines barrières telles que la barrière placentaire est à examiner avec attention car il peut conduire à une exposition du fœtus pendant une période particulièrement sensible du développement. Si l'exposition du fœtus aux œstrogènes maternels est limitée en raison de leur liaison à l'alpha fœto-protéine, nombre de perturbateurs endocriniens sont beaucoup moins affins à cette protéine et se retrouvent de ce fait facilement dans la circulation fœtale.

III.2.3. La Biotransformation (Métabolisme)

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer. L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites.

Les toxiques sont transformés par des réactions métaboliques en composés plus polaire, plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminables et moins toxiques (détoxification) mais certains métabolites intermédiaires peuvent être plus toxiques. C'est le cas par exemple de l'Oxydation de méthanol en acide formique qui est toxique pour le nerf optique et de l'éthylène glycol en acide oxalique qui provoque des lésions rénales. Ces bio transformations ont lieu dans divers tissus (foie, reins, muscle, intestin, poumons).

Lors de la distribution et de la rétention dans les organes et tissus, on assiste à divers processus de biotransformation. Cette biotransformation produit des métabolites plus polaires et plus hydrophiles, qui sont plus faciles à éliminer. Un taux faible de biotransformation d'un toxique lipophile provoque généralement son accumulation dans l'organisme.

Les toxiques peuvent être divisés en quatre groupes principaux selon leur affinité et leur mode prédominant de rétention et d'accumulation dans un compartiment particulier :

- Les toxiques solubles dans les fluides corporels sont distribués uniformément selon la teneur en eau des compartiments. De nombreux cations monovalents (lithium, potassium, rubidium, sodium, par exemple) et certains anions (chlore, brome, etc.) sont distribués selon ce modèle.

- Les toxiques lipophiles montrent une forte affinité pour les organes et tissus (gras, adipeux) riches en lipides.
- Les toxiques formant des particules colloïdes sont captés par les cellules spécialisées du système réticulo-endothélial des tissus et organes. Les cations tri- et quadrivalents (lanthane, césium, hafnium) sont distribués dans ce système des tissus et des organes.
- Certains toxiques ont une forte affinité pour les tissus osseux et conjonctifs (éléments ostéotrophiques, « chercheurs d'os »), y compris les toxiques cationiques divalents (aluminium, baryum, béryllium, cadmium, calcium, plomb, radium, strontium, par exemple).

III.2.4. L'Excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme par différentes voies :

A. La voie rénale

Le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits.

B. La voie gastro-intestinale

Elle permet l'élimination des molécules non résorbées dans le tube digestif ainsi que celle qui sont excrétées par la salive (alcaloïdes, amphétamines, mercure), le suc gastrique (nicotine) et la bile.

C. La voie pulmonaire

Elle permet l'élimination des toxiques gazeux ou volatils tels les hydrocarbures volatils (halogène ou nom), les cyanures, les oxydes du carbone.

D. Voie mammaire

Elle permet l'élimination de substances liposolubles, tels que les insecticides organophosphorés et les carbamates, les pyréthrénoïdes, ou les métaux lourds.

E. L'élimination par les œufs

Elle a surtout été étudiée pour les insecticides organochlorés. Des poules recevant une alimentation contenant 100 ppm de DDT, pondent des œufs qui en contiennent 11 à 17 ppm dans l'albumine et 230 à 460 ppm dans le jaune.

IV. L'effet toxique

Lors d'absorption d'un produit chimique, il se produit divers effets biologiques qui peuvent être bénéfiques (l'amélioration de la santé après l'administration d'un médicament) ou néfastes (une atteinte pulmonaire suivant l'inhalation d'un gaz corrosif).

Le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement un effet toxique. Par exemple, le dioxyde de carbone (CO₂) est un métabolite du corps humain expiré par les poumons qui se trouve également dans l'environnement. Il cause l'asphyxie s'il est présent en quantité suffisante dans un espace clos ou mal ventilé.

Paradoxalement, l'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin, l'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité.

IV.1. Définition de la toxicité

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

IV.2. Définition de l'effet toxique

C'est la perturbation et le dysfonctionnement de l'équilibre des processus d'adaptations de l'organisme face à de nombreuses situations d'agression (biologique, chimique, physique).

IV.3. Paramètres influençant l'effet toxique

- La dose
- La voie d'absorption
- Le type et la gravité des lésions
- Le temps nécessaire à l'apparition d'une lésion : Un effet aigu se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), un effet chronique ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années)

- La voie de pénétration
- L'exposition à plusieurs toxiques (addition, synergie, antagonisme)
- L'expositions antérieures à la même substance (tolérance ou sensibilisation).

IV.4. Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner divers effets chez un organisme vivant résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effets toxiques sur certains tissus et systèmes biologiques

Tissus et système	Effets toxiques
œil	Irritation, Corrosion
Peau	Irritation, Corrosion, Dermatose
Système digestif	Irritation, Corrosion
Système cardiovasculaire	Anomalie du rythme cardiaque
Système nerveux central	Dépression (nausées vomissement étourdissement)
Système nerveux périphérique	Neuropathie (Perte de sensation, trouble de la coordination)
Système respiratoire	Irritation, corrosion, essoufflement
Système sanguin	Carboxyhémoglobinémie
Système urinaire	Urines foncées, Sang dans les urines

IV.5. Evolution d'un effet toxique

Pour qu'un effet toxique puisse se produire, il faut que l'organisme soit exposé à un toxique, que ce toxique y pénètre et que l'organisme en absorbe une quantité suffisante pour perturber son fonctionnement. L'organisme va alors résister à cette agression toxique tant qu'elle s'effectue à l'intérieur des limites de ses mécanismes de détoxification, d'homéostasie et de réparation. Au-delà, les mécanismes de compensation ne peuvent suffire à la tâche. Le système de défense ne peut alors contrer les effets toxiques et des manifestations, réversibles ou non, peuvent s'ensuivre.

IV.6. Gravité de l'effet toxique

La gravité, l'intensité et la nature des symptômes liés à une exposition à un toxique varient en fonction de plusieurs facteurs tels que la toxicité du produit, la dose reçue, la voie d'exposition et la susceptibilité de l'organisme.

IV.7. Les effets fonctionnels et lésionnels des effets toxiques

Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en modification fonctionnels ou lésionnels (morphologie). Les premiers touchent l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (une modification de la fréquence respiratoire au cours de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles. Les seconds causent une lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes (ex. : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles.

Enfin, des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (l'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

IV.8. Les organes cibles

Les toxiques ne produisent pas des effets de même intensité sur tous les organes (le rein) ou les tissus (le sang). Ils s'attaquent à des organes en particulier, les organes cibles, pour des raisons qui ne sont pas toujours comprises. Une sensibilité plus grande de ces organes, une concentration plus élevée du toxique et/ou de ses métabolites pourraient expliquer cette attirance.

IV.9. La réversibilité et l'irréversibilité

Certains effets toxiques sont réversibles (ils disparaissent plus ou moins rapidement après l'arrêt de l'exposition) tandis que d'autres sont irréversibles (ils persistent ou s'aggravent après l'arrêt de l'exposition).

IV.10. La classification des effets toxiques

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple

- La durée : aiguë, chronique
- Le type d'action : locale, systémique
- Le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur
- La voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive
- Le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique)
- La nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène
- L'utilisation : pesticides, savons, solvants
- L'étiquetage : matière corrosive
- La famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

IV.11. Relation dose effet toxique

Un principe important en toxicologie veut que toutes les substances chimiques soient toxiques, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif.

La relation dose effet est définie comme étant l'augmentation et la diversité des effets toxiques suite à l'exposition à des doses croissantes d'individu affectés mais aussi le pourcentage d'individus affectés.

La relation entre la dose d'une substance introduite dans un organisme et la réponse qu'elle détermine se matérialise par une courbe en S représentée sur la Figure 19.

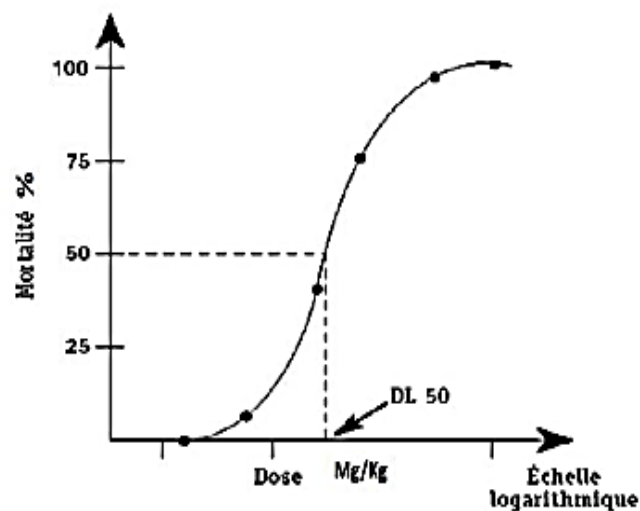


Figure 19 : Relation dose effet (Réponse =Mortalité)

IV.12. La dose

La dose est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé.

IV.13. Facteurs influençant l'effet toxique

IV.13.1. La toxicité

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité, certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, par exemple le sel de table, tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités, notamment les dioxines. On peut en partie expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances. Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme.

De plus, les caractéristiques physico-chimiques, par exemple la grosseur des poussières, la volatilité et la solubilité dans l'eau, interviennent également dans la réponse toxique. Ainsi, la connaissance des caractéristiques physico-chimiques des toxiques proprement dits se révèle importante pour en évaluer la toxicité.

IV.13.2. L'individu

La grande variabilité qui existe entre individus fait qu'ils soient affectés différemment (relation dose réponse).

Deux principales catégories de facteurs contribuent à expliquer la nature et l'intensité des effets toxiques :

Facteurs génétiques : Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.

Facteurs physiopathologiques :

- L'âge : La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les animaux jeunes et âgés.
- Le sexe : Il existe des différences entre les mâles et les femelles, notamment en ce qui concerne le métabolisme des toxiques.
- L'état nutritionnel : La toxicité peut être influencée par la masse de tissus adipeux, la déshydratation.

- L'état de santé : Les animaux en bonne santé sont plus résistants, car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus facilement que ceux qui souffrent de maladies hépatiques ou rénales.
- La gestation : Il se produit des modifications de l'activité métabolique des toxiques au cours de la gestation.

IV.13.3. L'environnement

Certains facteurs environnementaux, c'est-à-dire les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique.

IV.14. Les interactions toxicologiques

L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs produits peut entraîner des conséquences imprévues qui peuvent différer de la somme des réponses causées par chacun des composants du mélange. Il existe différents termes pour décrire les interactions toxicologiques : addition, synergie, potentialisation ou antagonisme.

IV.14.1. Addition (additivité)

La réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.

IV.14.2. Synergie

La réponse est supérieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

IV.14.3. Potentialisation

Elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.

IV.14.4. Antagonisme

La réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

V. Les principales manifestations toxiques

V.1. Description des manifestations selon différents types d'effets toxiques

V.1.1. L'irritation et la corrosion (Fig 20)

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits. Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés :

- la peau (le contact avec des produits tels que les décapants à peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation) ;
- les yeux (le contact avec une eau savonneuse peut causer une conjonctivite) ;
- les voies respiratoires (l'inhalation de gaz tels que l'ammoniac ou le chlore peut causer de la bronchoconstriction, un œdème pulmonaire et de la difficulté à respirer) ; et
- les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

La corrosion consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus par suite du contact avec un produit. On qualifie de corrosifs les produits qui peuvent causer la destruction des tissus vivants et de matériaux tels que les métaux et le bois.

- Le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose.
- Le contact de l'acide chlorhydrique avec les yeux peut causer une brûlure qui se manifeste par un larmoiement, une conjonctivite et une possibilité de lésions permanentes de la cornée.

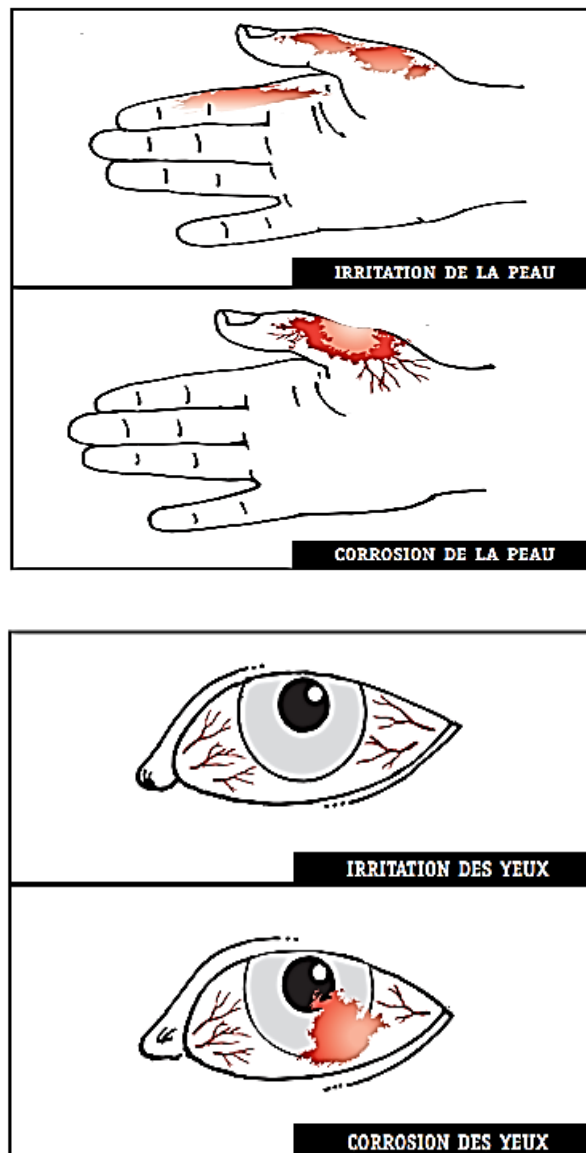


Figure 20 : Irritation et corrosion de la peau et des yeux

V.1.2. La cancérogénicité (effet cancérogène)

Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elles-mêmes. Ce sont les cellules cancéreuses (Fig 21).

Le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme. En se multipliant, ces cellules

anormales forment une masse appelée tumeur. Il existe deux types de tumeurs : la tumeur bénigne et la tumeur maligne. On appelle tumeur bénigne la tumeur qui n'envahit pas le tissu d'origine ou qui ne se propage pas dans d'autres organes. On appelle tumeur maligne celle qui peut envahir et détruire les tissus sains avoisinants ou se répandre dans le corps. C'est cette dernière que l'on qualifie de tumeur cancéreuse. Un agent qui cause le cancer est qualifié de cancérogène.

Une tumeur maligne qui se répand (dissémination) forme ce que l'on appelle des métastases. La métastase est une cellule cancéreuse qui quitte le foyer de croissance initial et s'attaque aux tissus avoisinants, emprunte la circulation lymphatique pour atteindre les ganglions, passe dans le sang et colonise d'autres organes, formant ainsi des foyers secondaires.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut survenir à n'importe quel moment de la vie de la cellule. Cette transformation peut être la conséquence d'une agression par un cancérogène. Généralement, une telle transformation suppose une cascade d'événements biologiques dont l'ensemble du processus peut s'échelonner sur une longue période au cours de la vie d'une personne. Chaque type de cancer est différent et la progression d'un même cancer est différente d'une personne à l'autre.

Plusieurs causes sont reliées au cancer : l'alimentation, le tabac, l'exposition prolongée au soleil, certains virus et certains produits chimiques. Parmi ces derniers, mentionnons : le benzène (cancer du sang), le chlorure de vinyle (cancer du foie) et la bêta-naphtylamine (cancer de la vessie).

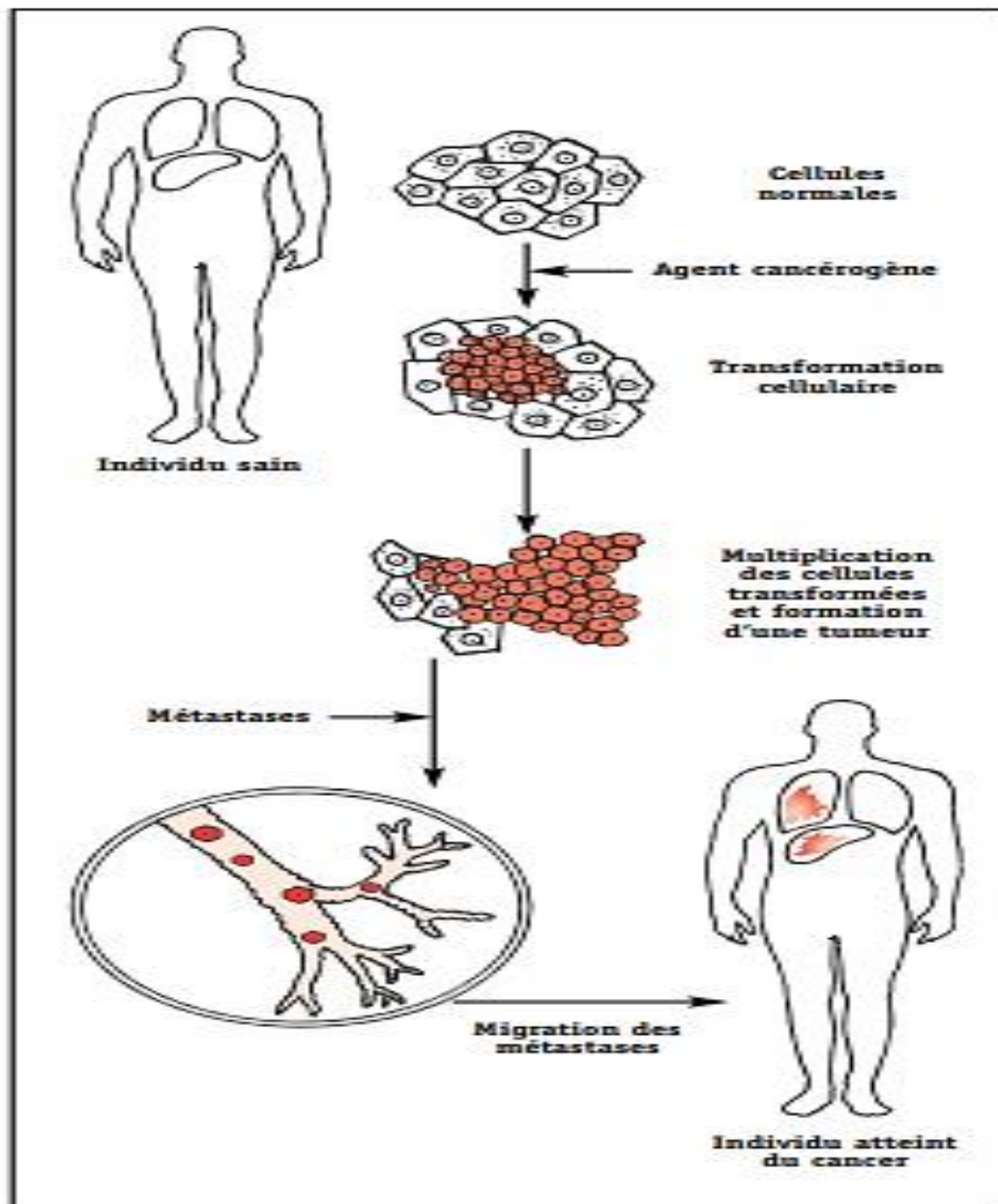


Figure 21 : La cancérogénicité

V.1.3. La mutagénicité (effet mutagène)

Une mutation est un changement qui se produit dans le matériel génétique de la cellule, c'est-à-dire l'ADN (acide désoxyribonucléique). L'ADN se trouve à l'intérieur du noyau de la cellule et constitue le support matériel de l'hérédité. Son rôle est essentiel pour la transmission de l'information génétique d'une cellule à la génération suivante. Les conséquences des modifications dépendront du type de cellules modifiées.

Il existe deux types de cellules susceptibles d'être affectées : la cellule somatique et la cellule germinale. Les cellules somatiques comprennent toutes les cellules du corps (ex. : cellules hépatiques, neurones), sauf les cellules germinales. Les cellules germinales sont les spermatozoïdes et les ovules.

Un agent mutagène est celui qui va induire une mutation. Si la mutation se produit dans une cellule somatique, il pourra en résulter la mort de la cellule, un cancer ou d'autres effets néfastes. Si la mutation se produit dans une cellule germinale, elle pourra avoir des conséquences sur la descendance.

Toutefois, si une cellule est transformée par un mutagène, il n'en résultera pas nécessairement une conséquence néfaste, car tous les mutagènes ne causent pas nécessairement d'effet biologique décelable. De plus, l'organisme peut réparer une partie plus ou moins importante des altérations.

Il existe des tests permettant de repérer les produits ayant un potentiel mutagène (ex. : aberration chromosomique, dominance létale). Les résultats de ces tests facilitent l'identification et la classification des agents mutagènes de nature chimique (ex. : acrylamide, cyclophosphamide) ou physique (ex. : radiations ionisantes).

V.1.4. L'allergie (la sensibilisation)

L'organisme humain possède divers systèmes de défense qui lui permettent de reconnaître les substances favorables à son bon fonctionnement. Lorsque l'organisme répond d'une façon excessive ou exagérée à des produits chimiques étrangers qui ne provoquent habituellement pas de réaction immunologique, on parle d'allergie.

L'allergie est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques, physiques ou biologiques généralement inoffensifs pour la plupart des gens. La réaction allergique survient lorsque le système immunitaire de l'individu reconnaît par méprise une substance comme étrangère, appelée alors allergène.

L'organisme la reconnaît et fabrique des substances pour la neutraliser et l'éliminer, ce sont des anticorps. Le système de défense peut toutefois se dérégler et en venir à fabriquer des anticorps contre des substances inoffensives.

Pour qu'il y ait allergie, il faut :

- un contact entre l'allergène et l'organisme ; et
- une faculté particulière à se sensibiliser, qui peut être héréditaire ou qui peut se développer par suite de l'action de nombreux facteurs.

Le contact de la substance avec l'organisme déclenche un mécanisme qu'on appelle sensibilisation. Le terme sensibilisant qualifie les agents susceptibles de causer une telle réaction. L'exposition qui provoque la sensibilisation ne correspond pas nécessairement à la première exposition, car un individu peut être exposé pendant une longue période à un allergène avant que la sensibilisation ne se manifeste. On ne naît pas allergique. On le devient par un contact prolongé ou répété avec une substance.

Les allergènes peuvent emprunter plusieurs voies : la voie aérienne, la voie cutanée, l'ingestion et l'injection. Les deux premières sont les plus fréquentes en milieu de travail et créent également beaucoup de problèmes dans la vie courante :

• Les allergènes aériens

(Moisissures, poils d'animaux, pollen de l'herbe à poux) peuvent causer de l'écoulement nasal, des éternuements, de la congestion, du larmolement, du picotement et le gonflement des yeux. Si ces symptômes nous apparaissent surtout comme incommodants, n'oublions pas qu'ils peuvent s'aggraver et conduire à des complications médicales ; de plus, l'inhalation d'allergènes (tels que les isocyanates qu'on trouve dans certaines peintures) peut être dangereuse et causer de l'asthme.

• Les allergènes de contact

(Herbe à puce, nickel) peuvent causer des éruptions et des démangeaisons. • Les allergènes injectés (morsures, piqûres d'insectes) peuvent causer des éruptions, de la fièvre, des nausées, des vomissements et des crampes d'estomac.

• Les allergènes ingérés

(Aliments et leurs constituants, tels que les oeufs et les arachides) peuvent être la cause d'éruptions et d'une manifestation allergique violente (telle qu'un choc anaphylactique).

V.1.5. Les effets sur la reproduction et le développement

De nombreuses personnes s'interrogent sur la possibilité que des produits chimiques, présents dans leur milieu de travail, puissent avoir des répercussions sur leur capacité à concevoir et avoir des enfants en bonne santé. La toxicologie de la reproduction s'intéresse aux troubles de la reproduction, aux effets non héréditaires sur l'embryon et le fœtus, ainsi qu'à ceux pouvant affecter l'enfant de la naissance à la puberté.

La gamme des effets observés peut être sommairement regroupée comme suit :

- Les effets sur la fertilité ;
- Les effets sur le développement (prénatal et postnatal) ; et
- Les effets durant la lactation.

Les effets toxiques peuvent affecter la fertilité, tant chez l'homme que chez la femme. Les atteintes de la libido, du comportement sexuel, de la spermatogenèse, du développement ovulaire (oogenèse) ou de la capacité de fécondation sont parmi les effets néfastes possibles qui peuvent se manifester (ex. : les anomalies spermatiques causées par l'exposition au dibromo-1,2 chloro-3 propane ou DBCP)

La toxicité sur le développement peut apparaître à la suite d'une exposition, avant, pendant ou après la conception et peut prendre diverses formes.

Les malformations congénitales représentent les effets qui sont les plus publicisés et qui apparaissent comme étant les plus dramatiques, et souvent les plus visibles. Cependant, il peut également y avoir d'autres atteintes in utero, telles que des retards de développement et des troubles fonctionnels de l'embryon et du fœtus.

Ils peuvent alors être regroupés sous les termes d'embryotoxique ou fœtotoxique et d'effet postnatal en fonction du stade de développement (embryon ou fœtus) selon qu'ils se produisent avant la naissance (prénatale) ou après la naissance (postnatale).

Par exemple, l'exposition au monoxyde de carbone, présent dans les gaz d'échappement des moteurs à combustion interne et dans les gaz d'émission s'il y a combustion incomplète des matières combustibles, peut produire des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ainsi que de la toxicité postnatale.

La lactation est une étape importante durant la période postnatale. En effet, l'allaitement maternel présente un avantage nutritionnel important pour le bébé, puisque le lait maternel est un aliment naturel qui contient les nutriments essentiels à son développement (acides gras, vitamines, minéraux, etc.). Il est donc important que ce soit un aliment sain.

Bien qu'il existe plusieurs données relativement aux effets des médicaments sur le lait et l'allaitement, il y a cependant peu d'études relatives à la contamination du lait maternel par des substances chimiques présentes en milieu de travail. Plusieurs substances sont excrétées dans le lait (ex. : aldrine, perchloroéthylène, plomb, toluène), mais les conséquences sur le bébé allaité et sur l'allaitement sont encore très peu documentées.

VI. Aspects de la toxicologie

Trois aspects de la toxicologie sont à distinguer (Fig 22) :

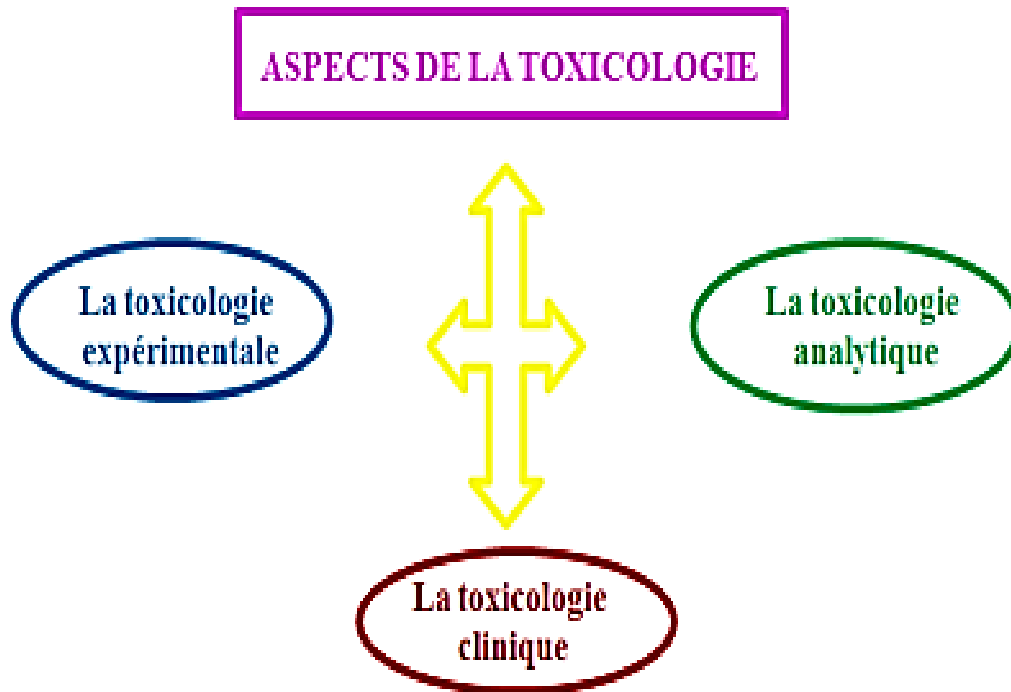


Figure 22 : Aspects de la toxicologie

VI.1. Toxicologie expérimentale

C'est la partie de la toxicologie ayant pour objet :

- L'évaluation de la toxicité aiguë d'une substance que l'on exprime par la dose qui après administration unique entraîne la mort de 50 % des animaux : c'est la dose létale 50 ou DL50
- L'évaluation de la toxicité à court terme à la suite d'administrations répétées pendant un faible laps de temps.

- L'évaluation de la toxicité à moyen et long terme, notamment du pouvoir carcinogène.
- L'évaluation de la toxicité pour la descendance avec étude des effets sur la fécondité, sur le produit de la conception à tous les stades de la gestation (action embryo-létale, tératogène) et après sa naissance.

VI.2. Toxicologie analytique

Elle a pour objet l'étude des différentes méthodes analytiques (chromatographie en phase gazeuse, chromatographie en phase liquide haute performance, spectrophotométrie d'absorption atomique ...) mises en œuvre pour rechercher les toxiques dans les prélèvements biologiques afin de confirmer une suspicion d'intoxication.

VI.3. Toxicologie clinique

C'est la partie de la toxicologie qui concerne l'étude clinique des intoxications. Elle s'intéresse aux causes et circonstances, aux doses toxiques, au mécanisme d'action toxique, aux symptômes et aux lésions observées, au diagnostic clinique et différentiel et au traitement des intoxications.

Ainsi le domaine d'application de la toxicologie, autrefois limité à l'étude des empoisonnements volontaires ou accidentels et des intoxications de nature professionnelle, s'est étendu peu à peu, au fur et à mesure que la nature du toxique se précisait, pour une meilleure appréciation de leurs effets.

Actuellement, elle s'applique à l'étude des effets nocifs potentiels des médicaments, des cosmétiques, des produits phytosanitaires utilisés en agriculture, des additifs alimentaires pour l'homme ou les animaux et de tout produit chimique nouveau.

VII. Evaluation de la toxicité

VII.1. Introduction

L'étude de la toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et bien d'autres.

L'Homme et l'animal sont constamment exposés à la toxicité. Toute substance destinée à être mise sur marché que ce soit un médicament ou autre produit chimique doit subir des essais de trois types de toxicité pour bien évaluer sa nocivité.

VII.2. Les différentes formes de toxicité

La toxicité d'une substance est sa capacité de produire des effets nocifs à un organisme vivant selon la dose, la fréquence et la durée d'exposition, temps d'apparition des signes cliniques.

On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité (Tab.3) :

- La toxicité aiguë,
- La toxicité à court terme (subaiguë ou sub chronique)
- La toxicité à long terme (ou chronique).

Tableau 3 : Les formes de toxicité

FORME	FREQUENCE	DUREE
Aigue	Unique	< 24 Heures
Subaiguë	Répétée	1 ≤ Mois
Sub-chronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

Toxicité aiguë

C'est une exposition de courte durée et d'absorption rapide du toxique par voie cutané, pulmonaire ou buccale d'une dose unique ou multiples ne dépassant pas 24 heures en général. Les manifestations d'intoxications se développent rapidement, la mort ou la guérison survient sans retard.

Toxicité subaiguë

Elle correspond à l'administration répétée d'un produit, sur une période n'excédant pas 3 mois. Elle permet d'identifier l'organe ou le système sur lequel le toxique agit préférentiellement.

Toxicité chronique

Elle résulte d'une exposition répétée pendant une longue période de temps à des faibles concentrations d'un produit chimique. Les effets sont en fonction de la dose totale absorbée, ce qui permet de fixer des doses seuils (ou valeurs limites d'exposition).

VII.3. Evaluation de la toxicité aiguë

Elle représente la manifestation la plus spectaculaire de la nocivité d'un poison. Ce fait, conduit à considérer comme vénéneuse toute substance qui tue violemment, se traduit par la mort rapide de l'individu ou des populations contaminées. C'est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques résultant d'une administration unique d'un xénobiotique.

Cette étude comprend des :

- Etudes épidémiologiques : qui comparent plusieurs groupes d'individus.
- Etudes expérimentales in vivo : qui utilisent des animaux.
- Etudes expérimentales in vitro : effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules.
- Etudes théoriques par modélisation.
- Etudes humaines.

Les études expérimentales in vivo

But : appréciation du risque potentiel d'une substance nouvelle.

Les essais de TA (toxicité aiguë) diffèrent selon la voie d'administration de la substance à tester.

De ce fait, nous distinguons :

VII.3.1. Les essais de toxicité aiguë systémiques

Détermination de la dose minimale mortelle (DMM) :

C'est la dose minimale de substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente, la mort est appréciée par arrêt cardiaque. Cette dose permet à l'expérimentateur de choisir les doses à utiliser pour la DL50.

Détermination de la dose létale 50(DL50) ou de la concentration létale 50(CL50) :

La dose létale 50 ou DL50 est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. Cet indicateur mesure la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises. Elle s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme de poids de l'animal.

Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique.

S'il s'agit d'une substance inhalée, on parle de concentration létale 50 (CL50 ou CLt50) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré et causant la mort de 50 % des animaux. La CL50 est exprimée en $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{m}^3$.

Dispositif expérimental

Sélection de l'espèce animale :

Généralement, c'est le rat et la souris deux espèces de rongeurs qui sont sélectionnés pour déterminer la DL50 pour des raisons de coût (prix de revient acceptable, besoins nutritifs réduits) et de commodité (petite taille, courte durée de gestation). Quelque fois, une espèce autre qu'un rongeur est utilisée lorsque les schémas métaboliques chez le rat et la souris sont différents de celui de l'homme.

Voie d'administration :

La substance est administrée par deux voies, une qui est celle de l'exposition humaine et l'autre qui assure une biodisponibilité totale.

Dose et constitution des lots : Une gamme de six doses ou plus est sélectionnée pour la détermination de la DL50. Les lots sont constitués de 10 animaux identiques sur les plans espèce, souche ou origine, sexe, âge, et poids. Chaque lot d'animaux recevra une dose de la substance à tester.

Durée d'observation :

Après administration les animaux sont mis en observation pendant 14 jours. S'il y a apparition des signes de toxicité, la durée d'observation est indéterminée.

Examens à faire :

L'heure de la mort doit être notée ainsi que les symptômes, des examens macroscopiques doivent être faits sur tous les animaux morts et au moins sur quelques survivants (ceux qui présentent des signes de morbidité). L'autopsie est en mesure de fournir des informations sur l'organe cible.

Calcul de la DL50

Il existe plusieurs méthodes de calcul de la DL50, des méthodes graphiques et d'autre arithmétique, parmi celles-ci on citera :

- **Méthodes graphiques** : la méthode de Miller et Tainter, (1944) et la méthode de Litchfield et Wilcoxon, (1949).
- **Méthodes de calcul** : la Méthode de Dragstedt et Lang, (1957) et la méthode de Karber et Behrens, (1935)

Détermination de la dl 50 selon la méthode de Behrens

Groupe (n=10)	Dose (mg/kg)	Mortalité (%)
1	25	0
2	50	40
3	75	70
4	100	90
5	125	100

$$DL50 = A + \frac{(50-a) D}{b-a}$$

$$DL50 = 50 + \frac{(50-40)25}{70-40}$$

DL50=58,33 mg /Kg

A : Dose provoquant a % de mortalité ou a < 50

B : Dose provoquant b % de mortalité ou b > 50

D : Intervalle entre les doses testées

VII.3.2. Evaluation de la toxicité aigüe par voie locale

- **Test de Draize :**

Identification des produits irritants (test d'irritation) : application sur la peau d'un lapin ou après introduction dans le sac conjonctival de son œil des réactions sont recherchées : rougeur, urticaire, et formation de vésicules, nécrose, conjonctivite, production de larmes.

L'évaluation permet de classer les substances en 5 groupes selon le pouvoir irritant : (Non irritant, Fortement irritant, Faiblement irritant, Extrêmement irritant, Modérément irritant)

Les alternatives aux tests de toxicité sur animaux

- **Les études in vitro**

- Essais de Cytotoxicité in Vitro
- Les tests de culture de cellules humaines : sont plus précis que les DL50 chez les animaux.
- Capables de prévoir la toxicité chez les humains avec une précision de 90%.

- **Les avantages des cultures de cellules humaines pour prévoir la toxicité.**

- Elles sont humaines et permettent d'éviter les différences des espèces.
- Elles peuvent être prélevées à partir d'un tissu (peau, foie) susceptibles d'être affectées par une substance particulière,
- Elles permettent au chercheur d'étudier comment une substance endommage les cellules et donc de savoir pourquoi elle est toxique
- Elles permettent également d'éviter de faire souffrir et de tuer des animaux.

➤ **Les alternatives aux tests d'irritabilité**

- **Eytex :**

Ce test est destiné à mesurer l'irritation oculaire, il utilise une protéine végétale dont le gel protéinique clair devient vitreux lorsqu'il est en contact avec une substance irritante.

- **L'épiderme humain reconstitué :** Il s'agit de plusieurs couches de peau humaine cultivées en laboratoire et que l'on peut utiliser pour les tests d'irritation cutanés.

Enquête épidémiologique

L'enquête comporte la comparaison entre deux groupes d'individus (cohortes) aussi semblables que possible l'exception du facteur à étudier (exposition une substance chimique) / approches statistiques pour pouvoir établir relation de cause effet. La consultation des organismes de santé peut être bénéfique.

VII.3.3. Evaluation de la toxicité chronique

➤ **Les objectifs** de l'étude expérimentale de la toxicité chronique sont :

- Préciser la nature de la toxicité, les mécanismes d'action des substances chimiques, les organes cibles, la réversibilité, la persistance, l'apparition retardée des effets.
- Déterminer la dose sans effets observés (DSE).

➤ **Protocoles opératoires**

- Ils durent généralement de deux à trois mois (toxicité subaiguë et subchronique) jusqu'à une année (toxicité chronique).

- Ils sont effectués sur des animaux présentant des paramètres pharmacocinétiques aussi proches de ceux de l'homme (chien, rat).

- La voie d'administration est celle qui est prévue en clinique pour les médicaments ou la voie possible de pénétration dans l'organisme pour les autres substances chimiques. Plusieurs lots

d'animaux (des deux sexes) sont mis en expérimentation, y compris un lot témoin (pas moins de 10 animaux / lot).

- Trois niveaux de doses sont utilisés : une dose forte (toxique), une dose faible (effet pharmacodynamique) et une dose intermédiaire, le lot témoin ne reçoit pas la substance à tester.
- Surveillance des animaux : consommation alimentaire, poids, hématologie, biochimie, analyse des urines, ophtalmologie, ECG, comportement.
- Etude pharmacocinétique (toxicocinétique) réalisés à différents stades de l'expérience
- Examens anapathologiques à la fin de l'étude

➤ **Evaluation des données obtenues**

Si la toxicité n'est pas trop sévère, une dose sans effet (DSE) peut être établie et une dose journalière admissible (DJA) peut être extrapolée ; En appliquant le plus souvent un facteur de sécurité (facteur 100 recommandé par l'OMS) qui tient compte de la différence de sensibilité entre l'homme et l'animal et des autres facteurs de variabilité inter individuels.

Autres essais de toxicité par administration

➤ **Tests de cancérogénicité classique in vivo :**

Effectués chez le rat et la souris, long et coûteux, l'interprétation reste toujours délicate malgré la multiplicité des tests mis en évidence

➤ **Essais de mutagenèse :**

Cette étude est utilisée pour le dépistage des substances mutagènes et détecter les substances cancérogènes

➤ **Les études d'embryo-toxicité et des effets sur la reproduction :**

Les études des fonctions de reproduction avec étude de la fertilité du mâle et de la femelle permettent de calculer différents index :

- Index de fertilité (% des accouplements résultant en grossesse)
- Index de gestation (% de grossesses aboutissant à la mise bas)
- Index de viabilité (% de Nouveau nés qui survivent au moins 4 jours)
- Index de lactation (% d'animaux en vie au moment du sevrage 21 jours).

➤ **Examens de toxicité foetale**

L'étude des effets de l'embryo-toxicité sur le développement prénatal et postnatal ;
L'embryo-toxicité se traduit par :

- **L'embryo-létalité :**

La mort de l'embryon ou du foetus, elle survient lorsque le produit a pu exercer sa toxicité dans les premiers stades de la multiplication de l'oeuf (stade blastula).

- **La tératogénicité :**

Survient lorsque le produit exerce son action pendant l'organogénèse.

La tératogénicité se traduit par :

- ✓ Une anomalie : altération morphologique permanente d'un organe ou d'un tissu et qui n'affecte pas les fonctions physiologiques.
- ✓ Une malformation congénitale non héréditaire : altération morphologique permanente qui affecte une fonction physiologique.

- ✓ Une monstruosité : une altération morphologique permanente très grave qui affecte plusieurs fonctions physiologiques et peut induire la mort.

La tératogénicité peut aussi résulter d'une action mutagène.

➤ **Autres essais d'évaluation de la toxicité par administration répétée**

- Essais de tolérance locale (peau, yeux)
- Recherche du pouvoir allergisant
- Recherche du pouvoir immunostimulant ou immuno-supresseur

VIII. Les substances naturelles toxiques

Les substances toxiques sont produites par divers animaux et plantes et sont largement distribuées dans chaque règne, de l'unicellulaire au multicellulaire.

La présence de substances toxiques dans les aliments peut être due au fait que les animaux ou les plantes ont développé des moyens de synthétiser des produits chimiques pour se protéger des prédateurs, ou des insectes, des nématodes, des micro-organismes ou même des humains.

Les substances toxiques dans les aliments d'origine végétale peuvent être regroupées en deux grandes catégories :

-Composants intrinsèques qui sont des constituants inhérents aux plantes et

-Composants extrinsèques qui sont des produits chimiques d'origine naturelle ou industrielle, atteignant l'aliment soit par addition directe (additifs alimentaires), soit par contamination (par exemple polluants, mycotoxines, emballages de migrants) ou indirectement en conséquence des pratiques agricoles (par exemple résidus de pesticides).

Les composants intrinsèques englobent une large gamme de produits chimiques ayant divers impacts potentiels sur la santé :

-Macro (protéines, lipides, sucres) et micro (par exemple vitamines) nutriments qui déterminent la valeur nutritive de l'aliment végétal.

-Anti-nutriments, qui peuvent réduire la valeur nutritive de la nourriture végétale (par exemple protéase inhibiteurs bloquant la digestion des protéines, phytate inhibant l'absorption des minéraux tels que le fer).

-Toxiques inhérents aux plantes, qui sont des métabolites secondaires non nutritifs des plantes identifiés en raison de leur potentiel à produire une toxicité chez l'homme. Glycoalcaloïdes dans les pommes de terre et les glucosides cyanogéniques sont des toxiques inhérents bien connus (Tab 4).

Tableau 4 : plantes-toxines-mécanismes d'action et symptomatologie

Toxique intrinsèque	Plante alimentaire	Effets toxiques signalés chez l'homme	Mécanisme d'action
α -Solanine	Patate	-Effets gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, douleur abdominale -Effets neurologiques (à dose plus élevée) : somnolence, apathie, confusion, vision troubles, mort	Inhibition de la Cholinestérase, Perturbation de la membrane cellulaire
Acide Glycyrrhizique	Réglisse	Hypokaliémie, rétention du sodium arythmie cardiaque, hypertension	Suppression du système (Rénine-Angiotensine Aldostérone) par inhibition de la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase dans le foie et le rein
Linamrine	Manioc	Effets médiés par le cyanure d'hydrogène -Dose élevée, toxicité aiguë : -Nausées, vomissements, vertiges, maux de tête, hyperpnée, dyspnée, convulsions, décès -Dose modérée : Effet neurologique (Konzo)	Cyanure se liant à la cytochrome oxydase, résultant en une réduction de l'utilisation de l'oxygène et une anoxie
Genisteine	Soja	Divers effets hormonaux qui peuvent avoir soit un effet défavorable ou un effet bénéfique	- Interaction avec le récepteur bêta de l'œstrogène - diverses interférences avec la thyroïde et le système hormonal

VIII. 1. Substances toxiques animales

Le monde animal compte environ 1200 espèces venimeuses. Habituellement, les animaux venimeux ne sont pas utilisés par l'homme comme source de nourriture, mais lorsqu'ils le sont, des précautions doivent être prises pour éviter les glandes toxiques contenant des substances toxiques. Les animaux toxiques sont ceux dont les tissus contiennent des matières toxiques. Ces animaux n'ont pas un mécanisme ou une structure pour l'administration du poison.

L'empoisonnement a lieu par ingestion du matériel animal, en particulier le tissu contenant le poison. La toxine peut être un sous-produit ou un produit du métabolisme ou un produit chimique qui passe le long de la chaîne alimentaire. Des exemples de ce dernier comprennent le poisson barracuda, le vivaneau et autres mérours, qui peuvent constituer une menace pour la santé humaine parce qu'ils se sont nourris de petits poissons toxiques et d'organismes marins tels que les dinoflagellés. Les gros poissons mangent les petits poissons qui ont consommé le toxique et ceux qui mangent les gros poissons tombent malades à leur tour (Tab.9).

VIII.1.1. Toxiques de poissons

Pour les animaux, en général, les poisons de fruits de mer doivent être distingués des venins marins. De nombreux poisons de fruits de mer ne sont pas limités à une seule espèce et sont susceptibles d'être affectés par l'environnement. Certains poisons de poisson (ichtyotoxines) sont spécifiques à une espèce ou genre unique.

VIII.2. Les toxiques des substances végétales

Environ 700 espèces de quelque 30 000 espèces végétales sont considérées comme toxique. On trouve des espèces toxiques dans tout le règne végétal, dans les algues, les fougères, les gymnospermes et les angiospermes. Certains sont des toxines endogènes de faible poids moléculaire et d'autres sont des produits de métabolisme.

Le métabolisme primaire engage des processus impliqués dans le métabolisme énergétique, telles que la photosynthèse, la croissance et la reproduction. Les macro et micronutriments sont les produits du métabolisme primaire des plantes.

Le métabolisme secondaire est spécifique à l'espèce et comprend des composés tels que les pigments végétaux, les arômes ou ceux qui servent de composés protecteurs. Certains des produits métaboliques secondaires sont appelés inhibiteurs de croissance, neurotoxines, mutagènes, cancérigènes et tératogènes.

Le large éventail de produits chimiques toxiques produits par les plantes (phytotoxines), comprennent les composés soufrés, les lipides, les phénols, les alcaloïdes, les glycosides et de nombreux autres types de produits chimiques. Beaucoup de drogues courantes comme la cocaïne, la caféine, la nicotine, la morphine et les cannabinoïdes sont des toxines végétales.

De nombreux produits chimiques qui se sont révélés toxiques sont des constituants des plantes qui font partie de l'alimentation humaine. Par exemple, le safrole cancérigène et les composés apparentés se trouvent dans le poivre noir. La solanine et la chaconine, qui sont des inhibiteurs de la cholinestérase et des tératogènes possibles, se trouvent dans les pommes de terre, et les quinines et les phénols sont répandus dans les aliments. L'empoisonnement du bétail par les plantes reste un problème vétérinaire important dans certaines régions.

VIII.2.1. Substances toxiques goitrogènes

Le goitre humain, lié à la carence en iode, est un problème de santé important dans certaines parties du monde. Dans certaines régions, la consommation de crucifères peut être un facteur contribuant au goitre endémique humain. Un goitre est produit lorsque les graines de diverses espèces de Brassica sont nourries dans le cadre de l'alimentation des animaux. Il est probable que la consommation inhabituelle de quantités d'espèce de Brassica, comme le chou, le brocoli, le navet, le rutabaga et les feuilles de moutarde peuvent provoquer une hypertrophie thyroïdienne, mais pas si la consommation fait partie intégrante d'une alimentation par ailleurs adéquate.

VIII.2.2. Substances toxiques cyanogéniques /glycosides

Ces composés sont des conjugués monosaccharides ou disaccharides de cyanohydrines ou des précurseurs d'acide cyanhydrique. Ces composés sont des herbicides naturels. Quand le tissu végétal est perturbé (macéré), l'acide cyanhydrique (HCN) est libéré. L'Amygdaline est un glycoside cyanogénique obtenu à partir d'amandes amères, de noyaux de cerises, d'abricots, et les graines de pêche. Autres glycosides cyanogéniques comprennent la primasine, à partir d'amandes amères et d'autres grains de fruits ; la dhurrine, du sorgho et herbes connexes ; et la linamarine, à partir de légumineuses, de graines de lin et de manioc.

VIII.2.3. Les substances toxiques phénoliques

Plus de 800 substances phénoliques sont connues dans les plantes. Ces composés contribuent au goût amer, à la saveur et à la couleur des aliments. Le tableau 5, répertorie certaines classes de substances phénoliques. La plupart des substances phénoliques sont dépourvues de toxicité aiguë. Les méthodes sont disponibles pour les détoxifier.

Tableau 5 : Substances phénoliques

Substances phénoliques	Sous-groupes
Flavonoïdes, aurone	Flavanone, flavone, anthocyanidine, isoflavanone, chalcone,
Tanins	Hydrolysable et condensé
Autres	Coumarine, safrole, myristine

Les tanins ont évolué pour devenir des aliments moins désirables pour les herbivores, et ils peuvent protéger la plante contre les attaques microbiennes et fongiques. Il existe deux sous-groupes de tanins : les composés condensés et hydrolysables. Les tanins hydrolysables comprennent les esters d'acide gallique, digique et ellagique de glucose ou d'acide quinique.

Des tanins comme l'acide gallique peuvent lier les métaux. Les tanins se trouvent dans les fruits exotiques comme les mangues, les dattes, les kakis et dans le thé, le café, les raisins, le vin et cacao. Le thé noir contient des tanins oxydés. Les tanins peuvent provoquer des lésions hépatiques (nécrose et stéatose hépatique).

VIII.3. Les additifs alimentaires

VIII.3.1. Classes des additifs alimentaires

Les additifs sont employés depuis le moment où l'homme a appris à cuisiner la viande et à utiliser le sel afin de préserver la viande ; ce moment peut être considéré comme le commencement de l'utilisation des additifs.

Aujourd'hui, près de 60% des additifs alimentaires consistent en des colorants, des agents d'aromatisation et autres, augmentant l'attrait des denrées aux consommateurs. Les besoins d'amélioration des aliments et de leur préservation ont aussi augmenté l'utilisation des additifs. La croissance de la population mondiale et l'accroissement de la demande des aliments rendent l'utilisation des substances qui préservent la qualité des aliments et diminuent leur perte, d'une importance capitale.

Les additifs alimentaires sont des substances ajoutées intentionnellement aux aliments pour exercer certaines fonctions technologiques spécifiques, par exemple pour colorer, sucrer ou contribuer à la conservation des aliments.

Les principales sont :

- **Couleur** : les colorants permettent de renforcer la couleur d'origine de l'aliment ou d'en conférer une autre.
- **Conservation** : les conservateurs prolongent la durée de conservation des aliments en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes et les anti-oxygènes prolongent la durée de conservation des aliments en les protégeant des altérations provoquées par l'oxydation.
- **Goût** : les édulcorants qui confèrent une saveur sucrée, les acidifiants, les correcteurs d'acidité modifiant ou limitant l'acidité ou alcalinité et les exhausteurs de goûts servant à masquer le goût originel en rehaussant une saveur en particulier.
- **Texture et autres catégories**

Plusieurs techniques sont à la disposition des industriels pour mettre au point des additifs :

- Origine naturelle (extraction de végétaux au moyen de solvants)
- Reconstitution de substance naturelle par synthèse
- Modification de produits naturels
- Additifs de synthèse

La plupart des additifs ne peuvent être utilisés que dans certaines denrées alimentaires et en quantité limitée.

VIII.3.2. Impact sur la sante et aspect toxique des additifs alimentaires

Parmi tous les aliments, rares sont ceux qui ne contiennent pas de colorants (naturels ou synthétiques). Or, l'absorption de ceux-ci n'est pas toujours sans conséquences pour notre santé. En effet, certains sont responsables d'intolérances. D'autres sont mutagènes et gènotoxiques.

Les additifs sont en grande partie des haptènes, c'est à dire de petites molécules qui deviennent immunogènes après couplage à une protéine porteuse.

VIII.4. Les mycotoxines

Les mycotoxines sont des produits du métabolisme secondaire des moisissures. Des moisissures toxigènes peuvent se développer sous tous les climats, sur tous les supports solides ou liquides, dès l'instant qu'il y a des éléments nutritifs, de l'humidité (activité en eau A_w supérieure à 0,6), d'où la grande variété des substrats alimentaires contaminés.

Ces denrées contaminées par les mycotoxines peuvent être classées en deux grands groupes :

- Les aliments et produits d'origine végétale ;
- Par transfert spécifique à certaines mycotoxines, ceux d'origine animale, lorsque des métabolites élaborés par les animaux, ayant consommé des aliments contaminés, sont retrouvés dans certaines de leurs productions, telles le lait ou les abats.

La toxicité de ces contaminants naturels peut être aiguë ou chronique vis-à-vis des organismes consommant des denrées alimentaires contaminées. Certaines mycotoxines ont une toxicité aiguë très marquée (exposition unique à une forte dose), être exposées à des doses toxiques en une seule ingestion d'aliments contaminés, provoquant ainsi une « mycotoxicose » aiguë. Les effets chroniques (exposition répétée à très faibles doses) sont les plus redoutés pour certaines de ces toxines en raison de leur pouvoir cancérigène et des habitudes alimentaires. Leur capacité à se lier aux protéines plasmatiques et leur lipophilie en font des toxiques capables de persister dans l'organisme en cas d'expositions répétées et rapprochées.

L'entrée des mycotoxines dans l'alimentation humaine s'effectue soit directement par la consommation de denrées végétales contaminées (arachides, pistaches, amandes...), soit indirectement par des produits dérivés à partir desquels sont élaborés les produits finis, par exemple la farine de céréales. Les mycotoxines peuvent également se transmettre dans la chaîne alimentaire de l'homme par l'ingestion de denrées d'origine animale (laits, produits laitiers, abats, charcuterie...), si l'animal a été nourri des végétaux eux-mêmes contaminés, c'est le cas de l'aflatoxine B1 et de l'ochratoxine A.

VIII.5. Les Métaux

VIII.5.1. Contamination des aliments par les éléments toxiques métalliques (Tab 6)

Les métaux lourds sont des éléments normaux trouvés dans l'environnement, et des quantités traces de ces éléments se trouvent toujours dans les aliments ; cependant, les aliments provenant de zones contaminées peuvent contenir des quantités plus élevées.

Les éléments toxiques pénètrent principalement les aliments par contact avec l'environnement. Selon la voie d'exposition, chaque type d'aliment peut être contaminé par différents éléments toxiques, par exemple :

- Les niveaux élevés d'arsenic trouvés dans les eaux souterraines de certaines régions du monde.
- Les plantes, y compris les légumes, le riz et d'autres céréales cultivées et irriguées par ces eaux
- Les organismes marins, en particulier les fruits de mer et les poissons des zones côtières associés aux rejets industriels, elles contiennent généralement des quantités élevées d'éléments toxiques, notamment du mercure, de l'arsenic, du cadmium et du plomb

La nourriture est considérée comme l'une des principales voies d'exposition aux éléments toxiques pour l'homme. Le plomb, le cadmium, le mercure et l'arsenic sont parmi les plus métaux lourds à risque lorsque des aliments contaminés sont consommés.

De tous les métaux lourds, le cadmium et le plomb ont plus d'effets secondaires importants sur la santé humaine, car ils sont facilement accessibles par la transmission de la chaîne alimentaire, cependant ils ne sont pas essentiels pour la fonction biologique.

Par rapport aux adultes, les enfants sont plus sensibles à l'accumulation de ces métaux dans les tissus corporels. En conséquence, l'accumulation de ces métaux entraîne de graves complications, y compris le retard mental chez les enfants, les effets néfastes sur les fonctions des reins et systèmes cardiovasculaire et auditif.

Le cadmium, le mercure et le plomb sont, à des degrés divers, des toxiques cumulatifs dont les effets, le plus souvent insidieux, sont observés après un temps de latence de plusieurs mois pour le plomb et le mercure ou de plusieurs années pour le cadmium. L'étude des différents facteurs

d'exposition montre que l'apport d'origine alimentaire représente plus de 90 % de l'apport total en métaux lourds pour la population générale.

D'autres métaux tels le chrome (VI), le nickel, l'aluminium et même le cuivre, qui est un élément indispensable, deviennent aujourd'hui des sujets de préoccupation en toxicologie alimentaire bien qu'on ne dispose que de données limitées concernant les effets à long terme résultant de l'ingestion de faibles doses de ces éléments. Plusieurs métaux lourds et métalloïdes dangereux (par exemple, As, Pb, Cd et Hg) sont classés comme non essentiels pour le métabolisme et autres fonctions biologiques.

Certains métaux lourds, tels que Cu, Fe et Zn (et même Cr (III)), sont des composants essentiels des processus métaboliques, y compris les cytochromes et les enzymes, inextricablement liés au fonctionnement métabolique du biote.

Le nickel fait partie intégrante de certaines enzymes, bien qu'il puisse entraîner des risques pour la santé humaine à des niveaux excessifs. Les métaux peuvent s'accumuler dans les tissus susceptibles de se transférer vers le niveau trophique supérieur.

Les métaux peuvent être classés en :

a. Métaux alcalins : Lithium (Li), Sodium(Na), Rubidium(Rb) Caesium(Cs), Potassium (K)

b. Métaux alcalino-terreux : Béryllium(Be), Magnésium(Mg), Calcium(Ca), Strontium(Sr) Baryum(Ba), Radium(Ra)

c. Métalloïdes : Bore (B), Silicium (Si), Germanium (Ge), Arsenic (As), antimoine (Sb), Tellurium (Te), Polonium (Po)

d. Métaux lourds : Platine (Pt), Argent (Ag), Or (Au), Cuivre (Cu), Nickel (Ni), Chrome (Cr), Fer (Fe), Plomb (Pb), Mercure (Hg), Cadmium(Cd)

VIII.5.2. Toxicologie des métaux lourds

L'intoxication par les métaux lourds dans le domaine alimentaire peut avoir lieu de deux façons:

- Soit à partir des contenants alimentaires, fabriqués à base de métaux et leurs alliages,
- Soit à partir de contaminants environnementaux qui souillent les denrées alimentaires passivement par dépositions sur leurs surfaces et/ ou séquestrations par des mécanismes physico-chimiques ou bien activement par assimilation métabolique.

Tableau 6 : Métaux lourds et impacts sanitaires

Métal toxique	Toxicité	Effet pré natal	Effet post natal	Organes affectés
Arsenic	Aigue	-Neurotoxique pour le développement du cerveau- Changements de comportement	Faiblesse, somnolence et confusion, douleurs musculaires, rougeur de la peau, changements anormaux des battements cardiaques et sensation de piqûre dans les mains et les jambes	Poumons, foie, vessie et la peau
	Chronique	Augmentation de la perte fœtale, effets néfastes sur l'embryon, mutagenèse et réduction du poids à la naissance	Affecte la phosphorylation oxydative et la synthèse ATP, la production réduite d'érythrocytes et de leucocytes, les manifestations cutanées la pigmentation et la kératose, les troubles neurologiques et maladies cardiovasculaires	
Cadmium	Aigue		Œdème pulmonaire et destruction des membranes muqueuses, irritation de l'estomac, vomissements, diarrhée et fatigue	Rein
	Chronique	Embryotoxique et tératogène, Embryon de taille et poids réduits	Perturbations à Ca^{+2} , Dysfonctionnement du métabolisme rénal, formation de calculs rénaux et hypercalciurie, mutagène, cancérigène et tératogène	
Plomb	Aigue	Risque de naissance prématurée et bébés à faible poids à la naissance	Affectent le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal, la perte d'appétit, les maladies rénales, les os fragiles, la dysfonction rénale et douleur abdominale	Système neuromusculaire
	Chronique	Réduit la capacité cognitive des enfants et défaut à la naissance	Retard mental, autisme, malformations congénitales, allergies, psychose, dyslexie (trouble spécifique de l'apprentissage) perte de poids, hyperactivité, paralysie, faiblesse musculaire, lésions cérébrales et rénales et réduction du QI	
Chrome	Aigue	Effets néfastes sur le développement du fœtus	Ulcères, perte de cheveux, inhibition de l'érythrocyte glutathion réductase et réduction de la conversion de la méthémoglobine en hémoglobine	Tube digestif
	Chronique	Embryotoxique et foetotoxique faible poids à la naissance et naissance prématurée, et malformations	Aberrations et mutations chromosomiques altérations de la réplication et de la transcription de l'ADN	

VIII.6. Les pesticides

Les pesticides sont des substances chimiques, naturelles, ou de synthèses, utilisées en agriculture comme moyen de lutte contre les différentes sortes de nuisibles. Ils sont classés généralement selon la nature des nuisibles ciblés :

- Insecticides
- Herbicides,
- Fongicides,

- Nématocides (pour éliminer les nématodes),
- Molluscides et Hélicides (utilisés contre les limaces et les escargots),
- Rodenticides (raticides, muricides et taupicides),
- Corvicides et les corvifuges (utilisés contre les oiseaux ravageurs),
- Répulsifs (utilisés pour éloigner des mammifères)

VIII.6.1. Risques sur la santé humaine

Les pesticides ont des risques sur la santé humaine par l'accumulation de ces derniers dans la chaîne alimentaire, et donc ils vont être consommés par l'être humain, d'une autre part ils ont un impact sur la pollution des eaux, le sol, la vie de la faune et la flore et aussi la santé des agriculteurs (Fig 23).

Malgré tous ces risques ; on ne peut pas dépasser les avantages des pesticides, et parmi lesquels on peut citer :

- Protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leurs actions.
- Exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives (par exemple, les régulateurs de croissance).
- Assurer la conservation des produits végétaux, sauf si ces substances ou produits font l'objet de dispositions particulières concernant les agents conservateurs ;

- Détruire les végétaux indésirables ou détruire des parties de végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux.
- L'utilisation des pesticides peut aussi jouer un rôle en matière de la santé publique, soit vis-à-vis certains insectes comme les moustiques qui représentent des vecteurs de maladies graves tel que la malaria, soit vis-à-vis certains végétaux comme l'ambrosie ; c'est une plante invasive possédant un pollen très allergisant qui provoque chez les personnes sensibles des pathologies notamment respiratoire (rhinite, trachéite) ou cutané (urticaire)

-

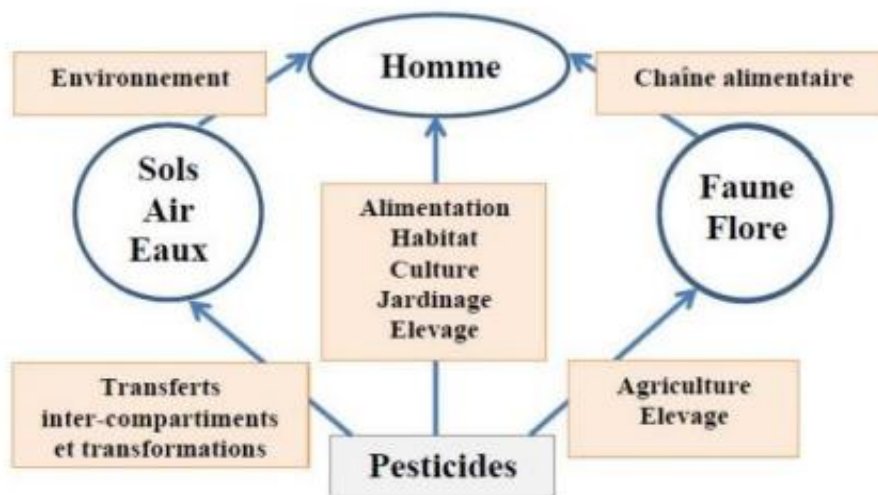


Figure 23 : Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides

Les pesticides sont considérés comme des produits chimiques toxiques, et malheureusement avec l'augmentation de l'utilisation de ces derniers afin d'élever le niveau de production, les êtres humains sont exposés de plus en plus aux maladies.

La toxicité des pesticides dépend de la dose, le temps d'exposition aux pesticides, le degré d'absorption, la nature des effets de la matière active et de ses métabolites.

VIII.7. Alcools, cétones, peroxydes, nitrates, nitrites, nitrosamines

VIII.7.1. Nitrates, nitrites, nitrosamines

Ces composés azotés sont naturellement présents dans les végétaux où ils sont indispensables pour leur croissance. On les retrouve ainsi dans toutes les plantes, en particulier dans les légumes. L'autre source alimentaire est représentée par l'eau de boisson (10 à 15%) provenant des nappes phréatiques. Les légumes fournissent environ 80% des apports en nitrates. Une petite partie (5 à 10%) provient des charcuteries. Les nitrates et les nitrites sont couramment utilisés, conjointement avec le sel, en tant qu'additifs alimentaires pour la conservation et la transformation de la viande. Ils sont utilisés comme inhibiteur de la croissance de *Clostridium botulinum*, qui peut produire la puissante toxine botulique, et sont donc indispensables pour la sécurité de ces aliments au sens strict, ce ne sont donc pas dans ce cas des contaminants alimentaires mais des additifs autorisés. Après leur ingestion, les nitrates peuvent subir l'action d'une nitrate réductase bactérienne de la flore buccale et/ou parvenir dans l'estomac où ils subiront l'action de cette enzyme (les transformant en nitrites).

La toxicité des nitrites provient de leur réduction *in vivo* en monoxyde d'azote (NO) qui peut se fixer au niveau de l'hémoglobine et former la méthémoglobine, bloquant la fixation de l'oxygène de l'air et son transport vers les tissus. Les nitrites peuvent engendrer aussi, *in vivo*, par réaction avec des amines secondaires, des nitrosamines dont certaines sont connues pour leur pouvoir cancérigène.

VIII.7.2. Alcools et solvants

Les alcools constituent une classe de composés organiques formés à partir des hydrocarbures en substituant un ou plusieurs atomes d'hydrogène par nombre égal de groupements hydroxydes ; ou à partir de fermentation. Le terme s'étend aussi à un certain nombre de produits de substitution à réaction neutre et porteurs d'une ou de plusieurs fonctions alcool.

Les alcools sont utilisés comme intermédiaires ou comme solvants dans diverses industries : textile, matières colorantes et chimie en général, détergents, parfums, agroalimentaire, produits cosmétiques, peintures et vernis. Certains alcools sont également employés pour dénaturer

l'alcool éthylique dans les produits de nettoyage, les huiles siccatives et les encres, ainsi que comme antigels et comme agents moussants dans la flottation des minerais.

VIII.7.3. Peroxydes organiques et minéraux

La structure chimique des peroxydes est caractérisée par la présence de deux molécules d'oxygène reliées entre elles par une liaison covalente simple (composés peroxy). Cette structure présente une instabilité propre. Les peroxydes se décomposent facilement en radicaux libres extrêmement réactifs. L'ion peroxyde chargé négativement sert d'amorceur dans de nombreuses réactions chimiques. Cette réactivité est la clé de l'utilité de certains peroxydes dans l'industrie mais, aussi, des risques qui leur sont liés.

Les peroxydes organiques sont très largement employés dans l'industrie chimique ainsi que dans celle des matières plastiques et celle du caoutchouc. Ils interviennent comme amorceurs dans la polymérisation radicalaire de monomères en polymères thermoplastiques, comme agents durcisseurs pour les résines polyesters thermodurcissables et comme agents de réticulation pour les élastomères et le polyéthylène. Les peroxydes organiques servent de source de radicaux libres dans de nombreuses synthèses organiques

Les principaux risques sont l'incendie et l'explosion. Le principal effet toxique de la plupart des peroxydes consiste en une irritation de la peau, des muqueuses et des yeux. Un contact cutané prolongé ou intense, ou des projections dans les yeux peuvent provoquer des lésions graves. Les vapeurs de certains peroxydes organiques sont irritantes et peuvent également causer des céphalées, une intoxication analogue à l'éthylisme et un œdème pulmonaire après inhalation d'une forte concentration.

La cancérogénicité des peroxydes a fait l'objet d'études, mais les résultats obtenus à ce jour ne sont pas concluants. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le peroxyde de benzoyle, le chlorure de benzoyle et le peroxyde d'hydrogène dans le groupe 3 (inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'humain)

IX. Biomarqueurs et contamination

IX.1. Définition

Biomarqueurs

Un biomarqueur est un changement observable et/ou mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique ou comportemental qui révèle l'exposition présente ou passée d'un individu à au moins une substance chimique à caractère polluant (Lagadic 1997). Un biomarqueur représente donc une signature biologique de l'impact ou de la présence du xénobiotique dans l'organisme (Fig 24).

Les différents types de biomarqueurs sont (Fig 25) :

Biomarqueurs d'expositions

Ils indiquent que le polluant présent dans le milieu a pénétré dans l'organisme. Les biomarqueurs d'expositions sont les résultats de l'interaction du polluant avec des molécules biologiques dans les tissus et les liquides corporels.

Biomarqueurs d'effets

Ces biomarqueurs permettent de montrer que le xénobiotique est entré dans l'organisme, et qu'après distribution dans les différents organes ou tissus, il a exercé un effet toxique ou non, sur une cible critique. La réponse de l'organisme regroupe des paramètres moléculaires, biochimiques, histologiques, cellulaires, immunologiques, et physiologiques.

Biomarqueurs de susceptibilités

Ces biomarqueurs sont liés aux variations d'origine génétique de la réponse d'un organisme à la contamination par un polluant.

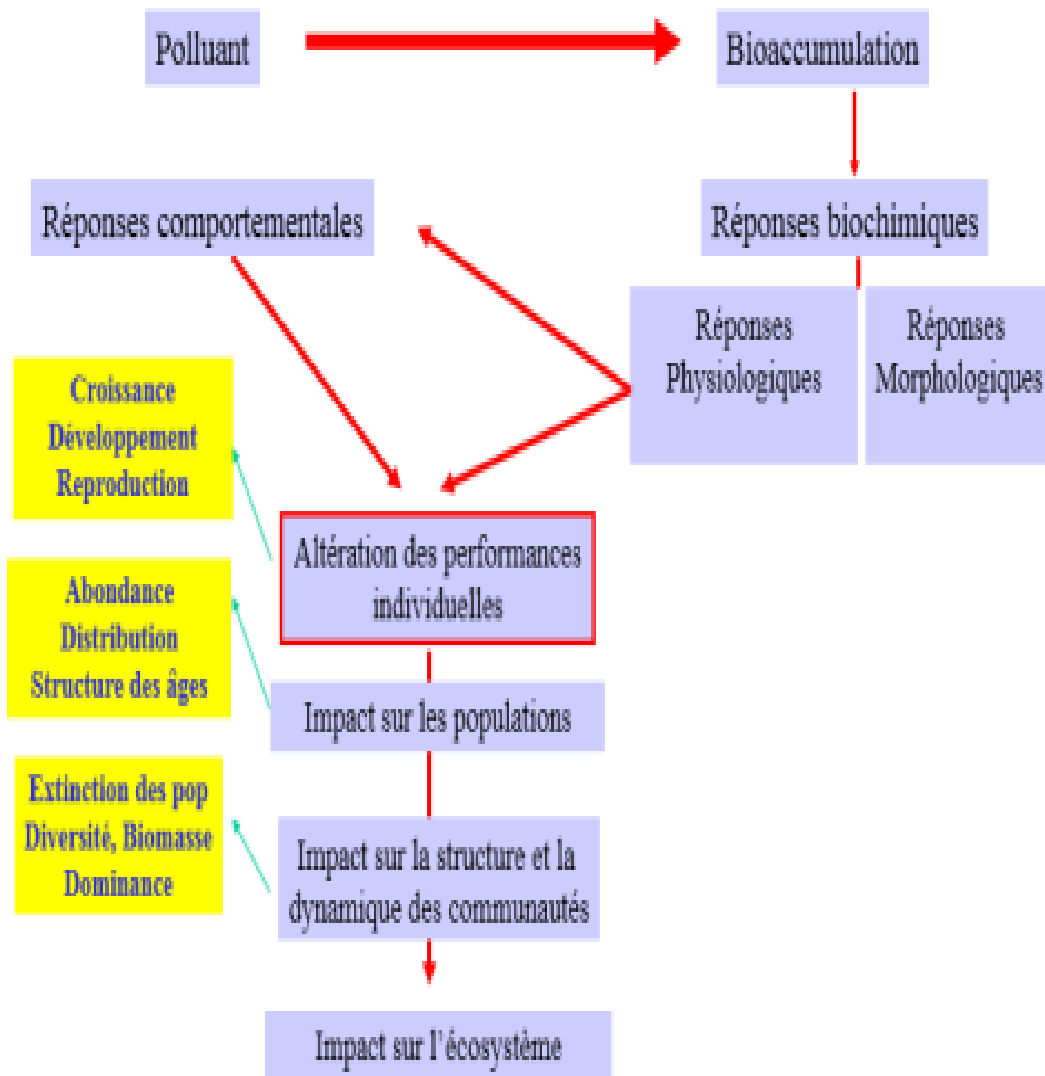


Figure 24 : Effets d'un polluant selon le niveau d'organisation biologique

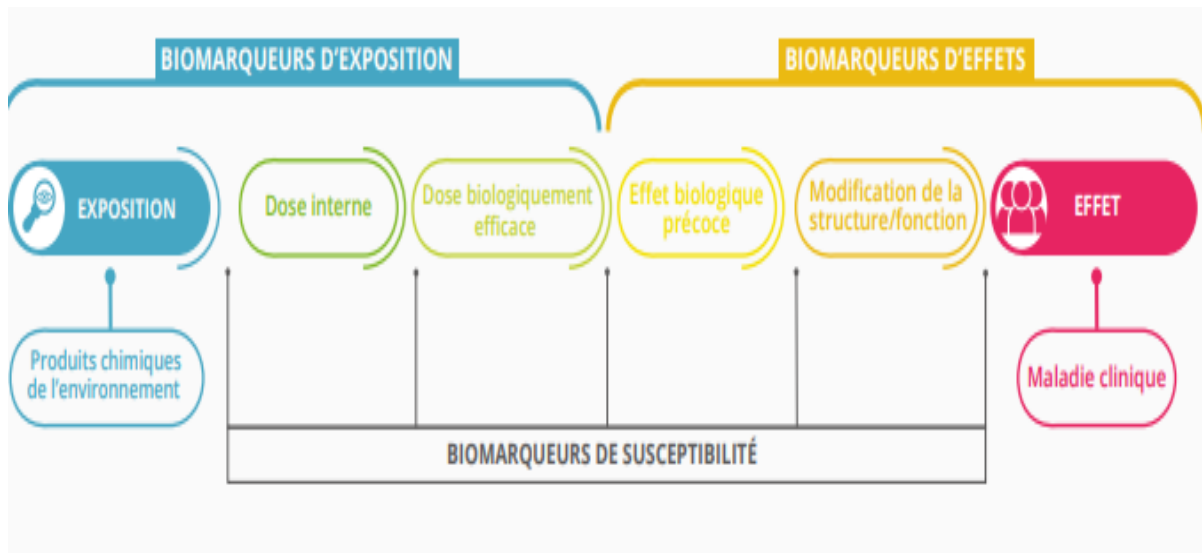


Figure 25 : Lien entre l'exposition chimique, la dose interne, les biomarqueurs (d'exposition et d'effet et l'effet conduisant à une maladie clinique.

IX.2. Caractéristiques

La réponse du biomarqueur doit être sensible, spécifique et précoce (Fig 26).

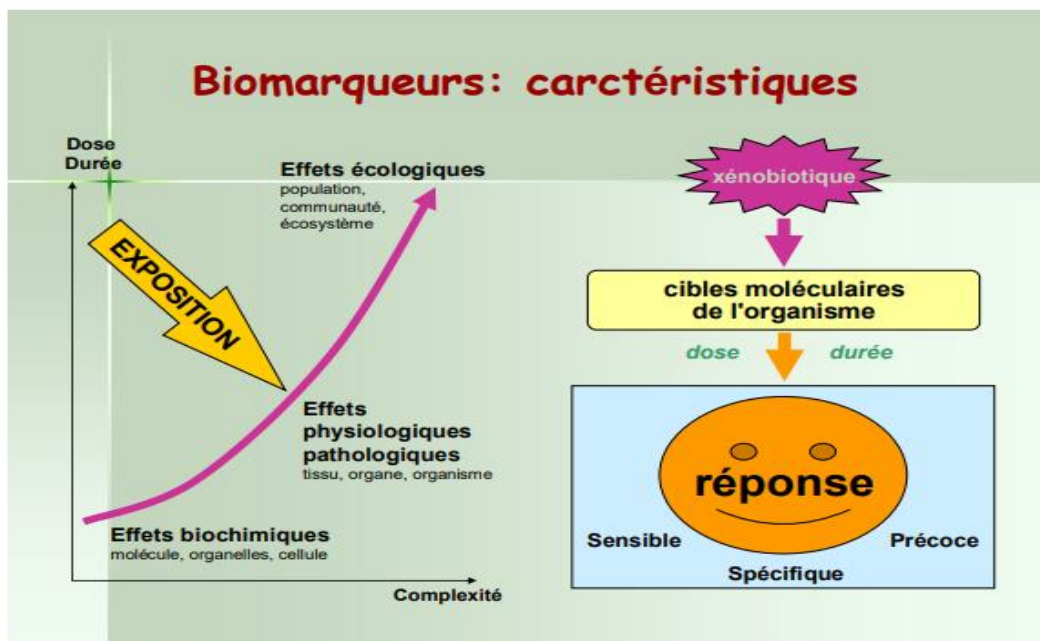


Figure 26 : Caractéristiques des biomarqueurs

IX. 3. Contaminants, biomarqueurs et effets (Fig 27)

IX.3.1. Les estérases

IX.3.1.1. Les cholinestérases biomarqueurs de neurotoxicité

Deux types d'estérase

- Estérases de Type A (hydrolysent les OPs) : Paraoxonases sérum mammalien
- Estérases de Type B (hydrolysent ou inhibées par les OPs): carboxylestérases et cholinestérases
 - Carboxylestérases : détoxification des pyréthrénoïdes et de certain OPs
 - Cholinestérases : AChE, BuChE et NTE (neuropathy target esterase)
 - Très forte sensibilité aux Carbamates et OrganoPhosphorés (0,1à 1 mg/L)
 - Largement appliqué à l'identification des effets en milieu aquatique
 - Peu de corrélation avec les données chimiques (+150 molécules différentes)

IX.3.1.2. Mutagenèse - Carcinogenèse - Tératogenèse

Ces molécules menacent directement la survie des individus et des espèces. Forte relation entre mutagène et carcinogène : Connell et al, 1999

Sur 1750 carcinogènes, 90% sont mutagènes

Sur 108 non carcinogènes, 13% sont mutagènes

Tableau 7 : Molécules carcinogènes

Molécule	Type de cancer	Source	Voie d'entrée
aflatoxines	foie	céréales	orale
amiante	poumon, plèvre	matériaux de construction	inhalation,peau,orale
nitrosamines	nez ,pharynx	poissons, cigarette	orale, inhalation
benzo(a)pyrene	peau, foie	cigarette, combustions	orale, inhalation,peau

Dommages primaires :

- Pontages inter et intra brins
- Cassures double ou simple brin
- Echanges de chromatides
- Formation de bases alkylées ou acétylées
- Adduits à l'ADN

Tératogénèse

La plupart des substances tératogènes entraînant l'apparition de malformations congénitales agissent à un certain seuil de concentration.

- Induction de mort cellulaire sélective
- Altérer la biosynthèse de métabolites
- Ralentir la croissance Malformations

↓
Malformations

Le caractère tératogène d'une substance est fortement dépendant du stade de développement de l'embryon.

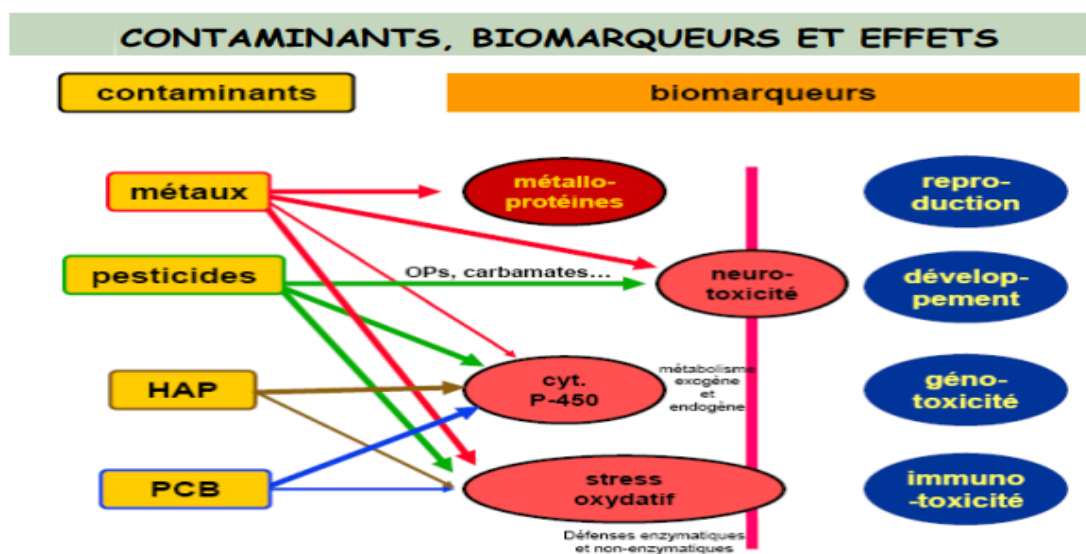


Figure 27 : Contaminants, biomarqueurs et effets

IX.4. Utilisation des biomarqueurs en milieu naturel

Avantage :

- Évaluation de l'état de santé des bioindicateurs
- Estimation des chances de reproduction
- Image dynamique des variations des quantités de polluants biodisponibles (molécules mères et produits de dégradation)
- Exposition à des composés à métabolisation rapide.
- Evaluation intégrée dans le temps et l'espace des polluants biodisponibles, en termes de présence mais aussi d'effets sur les populations animales, végétales ou microbiennes.

Inconvénients :

- Interférence avec d'autres facteurs de l'environnement :
 - Caractéristiques physico-chimiques du milieu
 - Relations interindividuelles et/ou interspécifiques
 - Particularités génétiques des espèces
 - Interactions entre polluants.
- Problème de choix de sites naturels de référence bien caractérisés (physico-chimie et biologie).
- Références relatives (sites de niveaux de contamination différents, organismes en conditions contrôlées)

IX.5. Quelques exemples d'utilisation de biomarqueurs

Les biomarqueurs étant nombreux, nous en avons choisi quelques-uns parmi les plus utilisés de nos jours.

IX.5.1. Cytochrome P450

Ce sont des enzymes de biotransformation du réticulum endoplasmique lisse. Elles catalysent l'oxydation au niveau de la phase I du métabolisme. En ce qui concerne certains polluants, les activités d'oxydation du cytochrome P450 conduisent normalement à une élimination plus facile des métabolites alors que pour d'autres toxiques les biotransformations aboutissent à des métabolites réactifs parfois plus toxiques que les molécules mères. Il intervient aussi dans le métabolisme de composés endogènes (hormones, vitamines, acide gras, acides biliaires...).

Parmi les polluants inducteurs du cytochrome P450, nous avons les PCB (polychlorobiphényles), les HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) et les dioxines.

L'induction de ce biomarqueur peut attester la capacité d'adaptation à court terme des organismes aux fluctuations chimiques du milieu car elle conduit à une métabolisation facilitant l'élimination des polluants.

IX.5.2. Métallothionéines

Ce sont des protéines soufrées capables de fixer des ions métalliques d'où le nom de métallothionéines. Les métallothionéines sont induites généralement par les métaux (cadmium, zinc, cuivre, mercure...). L'utilisation de ce biomarqueur est assez délicate, de plus elle nécessite des techniques analytiques sensibles et fiables.

Plusieurs autres méthodes équivalentes ont été utilisées notamment l'analyse quantitative des métaux dans les fractions séparées par chromatographie. Cette méthode est susceptible de renseigner sur les métaux associés. Elle permet aussi l'identification des différentes isoformes de métallothionéines

IX.5.3. Stress oxydant

L'étude du stress oxydant a conduit à celle des mécanismes de production d'oxyradicaux ainsi que d'anions superoxyde et peroxyde d'hydrogène. Le stress oxydant est susceptible d'être provoqué par des polluants, des variations environnementales ainsi que des facteurs endogènes notamment des taux élevés en acide gras polyinsaturés et teneurs élevées en oxygène.

Plusieurs travaux ont montré que des activités antioxydantes sont induites par des polluants organiques (HAP, PCB...) ou des métaux lourds.

Le stress oxydant n'est pas toujours lié à la pollution. Il peut être le résultat de facteurs physiologiques (reproduction...) ou environnementaux (climat...). Il se traduit par l'activation de systèmes antioxydants. Lorsque l'induction des enzymes antioxydantes est suffisante, elle permet l'adaptation des individus et le retour à la normale alors que leur inhibition est souvent associée à des effets de toxicité.

IX.5.4. Cholinestérases

Ce sont des enzymes qui hydrolysent les esters de la choline. Les cholinestérases sont donc des estérases. Elles ont été classées selon leur interaction avec les organophosphorés.

Les estérases sont impliquées dans les processus de détoxication et la détoxication de la cocaïne ferait intervenir en particulier la butylcholinestérase. Ces enzymes sont inhibées par les insecticides et les carbamates. L'inhibition par les organochlorés est généralement irréversible et peut entraîner la neuropathie retardée (paralysie progressive). Ce phénomène a été décrit chez les oiseaux, alors que celle causée par les carbamates est souvent réversible et elle n'est pas à l'origine de paralysie progressive.

Le biomarqueur est un outil qui permet de détecter et d'estimer rapidement la distribution de substances potentiellement toxiques dans le milieu et que la spécificité de la réponse de certains biomarqueurs à un groupe de polluants déterminés, restreint le coût des analyses de la surveillance de la qualité du milieu. De plus cette détection couvre pratiquement tous les types de pollution chimique mais elle est surtout utile dans le cas de rejets clandestins ou diffus. Cependant l'utilisation de cet outil présente certaines difficultés et plusieurs conditions.

Parmi ces dernières nous avons :

- Une parfaite connaissance et une compréhension de la variabilité naturelle,
- Une compréhension totale des mécanismes d'action et des phénomènes de biodisponibilité et de métabolisation des contaminants ainsi que des biomarqueurs eux-même,
- Une quantification de la réponse biomarqueurs simple, répétitive, fiable et précise permettant ainsi celle de l'exposition ou de l'effet des xénobiotiques ;
- Une sensibilité du biomarqueur vis à vis des polluants inducteurs.

Les biomarqueurs remplissent aisément ces conditions au niveau du laboratoire et des écosystèmes contrôlés. Les difficultés résident plutôt au niveau des populations, des communautés et des écosystèmes naturels où l'évaluation des effets et des risques, est difficile vu la complexité du milieu.

Les effets combinés de synergie et/ou d'antagonisme, entre les substances toxiques elles-même et avec les substances naturelles du milieu, sont un bel exemple ainsi que les mécanismes d'adaptation et de compensation. Cependant un plan d'échantillonnage qui prend en compte le choix des espèces utilisées (ubiquité, sédentarité, adaptation...) et les caractéristiques biologiques des individus échantillonnés (sexe, âge, taille, état physiologique...), peut contribuer à aplanir certaines difficultés.

Références bibliographiques

- Al Tabaa Y & Bardy G., 2012. Toxicologie. Vernazobre-Grego édition. 146p.
- Baud F, Garnier R.2017. Toxicologie clinique 6ème Edition. Lavoisier médecine .1654p.
- Bismuth C., 2000. Toxicologie clinique, Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 5 éd.,1092 p.
- Burcham P.C. 2014. An introduction to toxicology. Première édition. Springer London. 327p.
- Claverie I, Hedde H.2018. Pharmacologie générale toxicologie, Mécanisme fondamentaux. 3^{ème} Ed ; Edition porphyre .114p.
- Faure AV., Fontaine M., Herlin B., Jolliet P., 2007. Pharmacologie. Elsevier-Masson. 302p.
- Goirand F & Bardou M., 2011.Pharmacologie et thérapeutiques. Elsevier Masson édition. 256p.
- Gunnar F. Nordberg ; Bruce A. Fowler ; Monica Nordberg 2014. Handbook on the Toxicology of Metals. Academic Press. pp. 197.
- Jones A.L., Dargan P. I., 2008. Toxicologie d'urgence, Belgique, Elsevier,163 p.
- Landrieu V., Loison A. Monchy C .2018. Cas cliniques en pharmacologie et toxicologie 1ère Edition De Boeck Supérieur .246p. 21.
- Landry Y, Gies J, Sick E et Niederhoffer N. 2019. Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique. DUNOD, pp 6-16
- Menu E. Mehring M .2019. Toxicologie. 2ème edition. De Boeck Supérieur,158p. 22.
- OCDE. 2009. Études de toxicité chronique. In Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Vol 1, number 4, pp 1-16. OCDE, Paris. 24.
- OECD.OECD .2010. guideline for the testing of chemicals. Section 4 : health effects. Test No 417 : Toxicokinetics.
- Quemeneur E., Lamazurier E. et Ménager M.T., 2012. « La toxicologie : la multidisciplinarité au service de la sécurité sanitaire et environnementale », L'Actualité chimique, no 367-368, p. 17-23.
- Schuppan D. Dayan A.D. Charlesworth F.A 2014. The Contribution of Acute Toxicity Testing to the Evaluation of Pharmaceuticals. Springer, Berlin, Heidelberg.pp. 31.

Références du Net

- Fernández, M. 2020. Biomarqueurs d'effets : Ce que vous devez savoir
[20166_brief_n1_biomarkers_FR_v02_HL_JG.pdf](#)
- Lapointe G. 2004. Notions de toxicologie – CNESST
[DC200-348 C1-C4 \(13 aout\) \(gouv.qc.ca\)](#)

- Truhaut, R. 2023. « Toxicologie », Encyclopædia Universalis
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/toxicologie/>