

Intitulé du Master : Nutrition et sciences des aliments

Semestre : 02

Intitulé de l'UE : UEF1

Intitulé de la matière : Toxicologie approfondie

Crédits : 04

Coefficients : 02

Toxicologie

Introduction

Le terme toxicologie provient du Grec : ‘τοξικόν’ (*toxicon*) qui signifie ‘**poison**’.



«**toxicon**», désigne un **arc** et surtout les **flèches empoisonnées** dont certaines peuplades faisaient usage pour tuer efficacement leurs ennemis.

début du XVIII^e siècle et principalement au XIX^e siècle que la toxicologie était devenue réellement une **discipline scientifique**

La toxicologie est une science multidisciplinaire.

Elle est à l'interface entre plusieurs disciplines : **chimie, physiopathologie, pharmacocinétique, pharmacologie, médecine**, etc.,

Implique l'étude des effets nocifs des agents physiques et chimiques sur les organismes vivants.

La toxicologie s'intéresse d'abord à l'origine des toxiques et des intoxications, aux facteurs qui influencent leur toxicité à savoir les propriétés physicochimiques, la posologie, la ou les voies d'exposition, la variabilité de la réponse en fonction de l'espèce, de l'âge, du sexe et de l'environnement

Ensuite à leur cinétique (**toxicocinétique**) dans l'organisme : administration, distribution, métabolisme, élimination



puis aux effets néfastes engendrés sur un organisme ou un ensemble d'organismes vivants cibles ou encore sur l'environnement (**écotoxicologie**), en passant par l'étude des mécanismes moléculaires de toxicité impliqués, le diagnostic, les moyens de les combattre (traitement), les moyens de leur détection (qualitative, et quantitative), les méthodes de les prévenir, et enfin les méthodes de surveillance médicale (**Toxicovigilance**).

Généralités

Un toxique est tout agent physique ou chimique qui provoque des effets nocifs chez un organisme vivant.

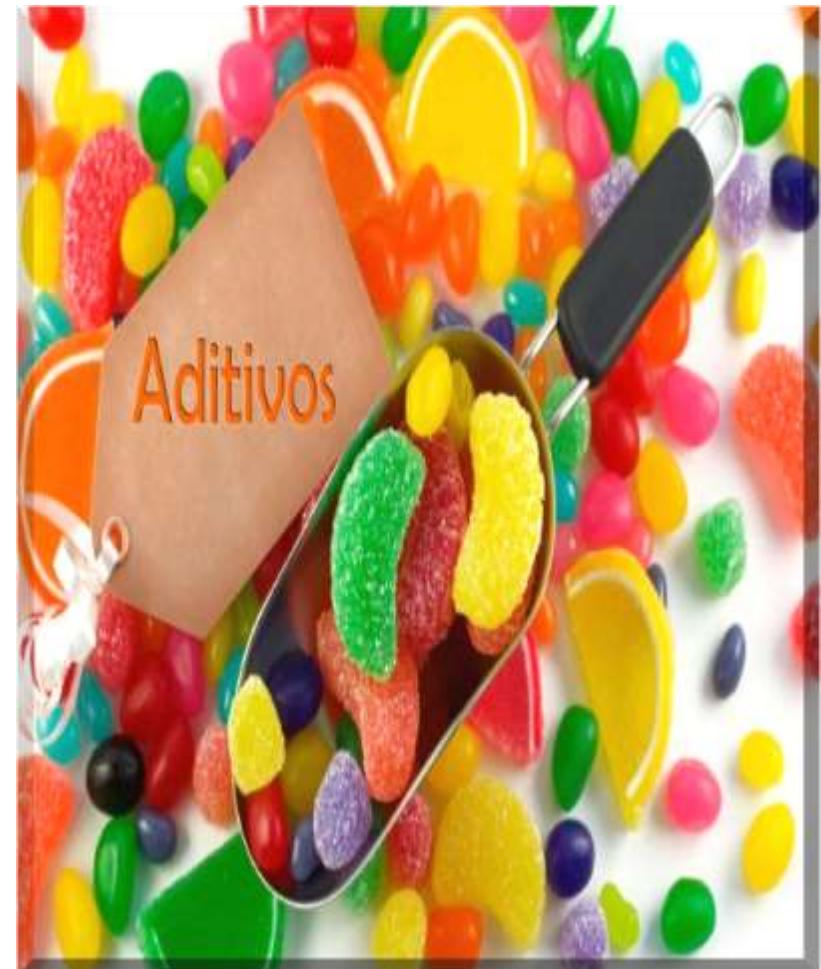


Un poison est un toxique qui agit à des doses très faibles

Un xénobiotique est toute substance chimique exogène introduite dans un organisme vivant, comme des médicaments, les composants de la fumée de cigarette, des polluants atmosphériques, des composés d'origine alimentaire

La toxicocinétique est l'étude du devenir d'un toxique dans l'organisme

Une intoxication est l'action produite par un toxique après pénétration dans l'organisme que ce soit à une dose élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses répétées pendant une durée de temps longue, et qui provoque immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable des troubles d'une ou de plusieurs fonctions de l'organisme, par exemple, la mort.



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



Formes d'intoxication

On distingue généralement quatre types d'intoxications selon la fréquence et la durée de l'exposition :

Forme d'intoxication	Fréquence d'administration	Durée d'exposition
Aiguë	Unique	< 24 heures
Subaiguë	Répétée	≤ 1 mois
Subchronique	Répétée	de 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

Intoxications aiguës

Peu de signes cliniques permettent de faire un diagnostic certain d'intoxication.

L'intoxiqué est éveillé ou au contraire plongé dans un coma plus ou moins profond.

Tous les systèmes en fonction peuvent être atteints avec toutefois une certaine prédominance pour le système nerveux, pour l'appareil digestif si le poison a été ingéré, l'appareil respiratoire s'il a été inhalé, et les téguments s'il y a eu projection sur la peau. Mais il ne s'agit pas là d'une règle, car le rein, le cœur, le muscle sont parfois touchés.

L'intoxication aigüe est liée à la toxicité aigüe d'une substance

Exemples

Acide Cyanhydrique

Ammoniaque

Chlore



Intoxication aigüe



Effet toxique instantané



De nombreux toxiques dépriment la respiration (morphine, barbituriques) et auront des répercussions pulmonaires quelle que soit la voie d'introduction.

Le plus souvent l'intoxiqué est dans le **coma**, compliqué ou non de collapsus cardio-vasculaire, de détresse respiratoire, de crises convulsives ou de troubles métaboliques graves. De toute façon, il doit être transporté d'urgence dans un centre spécialisé (centre antipoison), par un personnel qualifié, doté du matériel nécessaire.

Intoxications chroniques

Le diagnostic d'une intoxication chronique est quelquefois extrêmement difficile si un fait particulier n'attire pas l'attention.

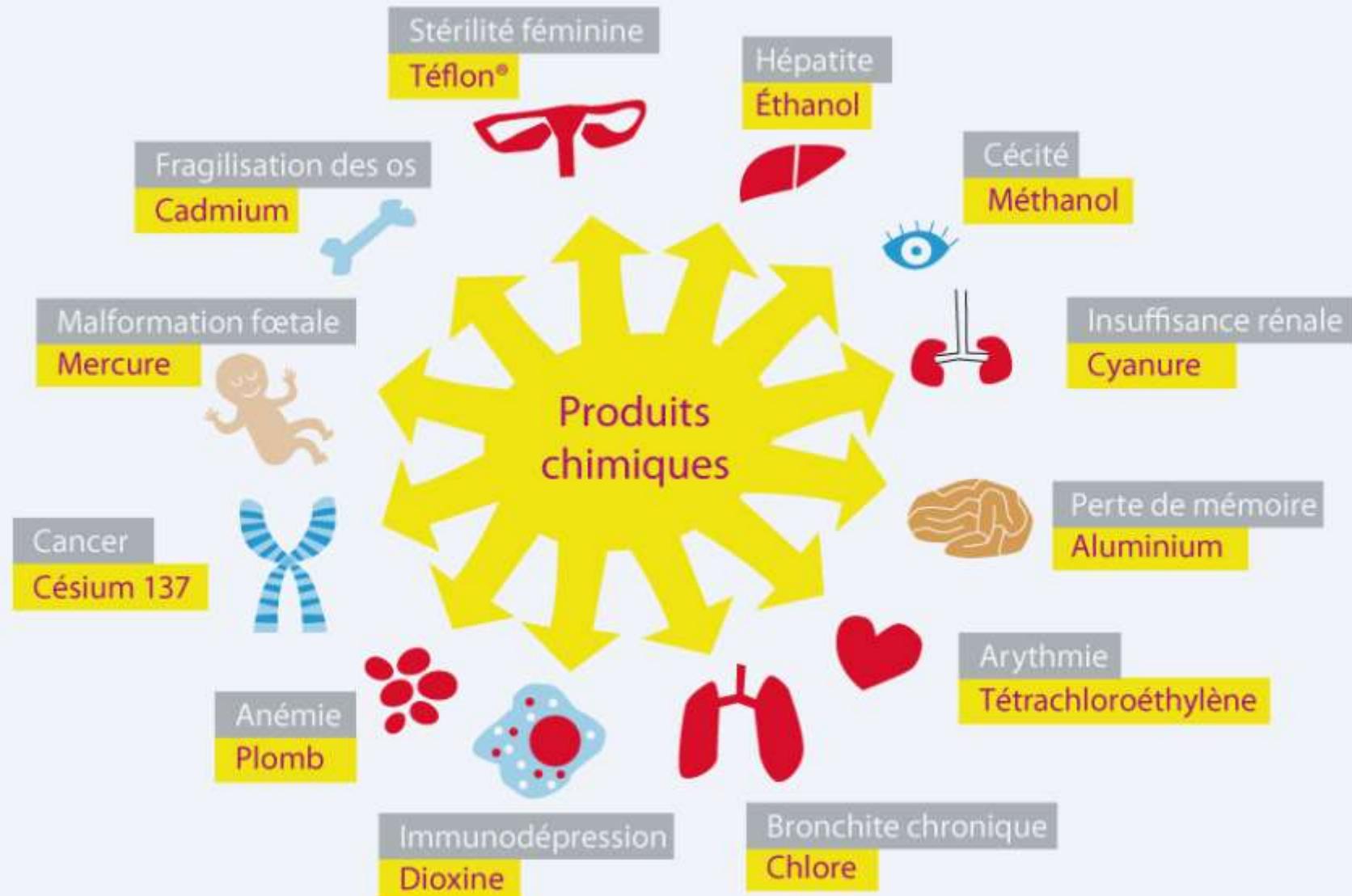
Les signes cliniques sont rarement caractéristiques, et l'intoxication se traduit par des éruptions cutanées, des pigmentations caractéristiques, des modifications hématologiques, de l'insuffisance rénale, des troubles cardio-vasculaires et digestifs qu'il n'est pas toujours possible de rapporter à un toxique.

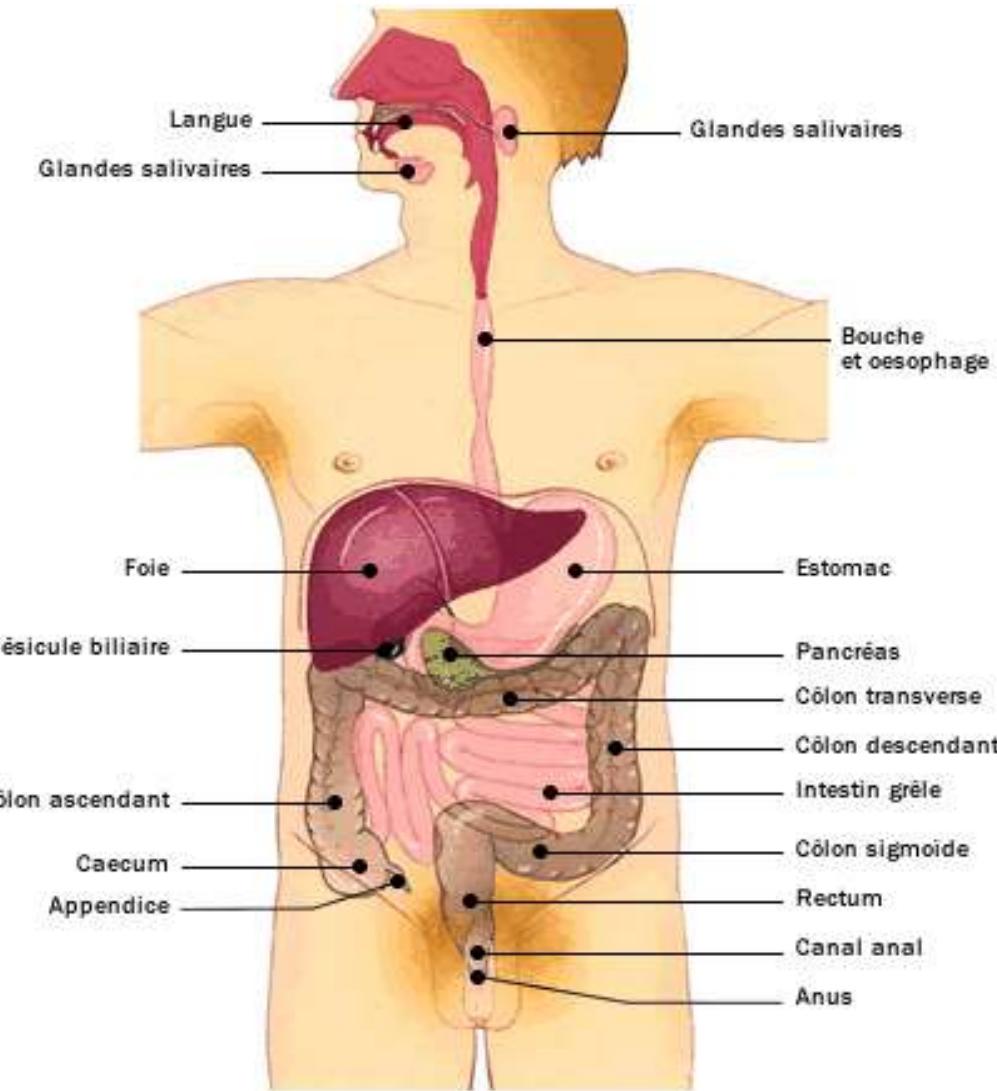
La plupart du temps, s'il n'y a pas de preuves apportées par une enquête auprès du malade et de son entourage – ou celui du mort – familial ou professionnel

Une intoxication aiguë est un état pathologique lié à l'exposition à un toxique (du grec toxikon = poison). Un toxique est un xénobiotique qui interfère avec l'organisme dans le cadre d'une relation de dose-dépendance. Le tableau clinique engendré par un toxique est un toxicadrome.

La puissance d'un toxique est mesurée par la dose létale 50 (DL 50).

Quelques pathologies dues à une intoxication chronique





Appareil digestif

LES DOMAINES D'ETUDES DE LA TOXICOLOGIE

Toxicologie médico-légale

C'est le premier domaine pour différencier les intoxications par empoisonnement : criminels, volontaires ou accidentels

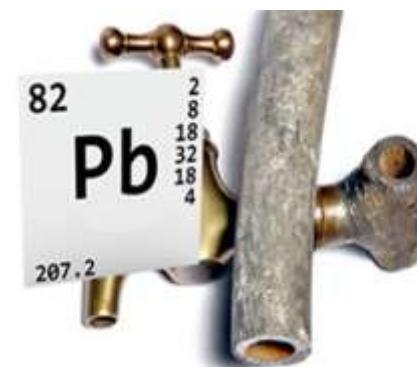
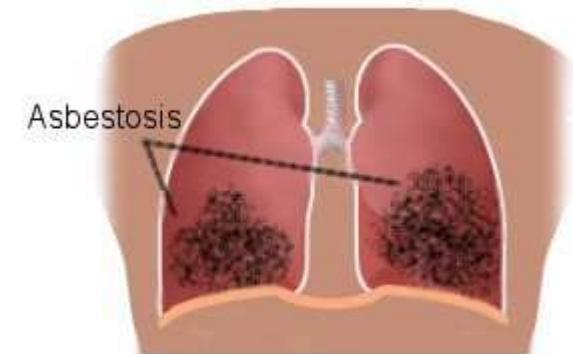


Toxicologie industrielle

Amiante : il cause une maladie professionnelle appelée l'**asbestose**. on la trouve dans les bâtiments, les chantiers navals, etc ..., le désamiantage cause de graves problèmes



Plomb : il cause la première maladie professionnelle reconnue appelée le **saturnisme**. On le retrouve dans les canalisations, les peintures, les amalgames dentaires



Toxicité alimentaire

Les aliments toxiques

Champignons, plantes, poissons (Fugu au japon)





Principaux types d'intoxication

Empoisonnement suicidaire : les substances les plus utilisées peuvent être des médicaments (psychotropes, digitaliques ... etc.), le monoxyde de carbone (CO) (gaz d'échappement de voitures), des pesticides, des produits domestiques (les caustiques tels que l'eau de javel)

Empoisonnement criminel : les substances impliquées peuvent être des métaux tels que l'arsenic, le cuivre, ou des poisons volatils tels que les cyanures d'hydrogène

Empoisonnement accidentel : induit par des erreurs (mauvais étiquetage, confusion, imprudence, inattention aux enfants). Les Exemples les plus fréquents comprennent les intoxications par les plantes, les champignons, les intoxications médicamenteuses, et les intoxications par les produits domestiques

Intoxication alimentaire : induite par le produit toxique lui-même, ou bien après que ce dernier soit rendu toxique sous certaines conditions

Intoxication professionnelle : exemples de toxiques responsables : les métaux tels que le plomb, le mercure, les solvants tels que le chloroforme

Intoxication environnementale : due à la pollution atmosphérique et hydraulique

DL-50

On administre des doses croissantes du toxique à des groupes d'animaux et on détermine, par interpolation, la dose qui correspond à une réponse létale de 50 %, appelée «dose létale 50» que l'on abrège en **DL50** . Plus la DL50 est faible, plus le produit est jugé toxique.

On retient habituellement la classification suivante

Extrêmement toxique - $DL50 < 5 \text{ mg/kg}$

Très toxique - $5 \text{ mg/kg} < DL50 < 50 \text{ mg/kg}$

Toxique - $50 \text{ mg/kg} < DL50 < 500 \text{ mg/kg}$

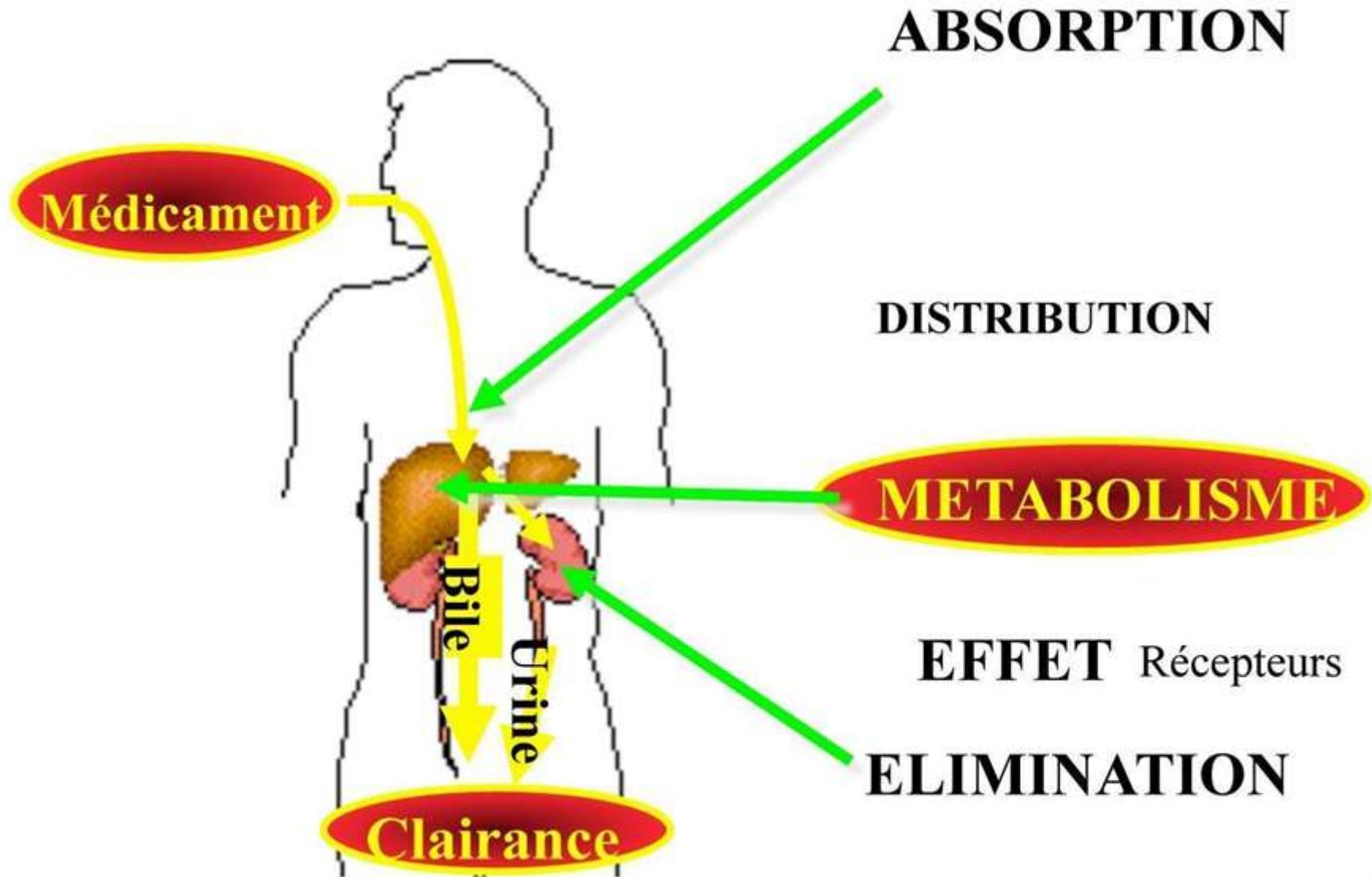
Peu toxique - $0,5 \text{ g/kg} < DL50 < 5 \text{ g/kg}$

Très peu toxique ou non toxique - $DL50 > 5 \text{ g/kg}$

Pour les composés absorbés par voie respiratoire, on peut déterminer de la même façon la «concentration létale 50» ou CL50 .

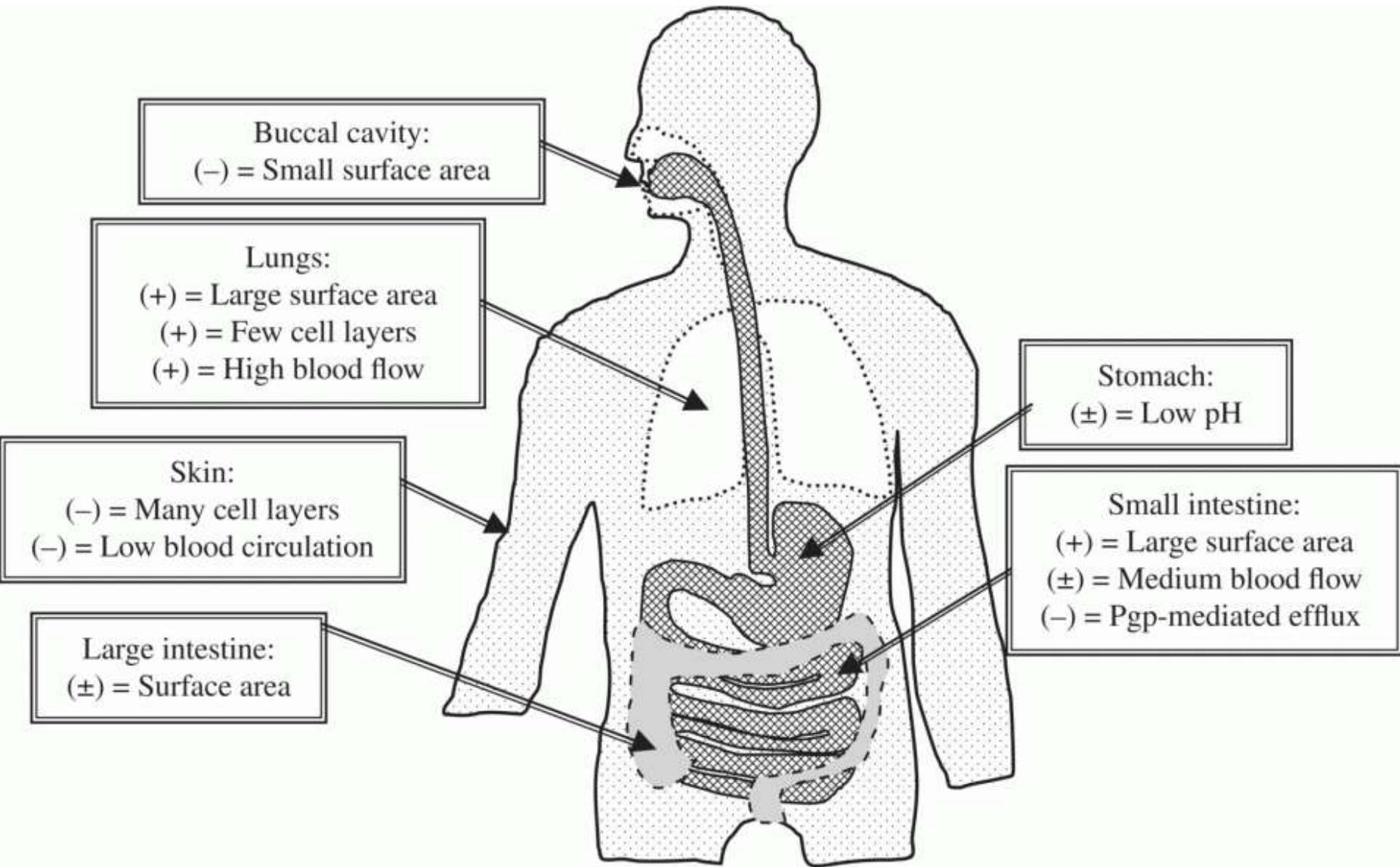
Selon le contexte, il peut parfois être utile de définir une DL5 , une DL75 , une CL90 et ainsi de suite.

Pharmacocinétique



Les organes de la biotransformation





Key sites and affectors of xenobiotic absorption

Métabolisme des xénobiotiques

L'homme est constamment exposé à de petites molécules, de faible poids moléculaire (< 1000 Da), appelés xénobiotiques, présents dans son environnement

Les xénobiotiques regroupent, entre autres, les contaminants alimentaires, les composés synthétiques, les polluants environnementaux et les médicaments

Ces molécules peuvent pénétrer passivement ou grâce à des transporteurs dans les cellules

Leur accumulation dans les cellules est néfaste pour l'organisme.

Le métabolisme des xénobiotiques est indispensable car il permet leur élimination

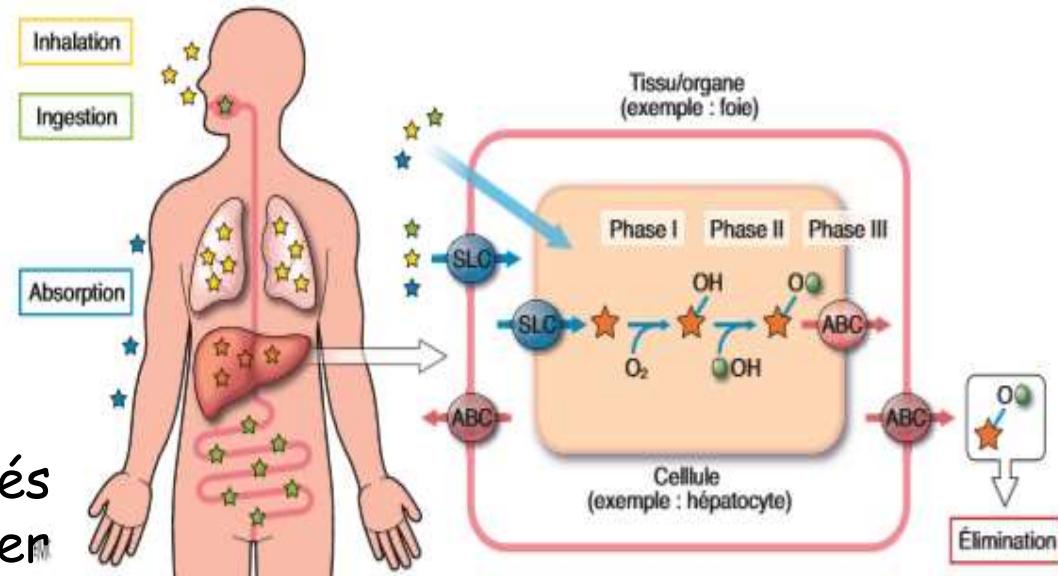
Il convertit ces composés lipophiles en composés hydrophiles qui peuvent alors être excrétés dans les liquides biologiques hors de l'organisme ou neutralise les fonctions chimiques réactives, potentiellement toxiques

les xénobiotiques sont métabolisés par un ensemble d'enzymes répartis schématiquement en deux groupes :

enzymes de fonctionnalisation (phase I), **enzymes de conjugaison** (phase II).

Les métabolites conjugués sont excrétés des cellules par des transporteurs d'efflux de **phase III** (adénosine triphosphate [ATP]-dépendant), puis éliminés dans **la bile ou les urines**

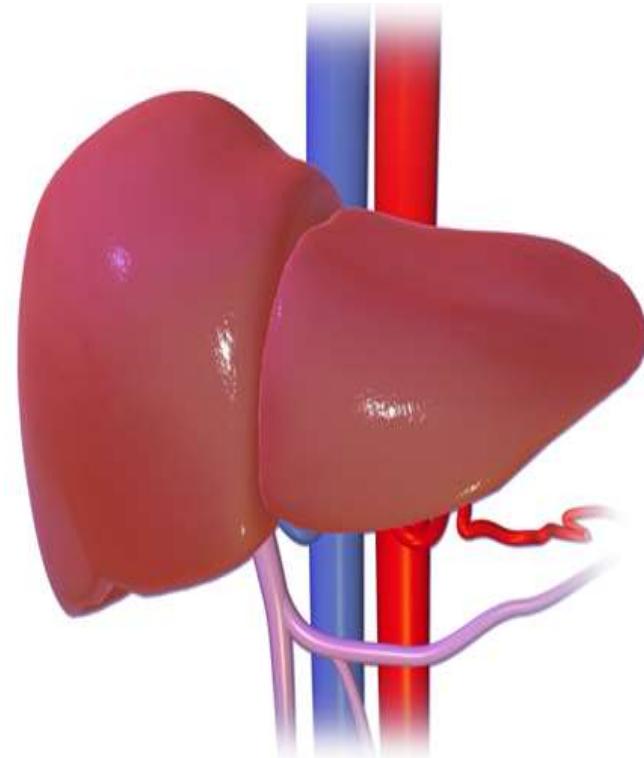
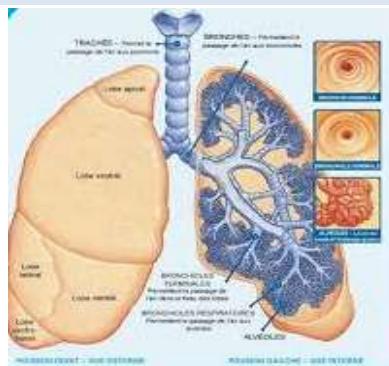
Si la grande majorité des xénobiotiques est ainsi éliminée, des **métabolites réactifs** peuvent être formés.



Du fait de leurs propriétés électrophiles, ils peuvent se lier de manière covalente aux macromolécules cellulaires nucléophiles et provoquer des **réactions toxiques** :

- leur **liaison à l'acide désoxyribonucléique** (ADN) peut entraîner des mutations qui, en l'absence de réparation fidèle, peuvent initier un cancer.
- Leur **liaison aux protéines** peut entraîner l'apparition d'allergies, de maladies auto-immunes ou de nécroses

Les enzymes du métabolisme et les transporteurs des xénobiotiques (**EMTX**) sont exprimés principalement dans le foie et les organes en contact direct avec les xénobiotiques (œsophage, intestin, peau, muqueuse nasale, poumons, etc.).



mais on en trouve également dans presque tous les autres organes en quantités plus faibles et/ou avec expression d'isoformes spécifiques

Les Principales étapes du transport et du métabolisme des xénobiotiques

L'entrée des xénobiotiques dans la cellule peut être passive, les xénobiotiques, souvent lipophiles, étant capables de traverser la membrane plasmique, ou facilitée par des transporteurs

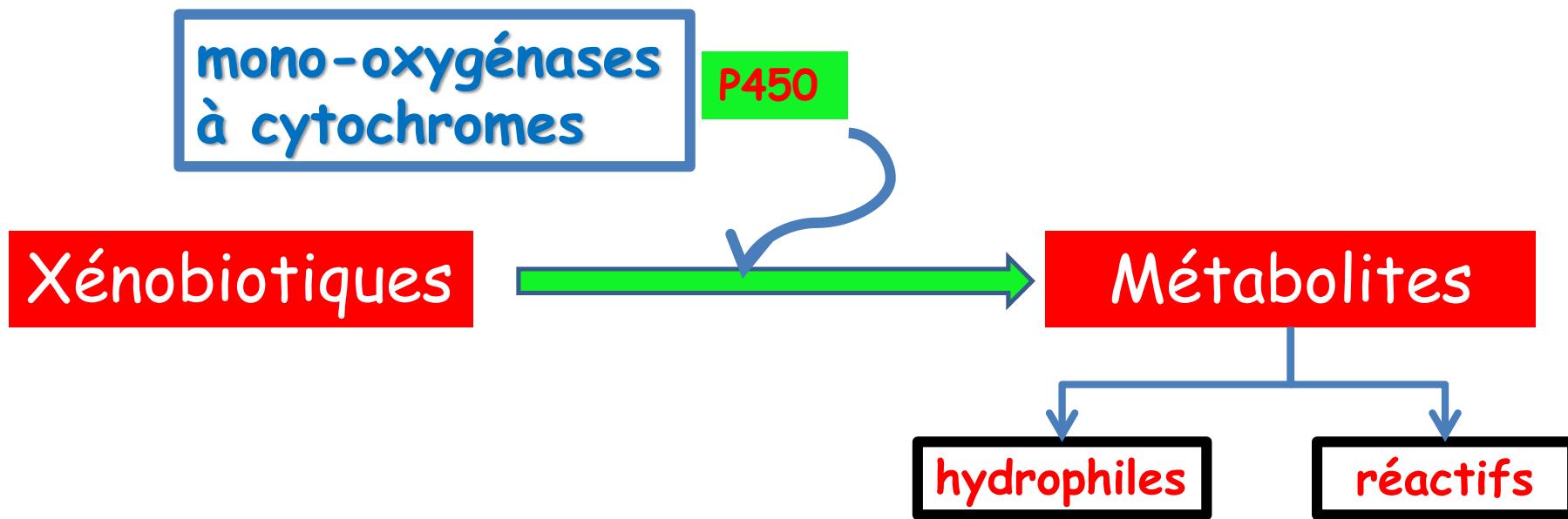
Les principaux transporteurs d'influx sont les solute-linked carriers (SLC). Il y en a environ 300, répartis en 43 familles

Ils sont principalement présents dans les organes directement exposés aux xénobiotiques (intestins, poumons, etc.)

Ces transporteurs sont capables aussi de limiter la pénétration des xénobiotiques par leur localisation sur les barrières épithéliales (intestin, placenta, barrière hématoencéphalique) de l'organisme

Les enzymes de phase I introduisent des groupements réactifs et polaires sur les xénobiotiques.

Ce sont dans les deux tiers des cas des **mono-oxygénases à cytochromes P450** qui transforment, par des réactions d'oxydation et de réduction, les xénobiotiques en métabolites généralement **plus hydrophiles** et **parfois réactifs**

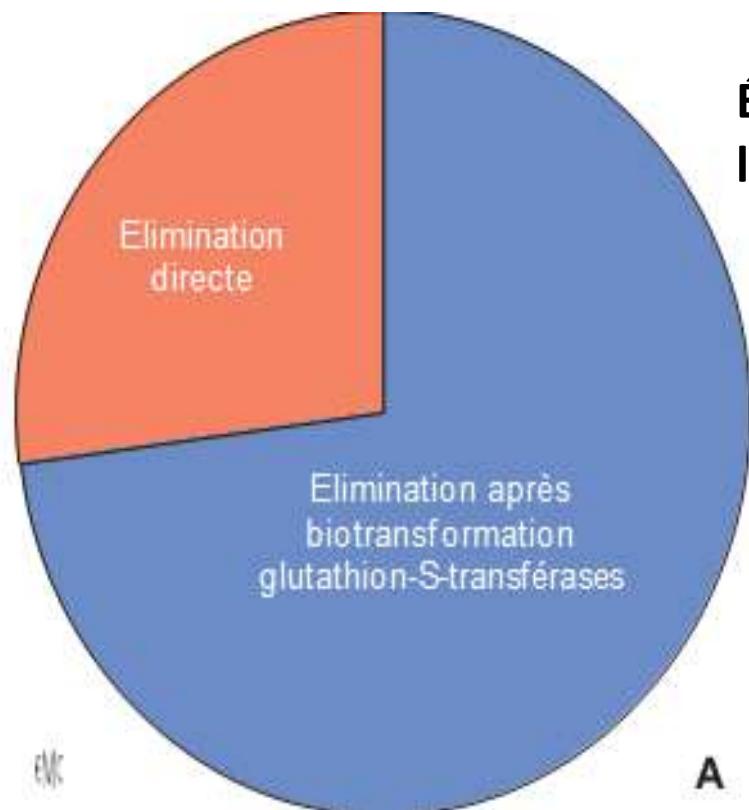


Il existe **23 isoformes de cytochromes P450 humains** impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ; ils sont classés selon leur similitude de séquences en acides aminés en familles (1-3), en sous-familles représentées par une lettre capitale et en isoformes représentés par un chiffre (par exemple **CYP3A4**).

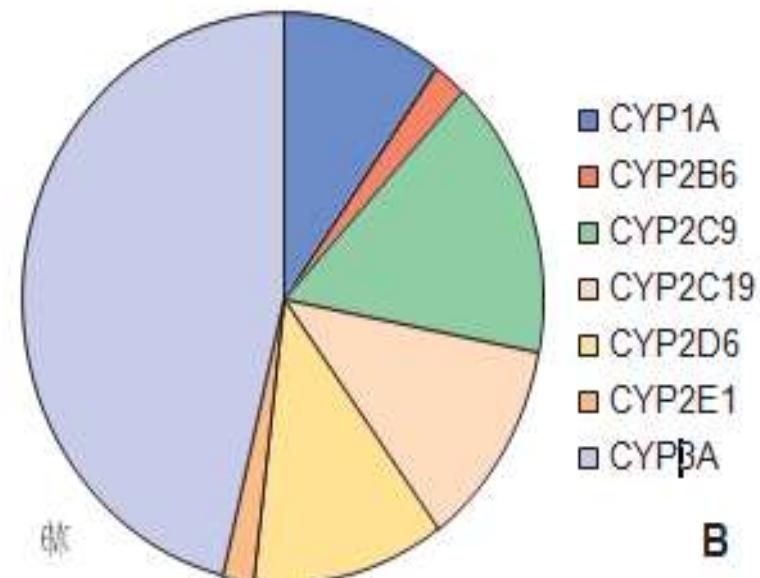
Un même CYP peut métaboliser plusieurs xénobiotiques

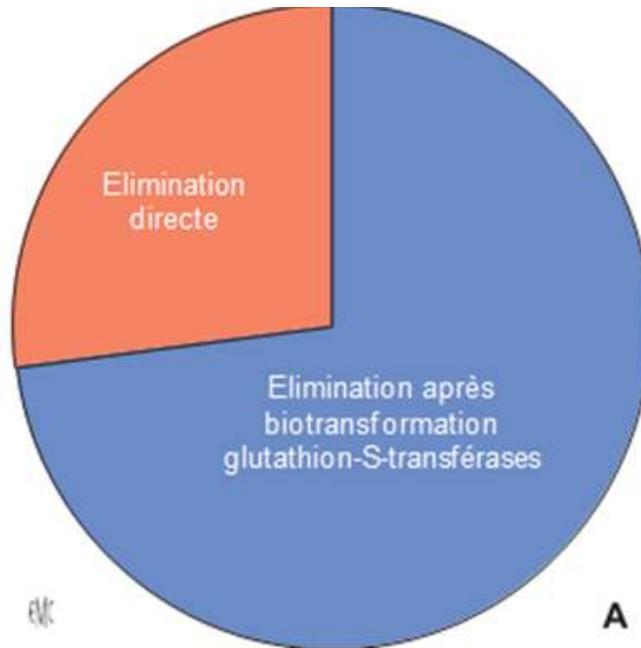
et un xénobiotique peut être métabolisé par plusieurs CYP ; leur spécificité est large, relative et chevauchante.

Les **CYP** constituent une famille d'enzymes capables de catalyser la biotransformation oxydative de la plupart des médicaments et des xénobiotiques lipophiles et ont donc un rôle essentiel en pharmacologie et toxicologie

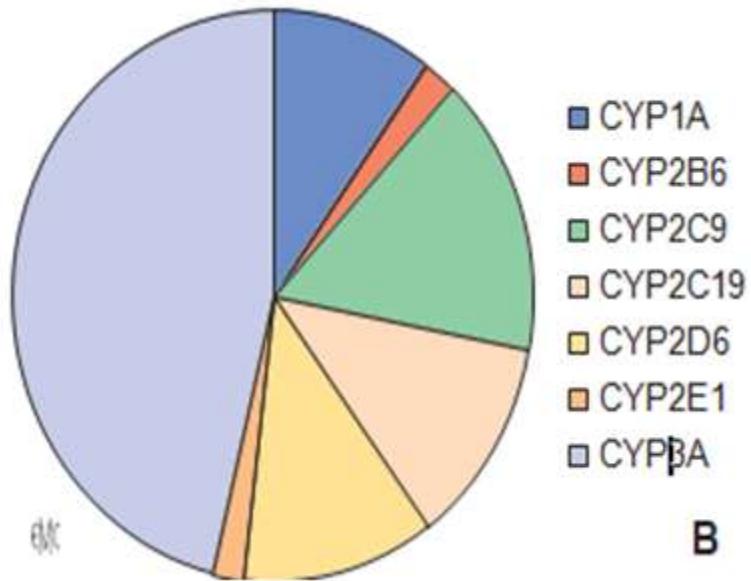


Élimination des 200 médicaments les plus prescrits





A: Voies d'élimination : les médicaments sont éliminés principalement par la bile ou les urines selon deux mécanismes : élimination directe (1) : excretion sous forme inchangée pour environ un quart des médicaments ; élimination après biotransformation (2), sous forme de métabolites.



B: Répartition de la métabolisation par les CYP

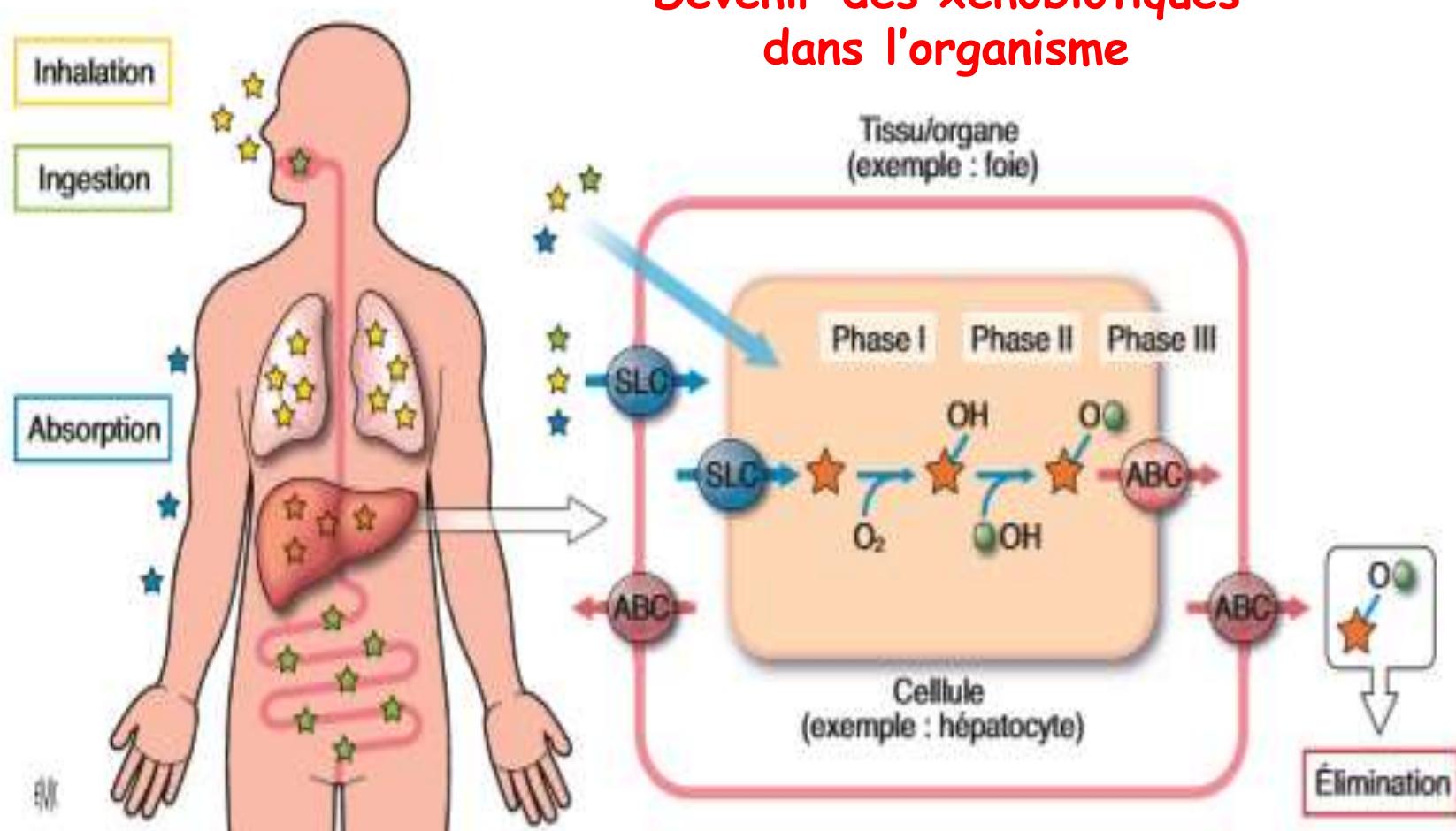
Dans le cas d'une métabolisation, plusieurs types d'enzymes peuvent intervenir.

Il s'agit très majoritairement (environ 75 % des cas) des enzymes de la superfamille des cytochromes P450 (CYP).

D'autres enzymes (**UDP-glucuronosyl-transférases**, **glutathion S-transférases**, **N-acétyl-transférases**, **estérases**, **amidases** ou **époxyde hydrolases**, etc.) peuvent intervenir secondairement

Métabolisme des xénobiotiques

Devenir des xénobiotiques dans l'organisme



solute-linked carrier [SLC]

phase I : fonctionnalisation ; phase II : conjugaison

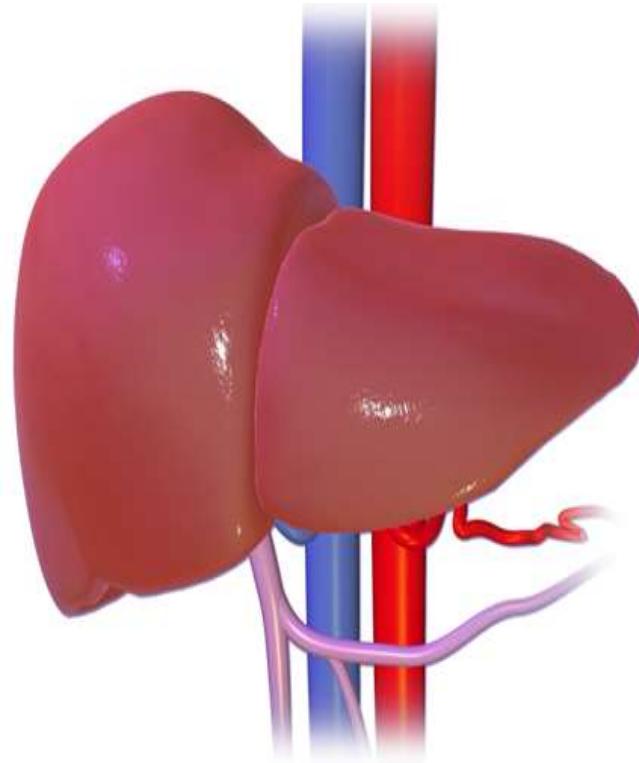
phase III (expulsion du **xénobiotique** inchangé ou du métabolite)

Les xénobiotiques sont ingérés (étoiles vertes), inhalés (étoiles jaunes) ou absorbés (étoiles bleues) par l'organisme.

La pénétration dans l'organisme se fait directement ou via des transporteurs (*solute-linked carrier [SLC]* : influx ; *ABC [ATP-binding cassette]* [*ATP : adenosine triphosphate*] : efflux).

Les xénobiotiques sont ensuite métabolisés (étoiles orange) par des enzymes schématiquement réparties en deux phases (phase I : fonctionnalisation ; phase II : conjugaison).

L'élimination dans les liquides biologiques (urines, bile) se fait grâce à des transporteurs de phase III (expulsion du xénobiotique inchangé ou du métabolite).



Le **foie** est le siège principal du métabolisme des xénobiotiques ; cependant, d'autres organes peuvent participer à ce métabolisme (reins, intestins, poumons, cerveau, etc.).

Principales enzymes de phase II impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques, ainsi que les cofacteurs associés, et leur localisation

UGT (UDP-glucuronosyl-transférases)

SULT (sulfo-transférases)

GST (glutathion S-transférases)

NAT (N-acétyl-transférases)

MT (méthyl-transférases)