



TOXICOLOGIE

Pr LALAOUI K

Définition

La toxicologie

est l'étude de l'*origine*, du *mécanisme d'action* et du *traitement* d'effets néfastes des substances en vue de les *corriger* ou de les *prévenir*.

Elle s'intéresse aux substances
exogènes ou **endogènes**, soit
lorsque leur **dose**,
au lorsque la **durée d'exposition**
est à l'origine d'un **effet anormale**

Classification

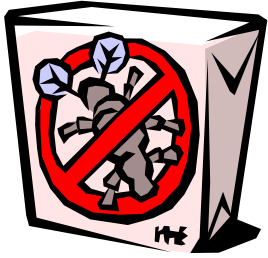
TOXICODYNAMIQUE

l'étude du mécanisme d'action d'un xénobiotique sur une cible biologiques est la production d'un effet

TOXICOCINETIQUE

Étude du devenir des substances exogènes ou endogènes toxiques, dans les organismes vivants, depuis leur pénétration jusqu'à leur élimination

Principe



***« toute substance est un poison
potentiel, seule la dose qui différencie
un remède d'un poison. »***



•1. TOXICOLOGIE EXPERIMENTALE

Objectif essentiel : évaluer de manière **prédictive à partir de données expérimentales** les risques que représentent pour l'espèce humaine, les animaux domestiques, voire le monde vivant tout entier (écotoxicologie) l'exposition volontaire ou accidentelle a un agent chimique.

•Elle étudie la toxicité des substances (toxicité directe ou indirecte sur les plantes, les bactéries, les cellules, les organes isolés et sur les animaux).

Classification (suite)

•2. TOXICOLOGIE CLINIQUE

Objectif essentiel : étude de l'origine des intoxications humaines (étiologie, épidémiologie), de leurs symptomatologies et de leurs traitements

• 3. TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

Objectif essentiel

Recherche qualitative et/ou quantitative des toxiques, principalement

dans

- Les milieux biologiques, l'environnement, les denrées alimentaires . Dans des produits susceptibles d'entrer en contact avec les êtres vivants (**par exemple : les Médicaments Les cosmétiques, les pesticides, les émanations gazeuses**
- **de déchets organiques ou industriels, les suspensions radio-actives, les eaux polluées, etc ...)**

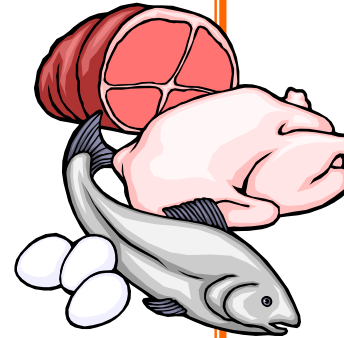


Champs d'application

1. ECOTOXICOLOGIE

étudie l'origine, l'émission ou l'introduction des polluants naturels ou artificiels, leur devenir dans la biosphères, par exemple dans les chaînes alimentaires, et leurs actions sur les écosystèmes.

- -TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT
- -TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE OU PROFESSIONNELLE (médecine du travail)
- -TOXICOLOGIE NUTRITIONNELLE
 1. étude des résidus et des émanations indésirables
 2. contaminants: mycotoxines, antibiotiques, hormones, insecticides, engrais, antifongique, pesticides, anti-herbes, nitrosamines, métaux lourds, ...
 3. additifs socio-économiques : colorants, agents conservateurs, modificateurs de goût, de consistance,
 4. polluants de l'environnement.
- -TOXICOLOGIE NUCLEAIRE



I. TOXICOLOGIE MEDICAMENTEUSE

1. étudie les effets secondaires souvent indésirables, et les effets toxiques apparaissant soit à des concentrations anormales par rapport à la concentration physiologique ou thérapeutique, soit lors d'expositions trop longues ou répétées des substances médicamenteuses. Elle comprend des études de Cancérogénèse, Mutogénèse, Teratogénèse

•Cosmétovigilance

- C'est l'ensemble des moyens permettant la surveillance du risque d'effets indésirables attribués à l'utilisation d'un produit cosmétique..

ORIGINE des INTOXICATIONS



Criminelle ou suicidaire

accidentelle

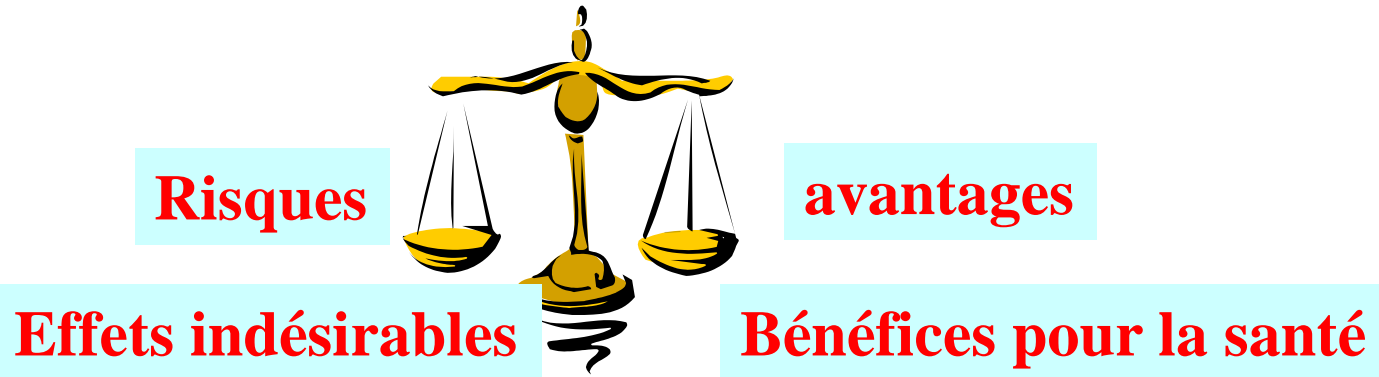
Domestique : confusion, erreur d'utilisation, produits volatils, caustiques, plantes, champignons, animaux, aliments souillés,...

Thérapeutique : erreurs médicales (prescription ou délivrance) idiosyncrasie, insuffisances fonctionnelles, overdose, avortement, effets secondaires ...

Professionnelle : atmosphère à risque ou produits dangereux ...

Pollution de l'environnement

CONCLUSION



La **TOXICOLOGIE** se base sur

Trois volets :

1. **Descriptif** (épidémiologie, expérimentation)
2. **Mécanistique** (toxicogénèse, détoxification)
3. **Légiférant** (établissement de normes de protection écosystème)
nature et individu ➤



Les différentes toxicités

Toxicité immédiate.

(ex : arsenic...)

Toxicité après biotransformation.

(ex : nitrates en nitrites

Benzène en Benzène Epoxyde...)

Toxicité par accumulation.

(ex : plomb...)



Un Xénobiotique substance Etrangere à l'organisme

Exemple

**Les Médicaments. Les produits chimiques Industriels
Les poisons Naturelles. Les polluants Environnementaux**

**Un Xénobiotique est toxique lorsque,
après pénétration dans l'organisme, quelle que soit la voie,
à une certaine dose unique ou répétée,
elle provoque, immédiatement ou à terme
de façon passagère ou durable,**

**des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme
pouvant aller jusqu'à l'arrêt complet de ces fonctions et amener la mort.**



EVALUATION DE LA TOXICITÉ

La toxicité d'une substance dépend de :

sa nature

la quantité ingérée = dose

la durée ou fréquence de consommation

la sensibilité de l'individu



Nature et type de toxicité

type de toxicité	CL_{50} (exposition : 4 h.)
1. Extrêmement toxique	= 50 ppm
2. Hautement toxique	50 - 100 ppm
3. Modérément toxique	100 - 1000 ppm
4. Légèrement toxique	1.000 - 10.000 ppm
5. Pratiquement non toxique	10.000-100.000 ppm
6. Relativement atoxique	> 100.000 ppm

Ppm part pour million = $X 10$

-6

La Dose

Toutes les substances chimiques soient toxiques,
car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif.

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

(mg/kg de poids corporel)

Dose-Effet



relation entre l'exposition et l'intensité d'un effet

Dose-Réponse



la relation entre la dose et le pourcentage
d'individus présentant un effet spécifique.



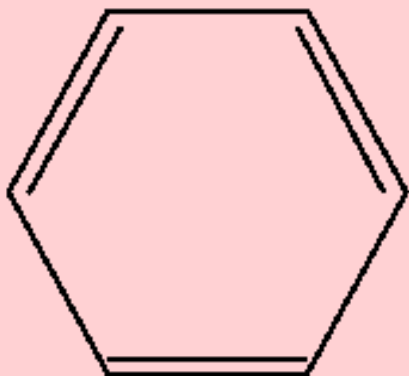
Structure-Activité



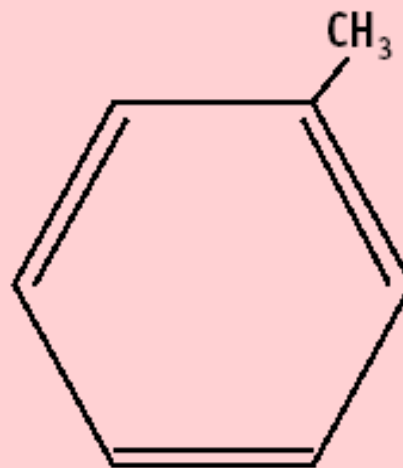
les toxiques n'ont pas tous
le même degré de toxicité

Cancérogène

Aucune Toxicité



Benzène =
cancer du sang



Toluène =
aucune cancérogénicité connue

**La valeur NOEL
(NOAEL)**



**la dose à laquelle aucun effet (nocif)
n'est observé**

No Observed (Adverse) Effect Level

La valeur LOEL



la plus faible dose provoquant un effet

Low Observed Effect Level

La dose externe



**la quantité de substance qui entre en contact
avec l'homme par diverses voies d'exposition**

La dose interne



**la quantité de substance qui a pénétré
dans l'organisme**

La dose tissulaire



**la quantité de substance
dans un tissu spécifique**

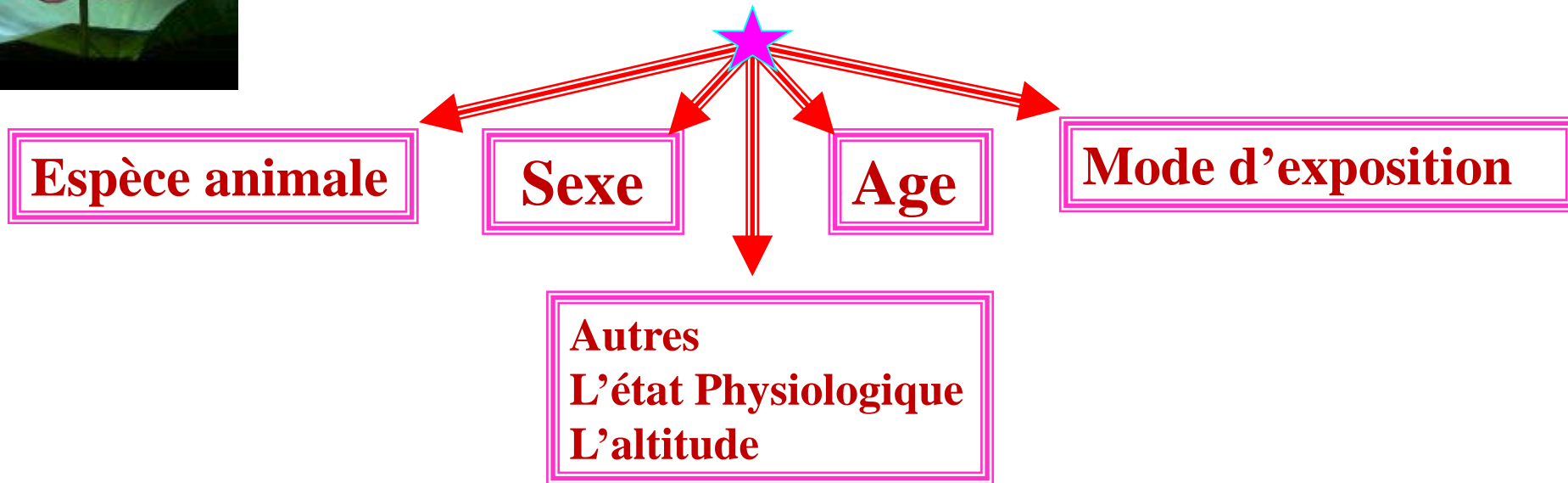
La DL50 (dose létale 50) → la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions d'expérimentation précises

La CL50 (Concentration létale 50) → la concentration du toxique qui cause la mort de 50 % des animaux

La DE50 (Dose Efficace 50) → la dose responsable d'un effet spécifique autre que la létalité chez 50% des animaux



Facteurs Influençant sur la DL 50, et CL 50



Détermination de la DL₅₀

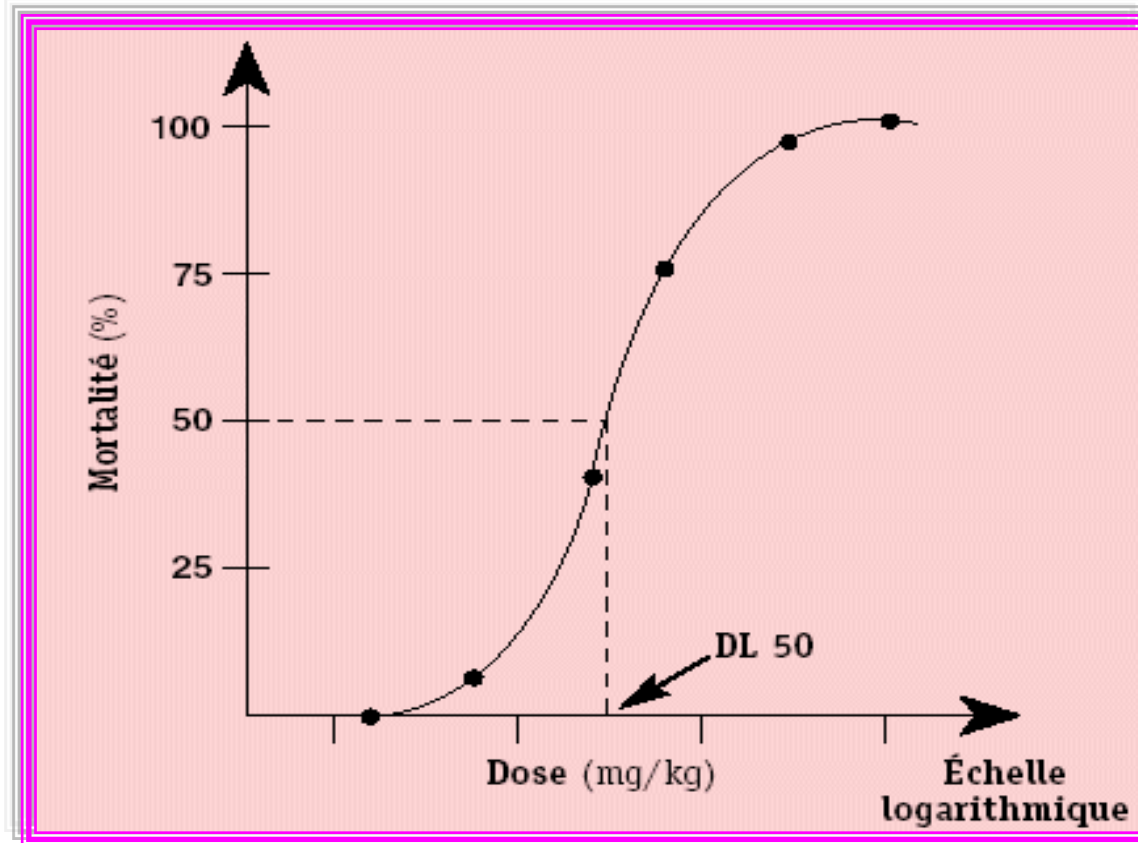
Définition de la DL50 : La DL50 (dose létale 50) est la dose qui donnée en une seule fois provoque dans un délais de 14 jours la mort de la moitié des animaux.

Méthode

- On administre à 1 lot d'animaux, 1 dose UNIQUE de la substance à tester et on recherche expérimentalement la dose qui tue 50% de la population (appelée DL50, dose létale 50).
- Plus la substance est toxique, plus la DL50 est faible.
- Elle s'exprime en mg/kg de poids de l'animal.



Détermination de la dose létale 50 (DL 50)



• Conditions des Examens 1/4

La détermination de la DL50 est faite préférentiellement sur des animaux des 2 sexes, jeunes et âgés, en raison de leurs différences de sensibilité.

Les toxiques devraient être administrés par la voie qui est celle de l'exposition humaine.

L'administration orale par gavage est la plus fréquente

L'absorption par la voie intraveineuse ou intrapéritonéale est souvent immédiate et complète

• Conditions des Examens 2/4

Pour déterminer correctement une DL50 il est indispensable de sélectionner

1- une dose qui tuera environ la moitié des animaux

2- une dose qui en tuera plus de la moitié (90%)

3- une dose qui en tuera moins de la moitié (10%).

Cinq doses ou plus sont données pour qu'au moins trois d'entre elles soient dans cette gamme. La plupart des expérimentateurs utilisent 40 à 50 animaux pour un test de mortalité.

• Conditions des Examens 3/4



Dans certains cas, particulièrement pour des produits faiblement toxiques, il n'est pas toujours nécessaire de déterminer la DL50 avec précision,

Ce principe a été appliqué à des cas d'espèce: par exemple de nombreux colorants alimentaires ont été administrés à des rats à la dose de 2 g/kg ; aucune mortalité n'ayant été observée, la possibilité d'effets toxiques sérieux a été éliminée et la DL50 n'a pas été déterminée.

• Conditions des Examens 4/4

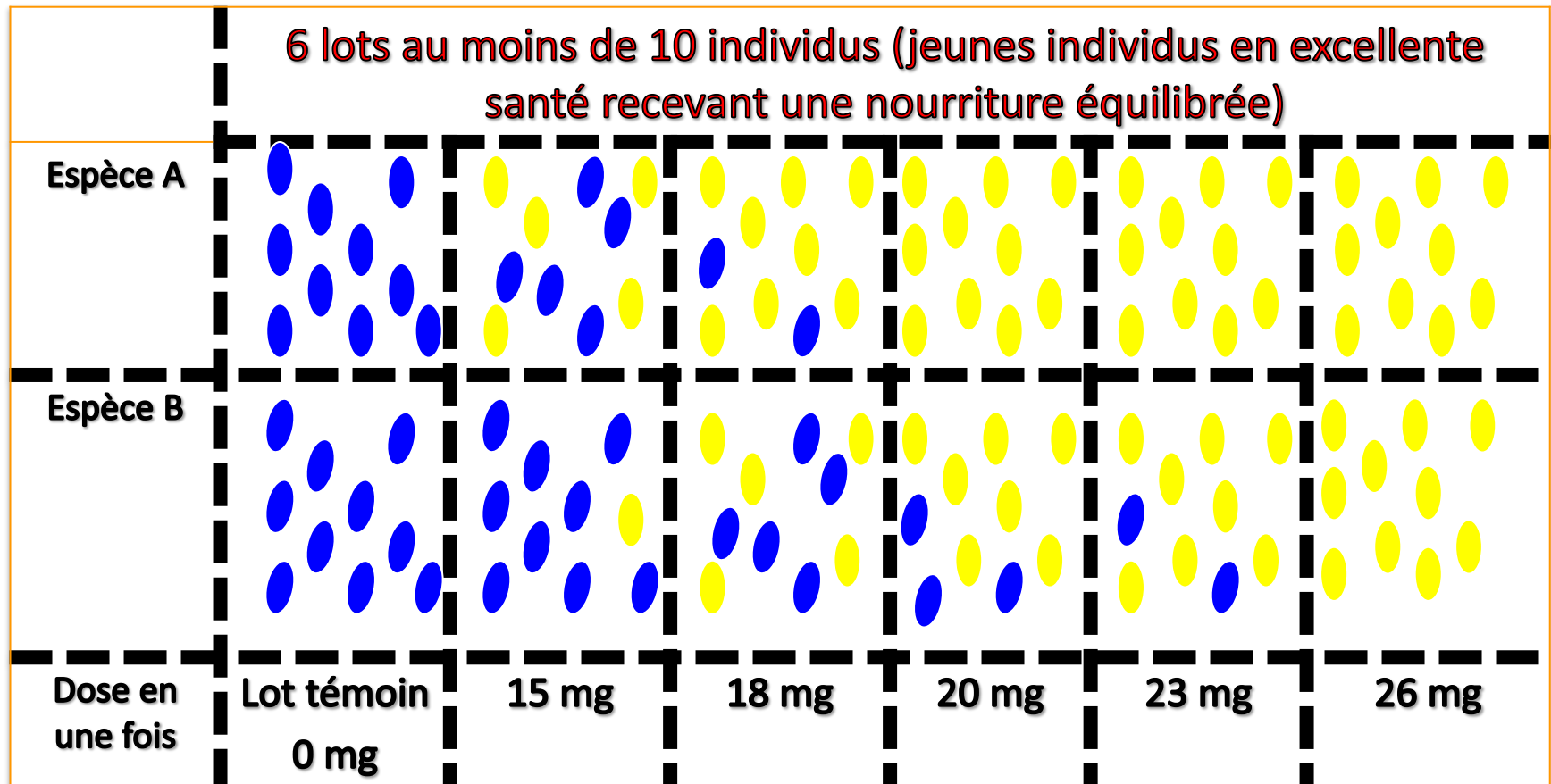


Quand l'exposition se fait par inhalation, la valeur retenue est soit la concentration létale 50 (CL50) pour une durée d'exposition déterminée, soit le temps léthal 50 (TL50) pour une concentration déterminée du toxique dans l'air.

Ce sont en général le rat et la souris qui sont sélectionnés pour déterminer la DL50.

EVALUATION DE LA TOXICITÉ

Expérience : recherche de la DL50 d'un insecticide (le lindane) réalisée sur le rat



EVALUATION DE LA TOXICITÉ

Expérience : recherche de la DL50 d'un insecticide (le lindane) réalisée sur le rat

Pour être significative, la mortalité dans au moins 3 lots doit être comprise entre 1 et 99 %. Est-ce que c'est le cas ?

Oui pour l'espèce B : résultats significatifs et donc exploitables

Non pour l'espèce A : résultats non significatifs et donc inexploitable

Quelle dose a tué au bout de 14 jours la moitié des animaux ?

18 mg

La DL50 est exprimé par « kg d'animal ». Un rat pesant environ 200 g, calculer la DL50.

DL50 = 90 mg / kg de rat

Types de toxicité

Les formes d'intoxication sont diverses



La fréquence et la durée de l'exposition

Forme d'intoxication	Fréquence d'administration	Durée de l'exposition
AIGUË	Unique	< 24 heures
SUBAIGUË	Répétée	<= 1 mois
SUBCHRONIQUE	Répétée	de 1 à 3 mois
CHRONIQUE	Répétée	> 3 mois

Comparaison entre l'exposition aiguë ou chronique et l'effet aiguë ou chronique

		EFFET	
		AIGUË	CHRONIQUE
EXPOSITION	AIGUË	<p>Effet à court terme à la suite d'une exposition à court terme (ex. : irritation cutanée causée par le contact avec une solution très diluée d'acide sulfurique)</p>	<p>Effet à long terme à la suite d'une exposition à court terme (ex. : Trouble respiratoire persistant à la suite d'une courte inhalation d'une forte concentration de chlore)</p>
	CHRONIQUE	<p>Effet à court terme à la suite d'une exposition à long terme (ex. : sensibilisation cutanée à l'éthylènediamine à la suite d'un contact pendant plusieurs années)</p>	<p>Effet à long terme à la suite d'une exposition à long terme (ex. cancer du foie, du poumon, du cerveau et du système hématopoïétique causé Par l'exposition à des doses élevées De chlorure de vinyle pendant plusieurs années)</p>

Les effets

Les effets néfastes résultent après une exposition à un toxique

locaux



effets au point de contact avec l'organisme

systémiques



effets sur un ou plusieurs organes/systèmes

réversibles



**Temporaires qui disparaissent
après cessation de l'exposition à la substance**

irréversibles



**permanents qui persistent ou s'intensifient après
arrêt de l'exposition**

immédiats



**apparaissent rapidement après une exposition
unique à un toxique**

retardés

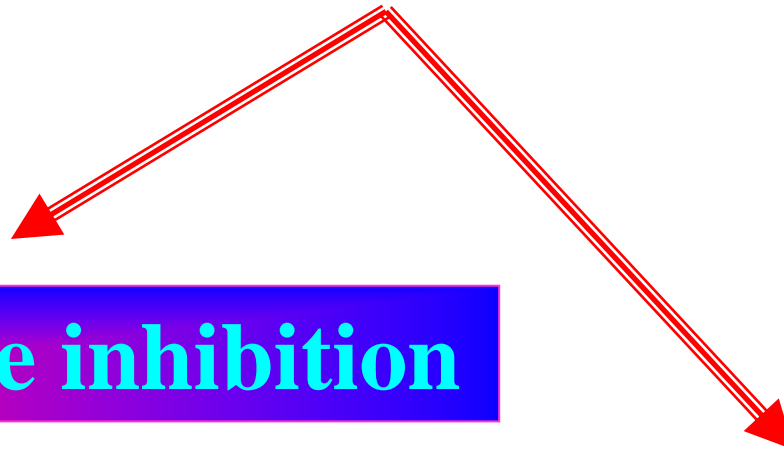


**apparaissent après un temps de latence
plus ou moins long**



Interactions toxicologiques

le résultat d'une exposition
combinée à plusieurs produits chimique



Aboutir à une inhibition

Réponse augmentée

Interaction		Modèle	Effet
Additivité	Addition	$1 + 2 = 3$	Aucune interaction
Supraadditivité	Synergie	$1 + 2 = 5$	Augmentation
	Potentialisation	$0 + 3 = 5$	
Infraadditivité	Antagonisme	$0 + 3 = 2$	Diminution

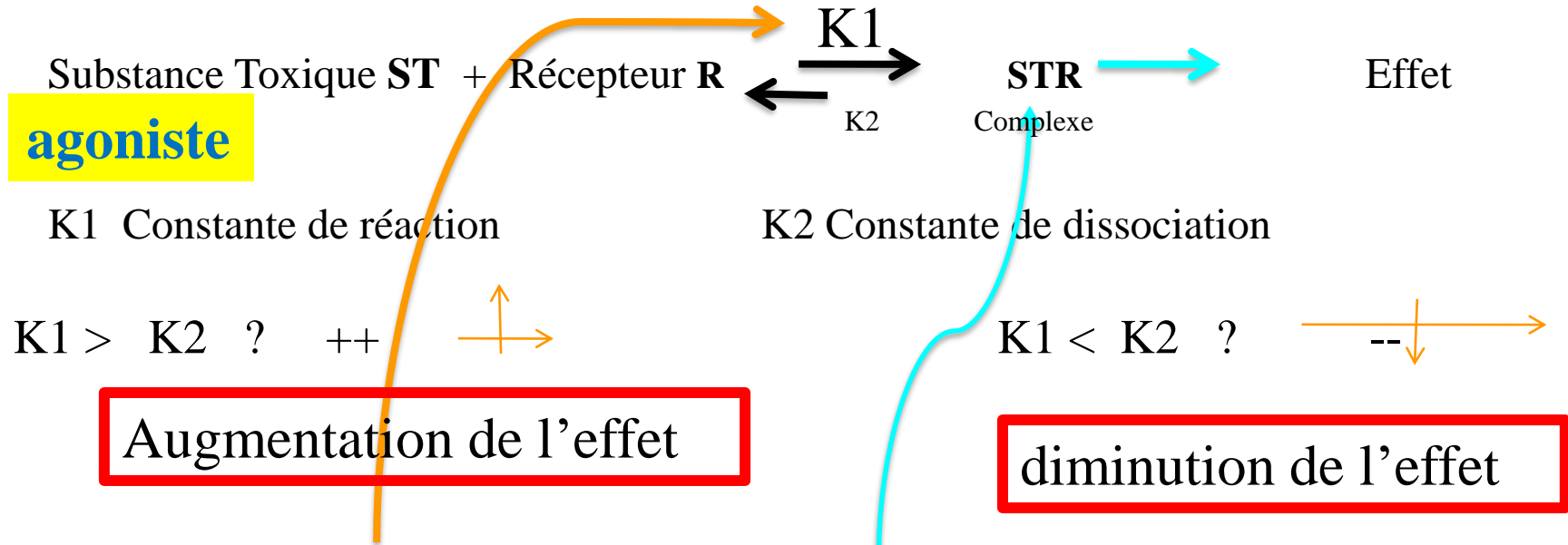
Interactions possibles entre certains produits chimiques

MERCI

TOXICOLOGIE DYNAMIQUE

(l'étude du mécanisme d'action d'un xénobiotique sur une cible biologiques est la production d'un effet.

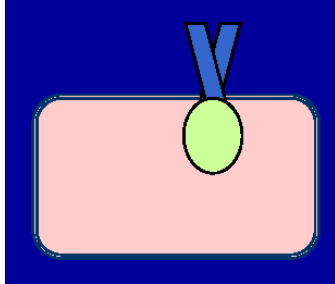
Interaction substance – récepteur



La valeur de K1 et la formation de STR dépend de la force de la liaison entre ST et R

Définitions :

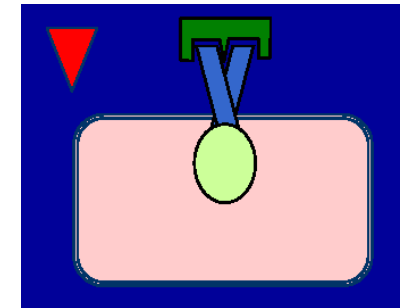
- L'agoniste a un effet propre par activation d'un récepteur
- L'antagoniste bloque l'effet d'un agoniste,



Récepteur libre



Récepteur après liaison avec une substance agoniste et production d'un effet



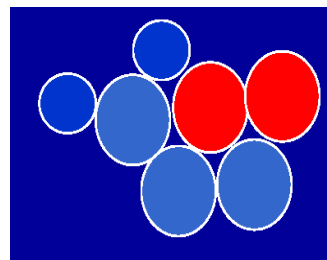
Récepteur bloqué par un antagoniste

LES LIAISONS CHIMIQUES

Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur

Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliquées dans la liaison entre une substance Toxique et son récepteur

- Forces de van der Waals



(attraction
électrostatique)
< 10 kJ.mol⁻¹

- Forces ioniques



entre 10 et
30 kJ.mol⁻¹

- Liaisons hydrogènes
C=O...H - NH - X

R -

entre 10 et
30 kJ.mol⁻¹

- Liaisons covalentes



200 à 400 kJ.mol⁻¹

LES LIAISONS CHIMIQUES

Réversible

- Liaison faible en énergie
- < 60 KJ
- Liaison Hydrogène Vander Wells
- Concentration élever
- Effet aigue
- Inflammation Lisions cutanée

Irréversible

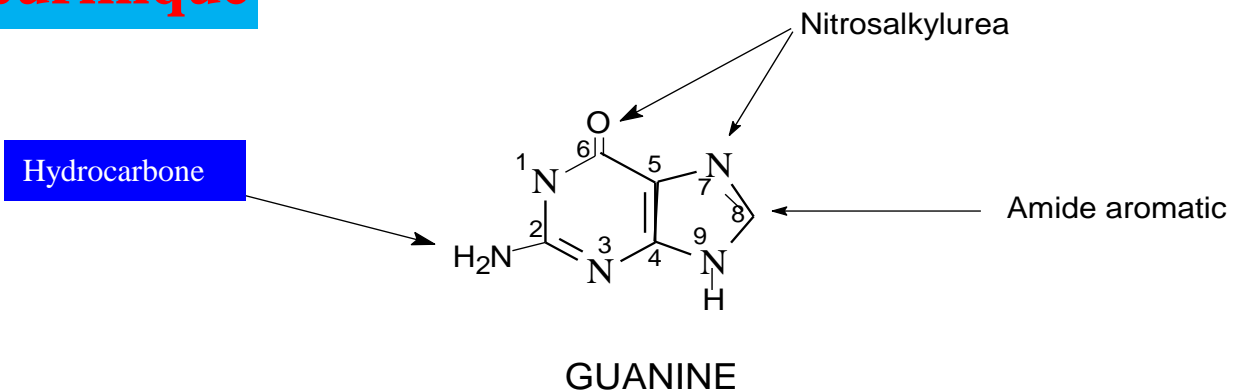
- Liaison forte en énergie
- > 60 KJ
- Liaison S--S
- Concentration Normale
- Effet Chronique
- Mutations & Cancer

Substance toxique Electrophile soit de sa nature au après biotransformation

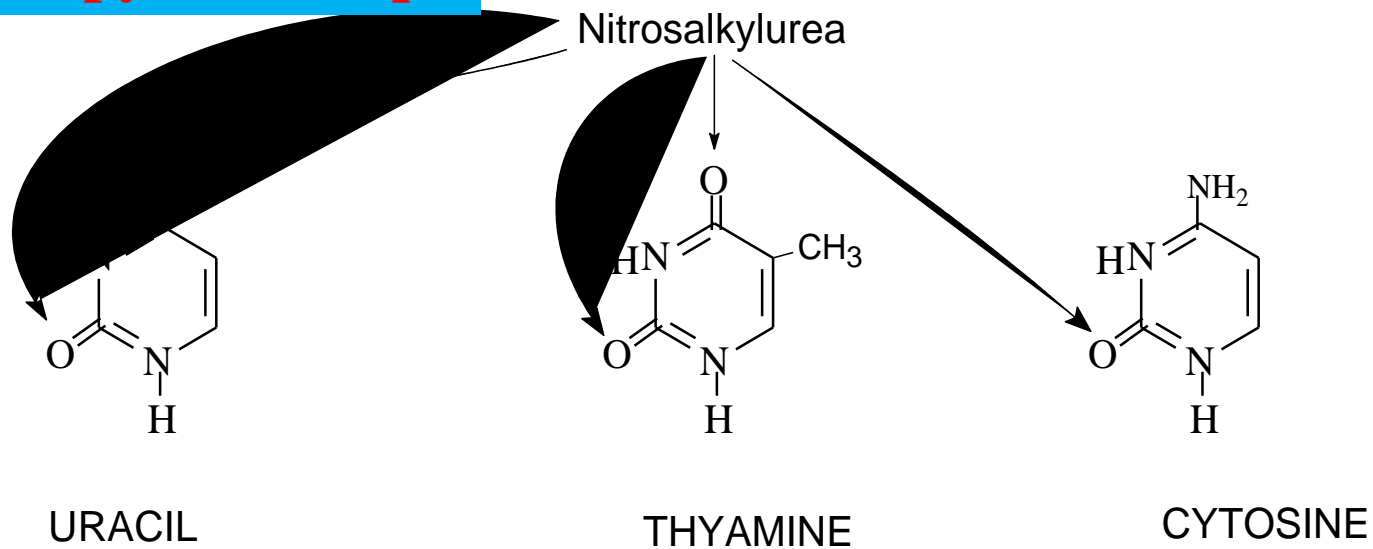
Action sur les bases

Effet d'un xénobiotique sur les bases pyrimidiniques et puriniques et la production des lésions

Action sur une base purinique



Action sur une base pyrimidinique

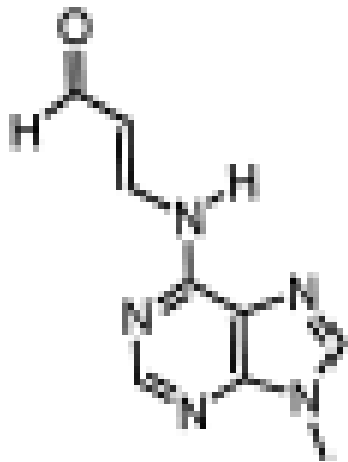


FORMATION DES ADUITS

Fixation d'une molécule sur une des bases de l'ADN par une liaison covalente pouvant parfois former un pont intra-caténaire entre les deux chaînes de l'ADN

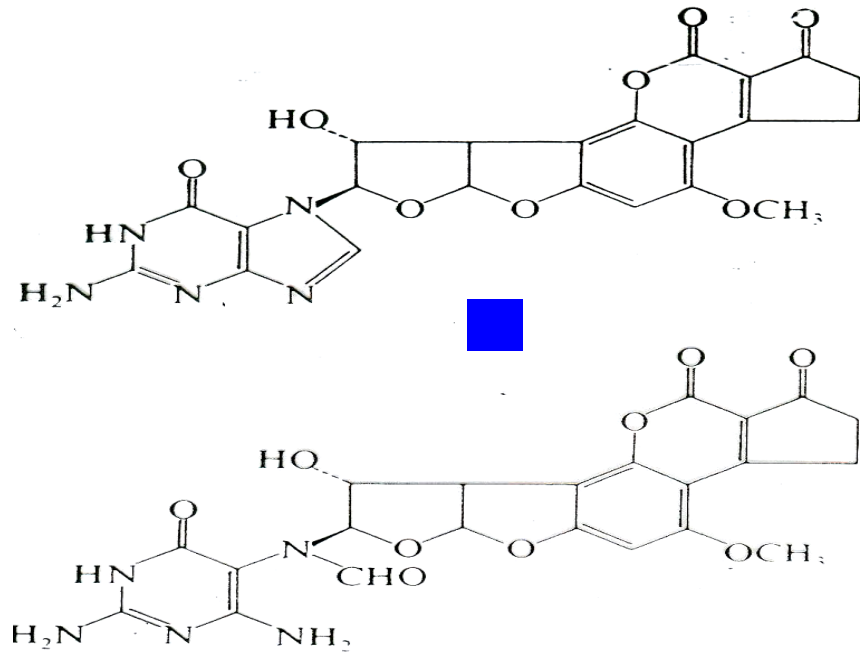
Adduits d'MDA sur la Adénine

MDA Malondialdehyde



M₁A

Adduits d'aflatoxine B sur la guanine et cytosine

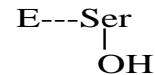
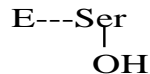
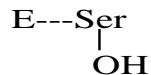


Action sur un protéine Acétyle Choline Estérase (Ach E)

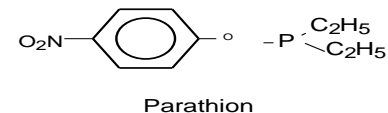
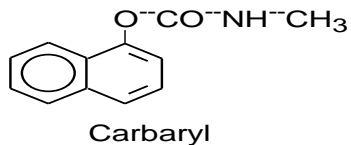
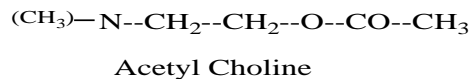
Substrate

Insecticide

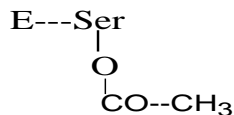
Enzyme



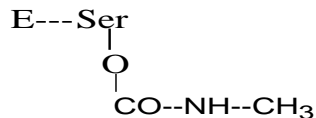
Sub



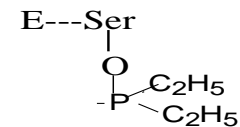
Enzyme form



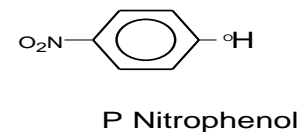
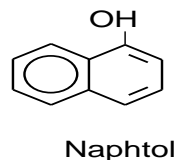
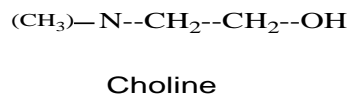
Acetylated Enzyme



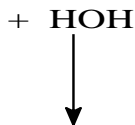
Carbamated Enzyme



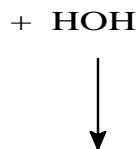
Phosphorated Enzyme



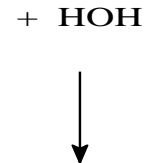
Hydrolyse



Hyrolysed Quicilly

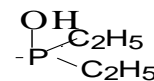
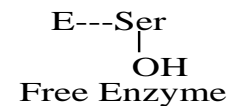
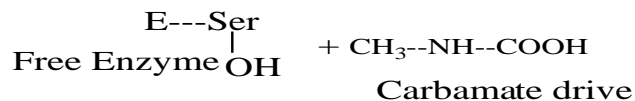
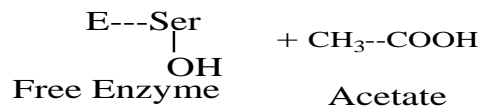


Hydrlysed Slowly



Hydrolysed very slowly

Result

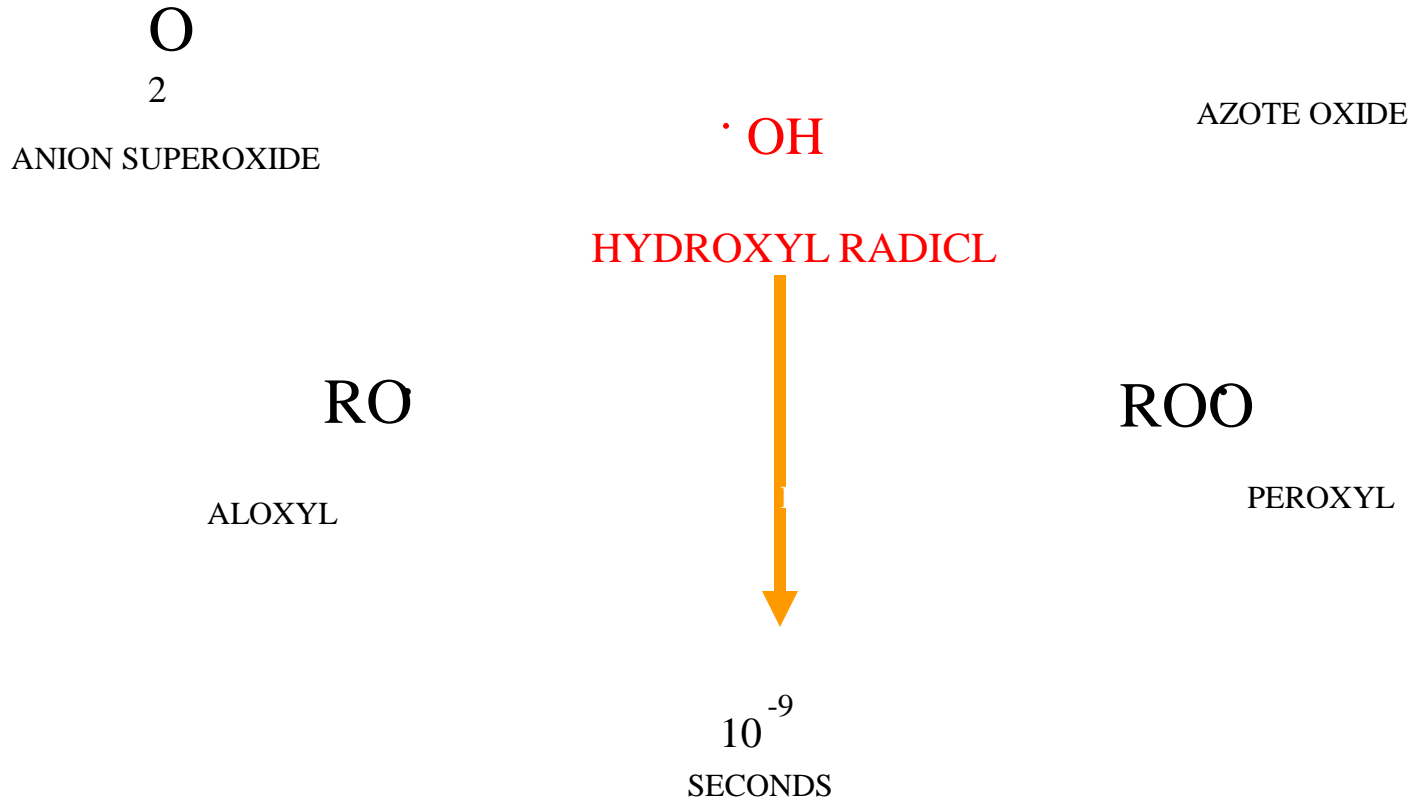


Phosphric drive

Formation des Radicaux libres

Définition

- Un radical libre est une espèce chimique (atome ou molécule) neutre ou chargée, contenant au **moins un électron non apparié**. **Cet électron libre est dit célibataire.**



METABOLISME DES XENOBIOTIQUES ET FORMATION DES RADICAUX LIBRES

Quelques substances

Paracétamol

Doxorubicine

Paraquat

benzène

Menadione

PAH

Effets des RL sur les constitutions cellulaires

Bases Nucléiques et ADN

Acides aminés et Protéines

Acides gras et Phospholipides

MERCI

biotransformation

les "xénobiotiques" dans l'organisme sont bio transformés,
- partiellement ou totalement

Ce mécanisme: **change**

La propriétés des molécules

Taille

Addition au l'élimination d'un groupement chimique

polarité

Transformer une substance lipophile en un composé hydrophile capable d'être excrété par la bile ou les urines

solubilité

facilite souvent leur élimination,

réactivité chimique

Par Modification de l'activité des xénobiotiques

permet la neutralisation des produits toxiques

... mais peut aussi produire des substances plus toxiques !

biotransformation

un processus qui permet la conversion de la molécule-mère
en métabolites

positive



les métabolites sont moins toxiques
que la molécule mère

la détoxication de l'organisme

négative



les métabolites sont plus toxiques
que la molécule mère

bioactivation.

biotransformation



deux étapes,

Phase I, réactions de fonctionnalisation

addition d'un groupement
fonctionnel polaire (OH, NH₂, COOH, ...)
sur les extrémités lipophiles

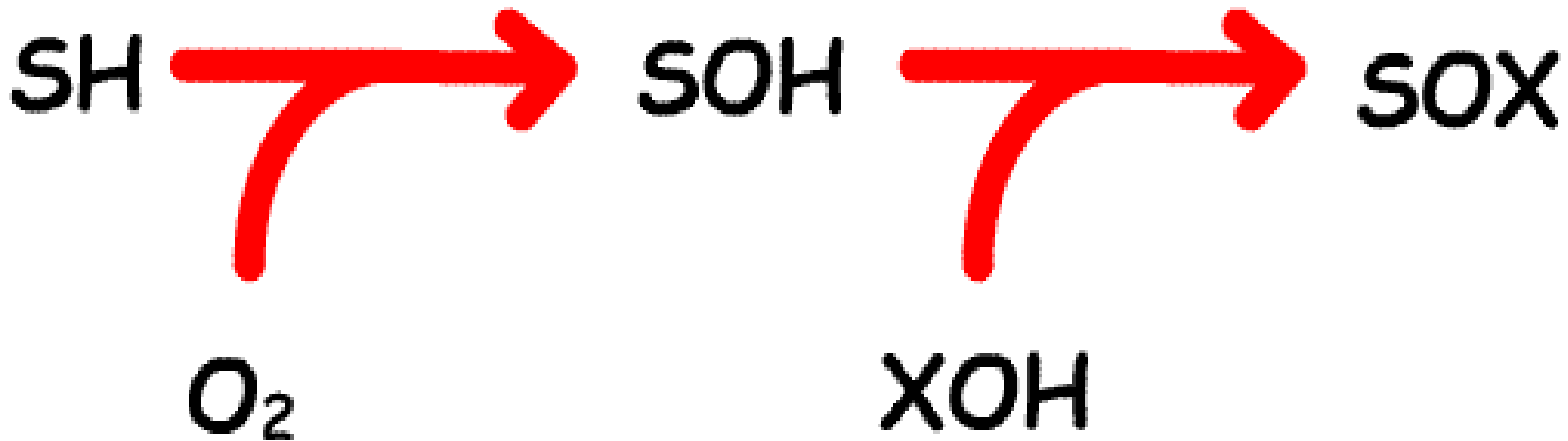
Phase II, réactions de conjugaisons

conjugaison avec un substrat endogène
en une unité excrétable.

biotransformation

Phase I

Phase II



biotransformation

Réactions de fonctionnalisation Phase I

oxydations

Réductions

hydrolyses

Réaction de Conjugaisons Phase II

glycuroconjugaisons

sulfoconjugaisons

acétylations

Conjugaison au glutathion

Méthylation

principaux lieux et types de biotransformation

extrahepatic microsomal enzymes

(oxidation, conjugation)

Cerveau , Poumon,
tube digestif, Rein

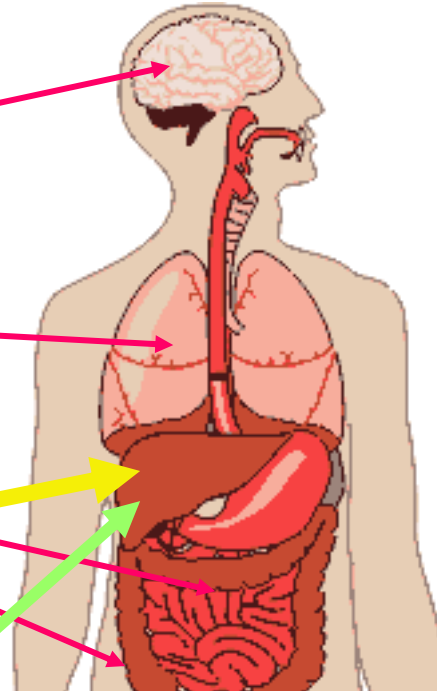
hepatic microsomal enzymes

(oxidation, conjugation)

Foie

hepatic non-microsomal enzymes

(acetylation, sulfation, GSH,
alcohol/aldehyde dehydrogenase,
hydrolysis, ox/red)



Réactions de phase I

oxydations

Hydroxylation

N-oxydation

S-oxydation

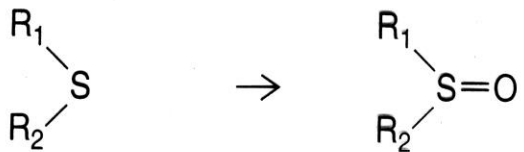
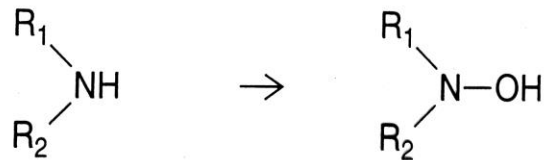
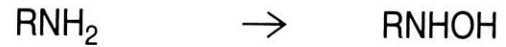
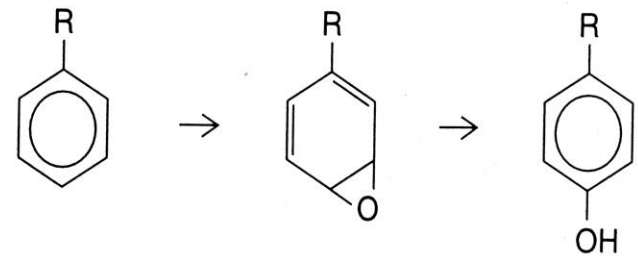
exemples:

oxydation aliphatique

oxydation aromatique

N-oxydation

S-oxydation



Réactions de phase I

Réduction

Les toxiques peuvent être réduits par des réductases

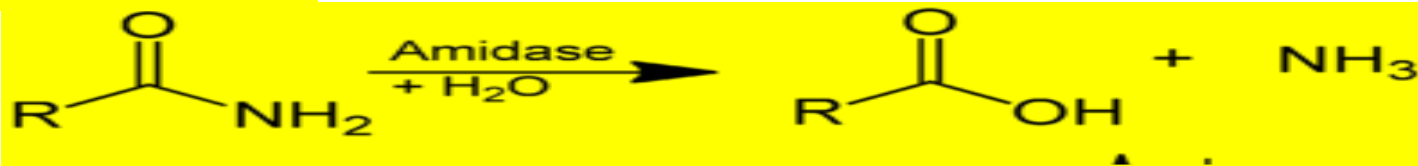


Hydrolyse

Les amidases et Les estérases



Les amidases



biotransformation

différents systèmes enzymatiques sont impliqués dans la transformation des xénobiotiques de la phase I,

au centre de ce dispositif

Cytochrome P 450

Cytochrome P 450

biotransformation

Cytochrome Un pigment cellulaire

famille complexes de protéines membranaires, généralement associées au réticulum endoplasmique, qui contiennent un groupe prosthétique hème

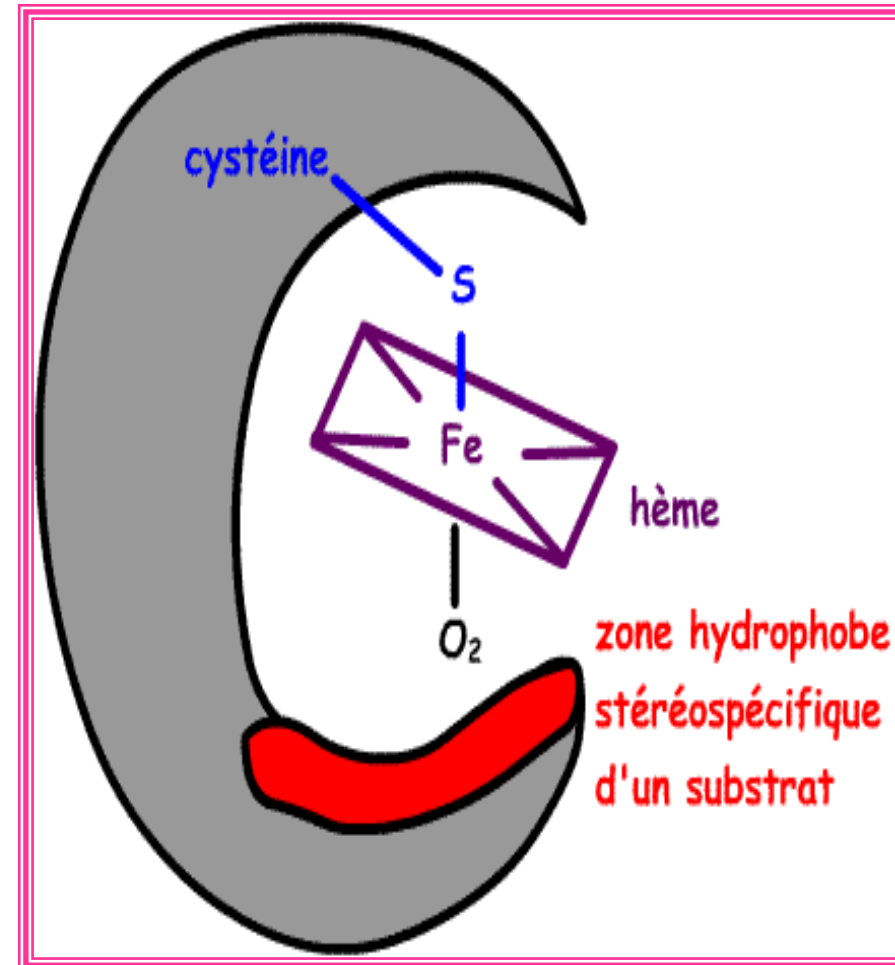
P.M. 50 000,

possède un groupe hémique partie "hème" tétrapyrolique, atome de fer,

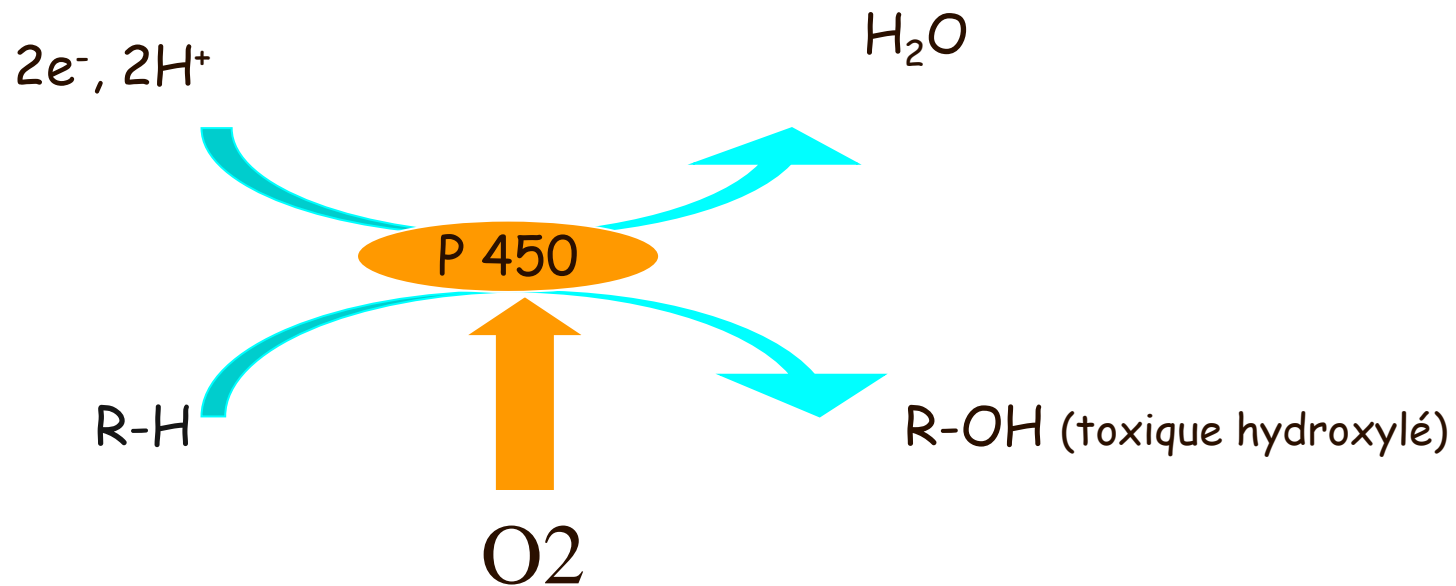
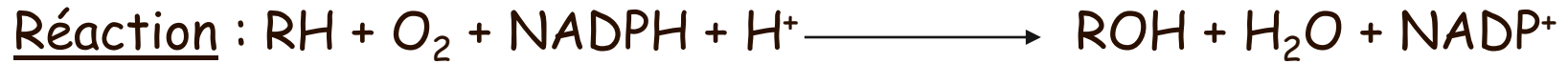
produit en présence de CO un complexe Cys-Fe-CO qui absorbe à (L O) 450 nm (-> CYP450)

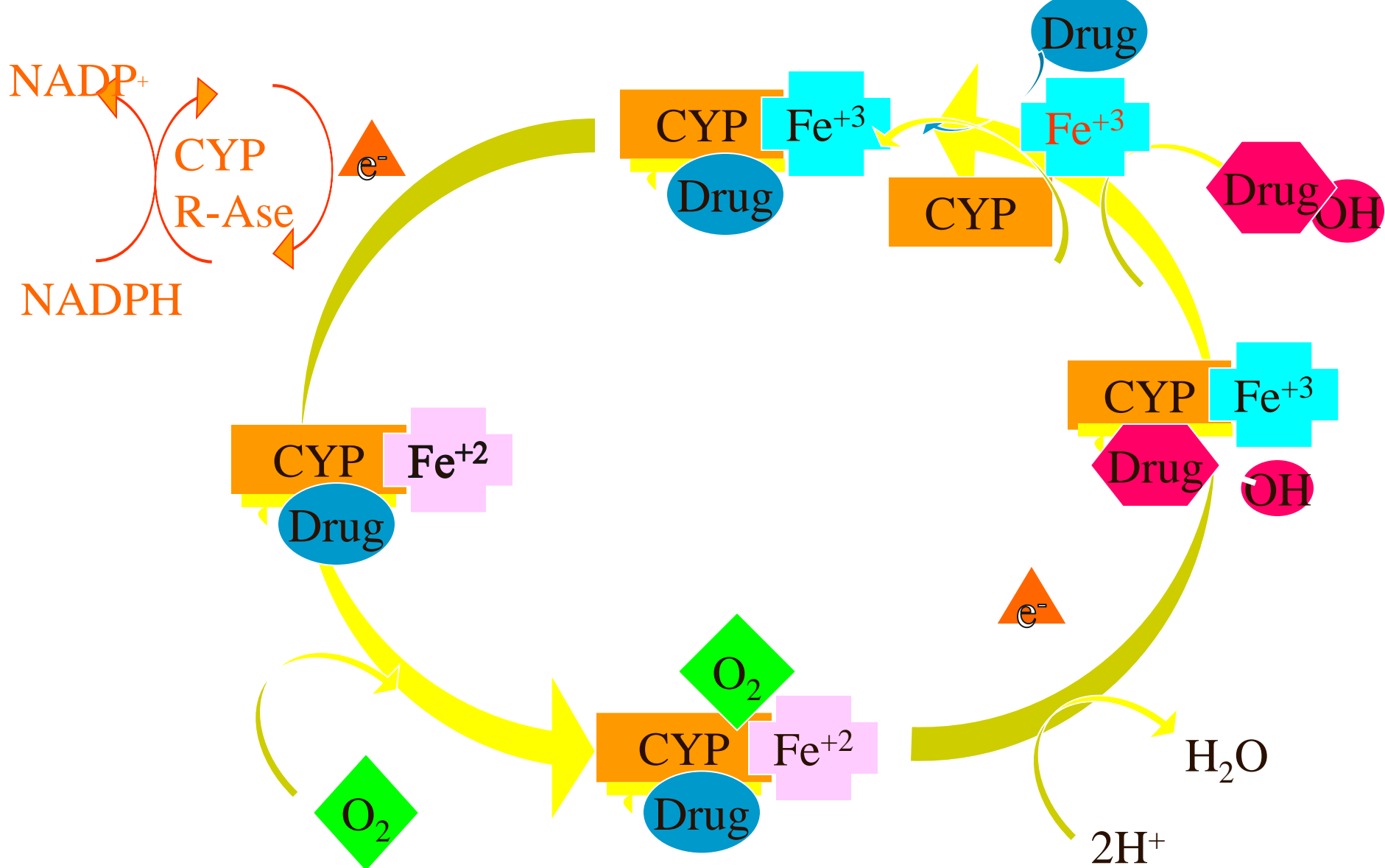
large spécificité pour les toxiques

expression induite par les toxiques
diminue avec l'âge



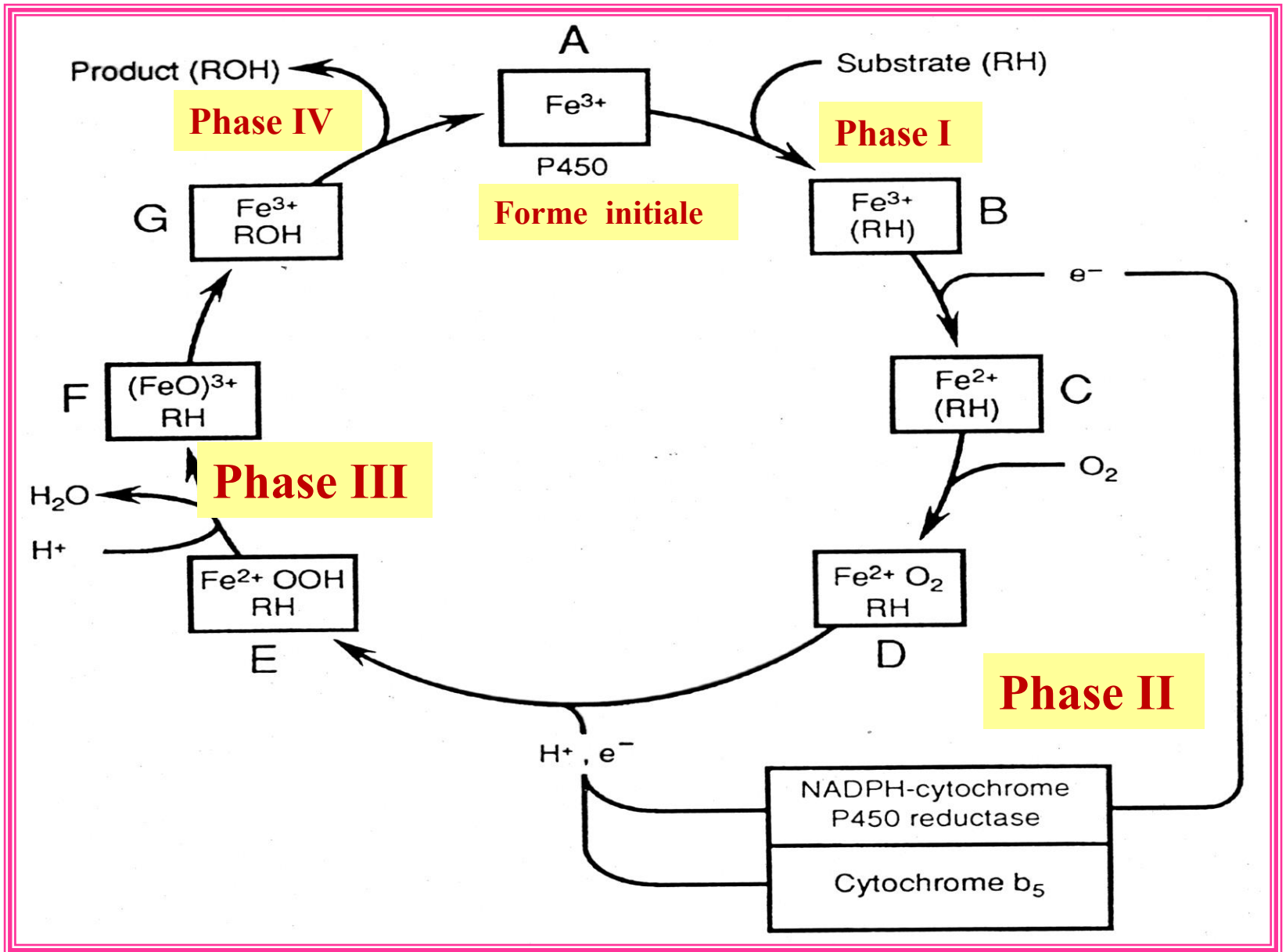
➤ Résumé de la Réaction avec le Cyt P450



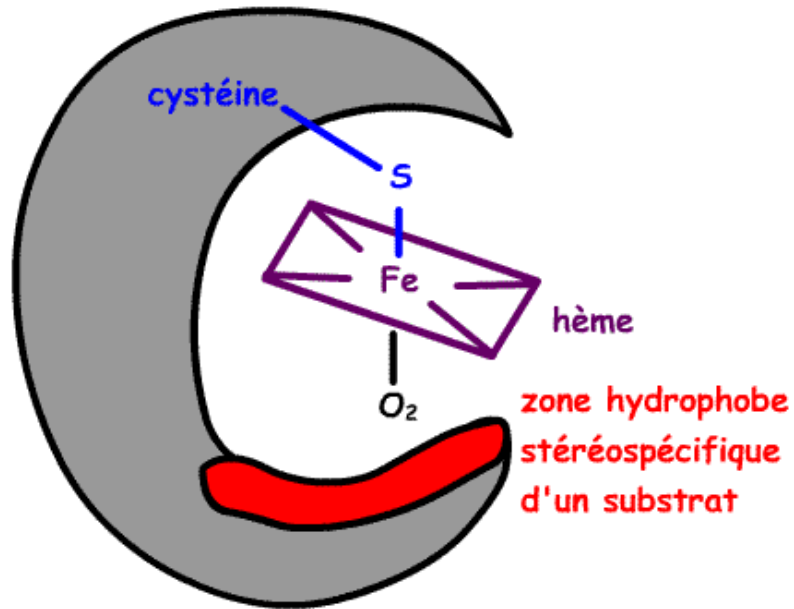


Le cycle catalytique de Cytochrome P 450

CYP450 Cycle



Cytochrome P 450



sélectivité de substrat,
 -> nombreuses isoformes,

classification:

Familles I, II, III, ...

Sous-familles A, B, ...

Isoformes 1, 2, 3, ...

ex: CYP IID6 Cyp2D6

CYP IIIA4 Cyp3A4

cytochromes P450 : exemples

avec l'emplacement et la substrat

CYP1A1et2 : chez l'homme **CYP1A2** dans le foie, **CYP1A1** dans d'autres tissus,
époxydation des **Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques**
induit par **H A P**

CYP3A4 : le **CYP** le plus abondant dans le foie humain, métabolise de très nombreux médicaments et des stéroïdes endogènes p. ex. **Ciclosporine, érythromycine, ..**
Nombreuses substances inhibitrices : **Ciméthidine, Kétoconazole,**

CYP4A9/11 : métabolisme des acides gras et dérivés (**Prostaglandines, Leukotriènes, Thromboxanes**)

CYP2D6 : responsable de la biotransformation du propranolol et de nombreux **Antiarythmiques**. Inhibé par la **Quinidine**.

CYP2E1 : oxydation de l'éthanol **CH₃-OH**
induit par l'éthanol,
activation toxique du **paracétamol, chloroforme, etc.**

Réactions de phase II

impliquent plusieurs types de métabolites endogènes pour former des conjugués avec les toxiques eux-mêmes ou des métabolites



Ces conjugués sont généralement plus hydrosolubles et plus facilement excrétables

Réactions de phase II

Glycuroconjugaisons

Sulfoconjugaisons

Acétylation

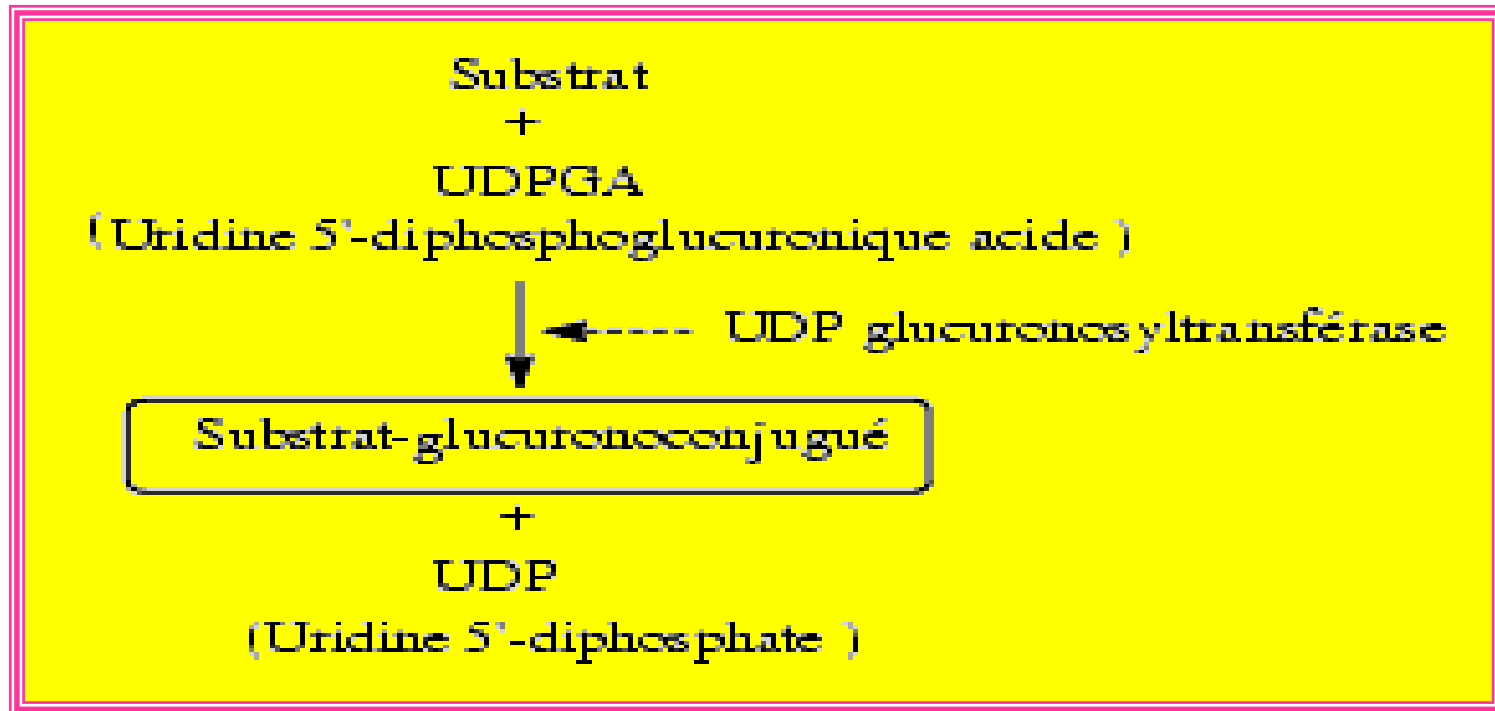
Conjugaison au glutathion

Méthylation

Réactions de phase II

Glucuroconjugaison

C'est la forme de conjugaison la plus courante et la plus importante



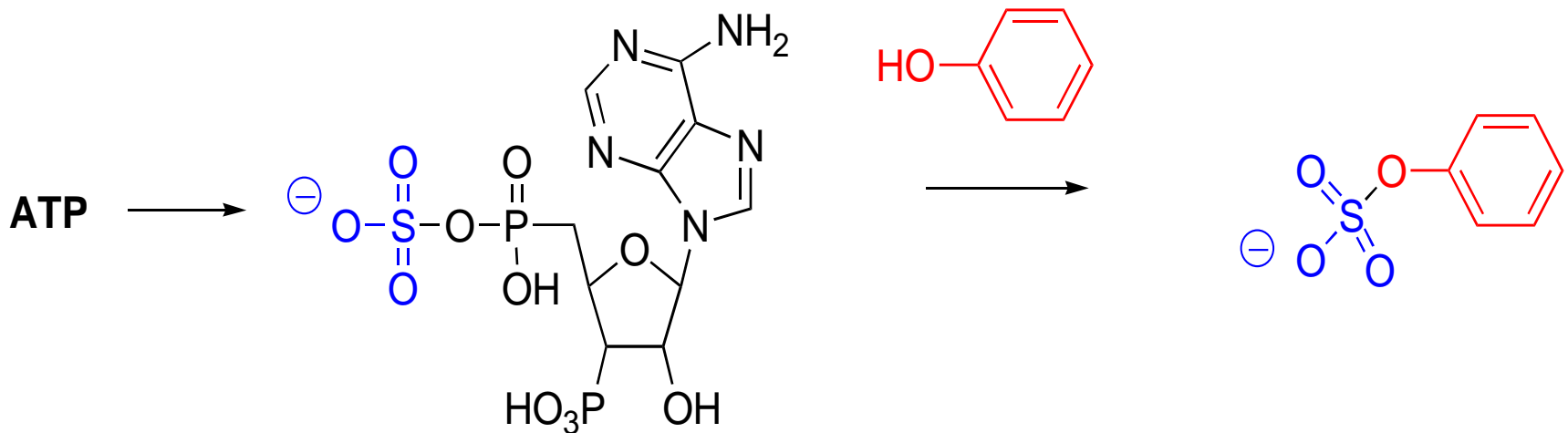
Glucuroconjugaison d'un substrat

Réactions de phase II

• Sulfoconjugaison

Cette réaction est catalysée par des sulfotransférases.

Ces enzymes se trouvent dans la fraction cytosolique du foie, du rein et de l'intestin



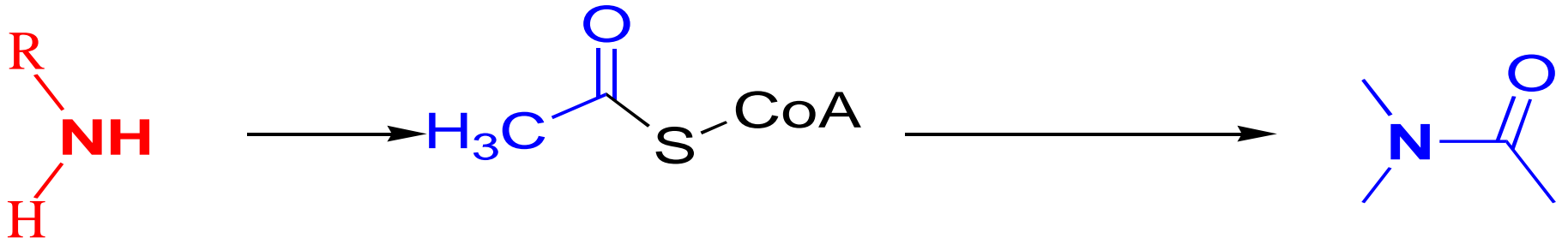
PAPS (3-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate)

Réactions de phase II

Acétylation

L'acétylation implique le transfert de groupements acétyles

L'enzyme et le coenzyme nécessaires sont respectivement les *N*-acétyltransférases et l'acétyl coenzyme A



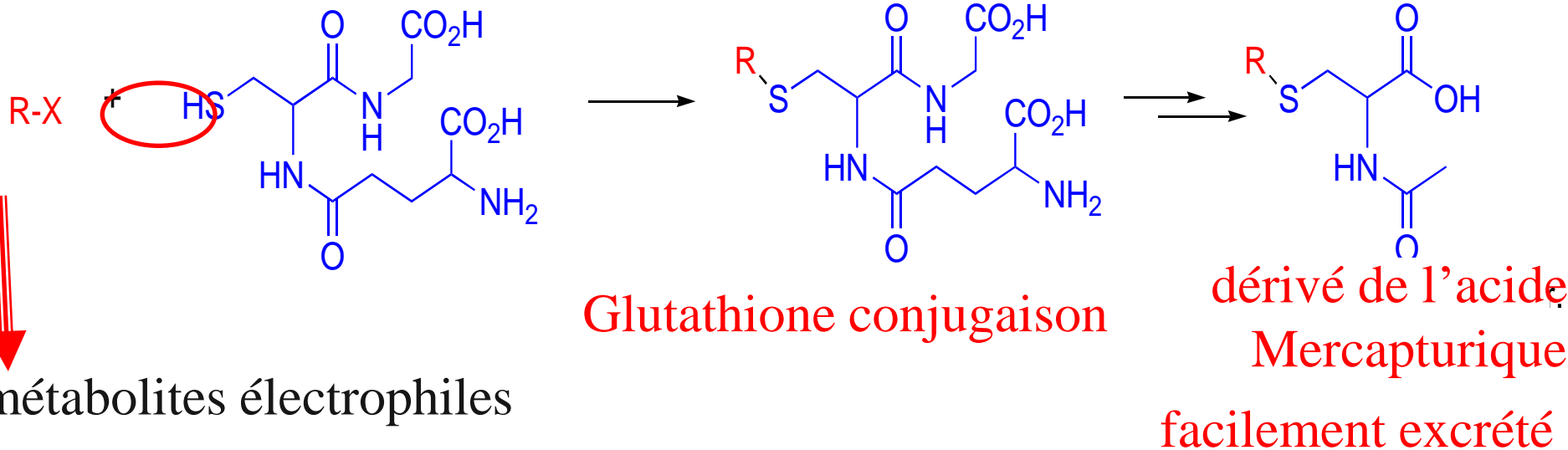
Réactions de phase II

• Conjugaison au glutathion

Cette réaction importante est catalysée par des glutathion *S*-transférases et le glutathion comme cofacteur

Le glutathion est un tri peptide serinyl-glutamyl cystéine

Glutathion GSH

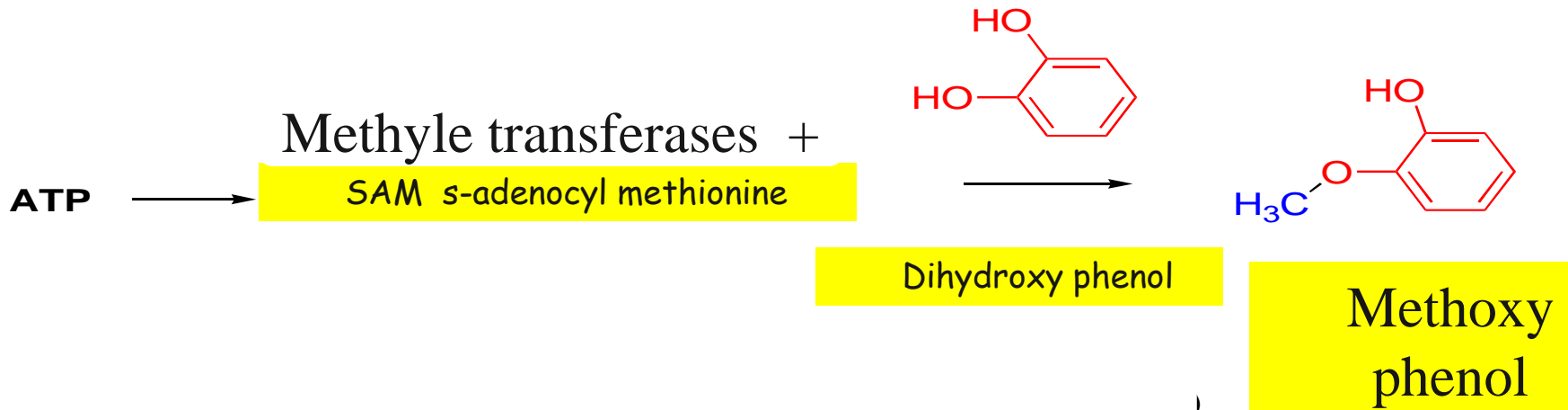


Réactions de phase II

• Méthylation

La méthylation n'est pas la voie majoritaire de biotransformation (Conjugaison) des toxiques

Cette réaction est catalysée par des méthyltransférases.
Le coenzyme est la S-adénosylméthionine (SAM)



biotransformation

Conclusion

Les principaux tissus responsables du métabolisme des xénobiotiques : le foie
mais aussi le rein, Le cerveau et autre tissus , .

Phase I

Introduction ou exposition
d'un groupe réactif

Phase II

Réactions de conjugaison
Avec un groupe Endogène

Des substances plus hydrosolubilité

Résultat des deux phases :

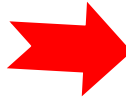
production d'un dérivé conjugué hautement soluble qui rend
l'élimination rénale possible (en particulier par sécrétion
tubulaire)

Causes de variation du métabolisme des xénobiotiques

Induction



au



par

(Médicaments, Composants Alimentaires)

(Contaminants d 'environnement)

Inhibition



Polymorphisme génétique

Âge

Pathologie

Élimination

L'*élimination* des toxiques intervient après les phases d'*absorption*, de *distribution* et de *biotransformation*

ils sont excrétés soit

- 1 sous leurs forme initiale
- 2 sous la forme de *métabolites* et/ou de *dérivés conjugués*
- 3 sous les *deux formes*

Cette "auto-épuration" de l'organisme se quantifie par le paramètre de **clairance**

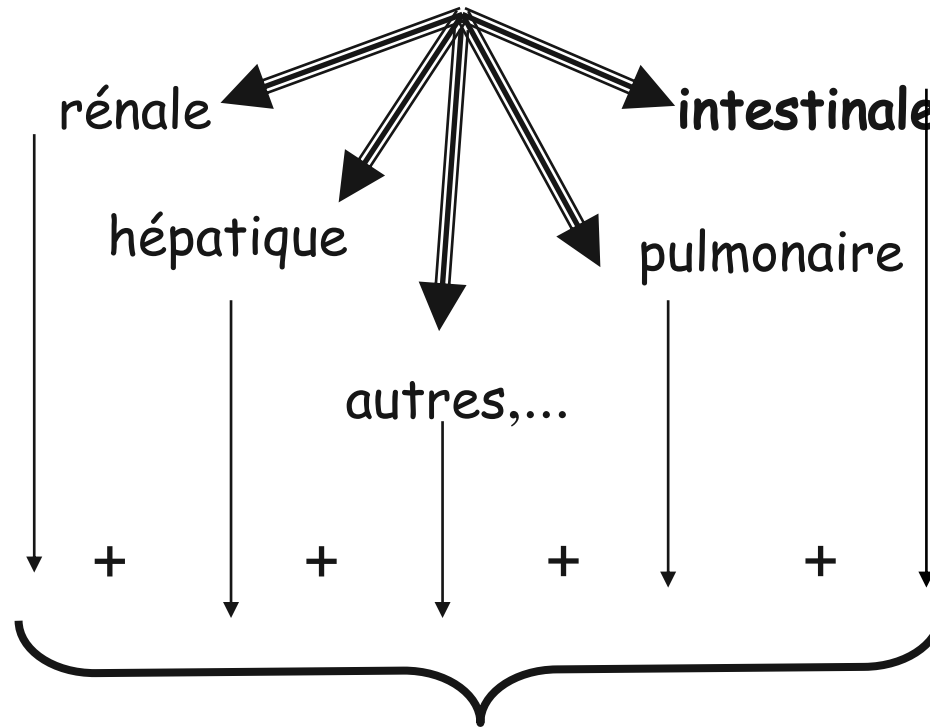
la capacité d'un tissu, organe ou organisme à éliminer d'un fluide (le sang, la lymphe) une substance donnée

le volume de solution totalement épuré par unité de temps

clairance

Élimination

L'épuration d'un toxique par l'organisme



La clairance totale

élimination rénale

Le rein est un organe spécialisé dans l'excrétion de nombreux toxiques et métabolites hydrosolubles

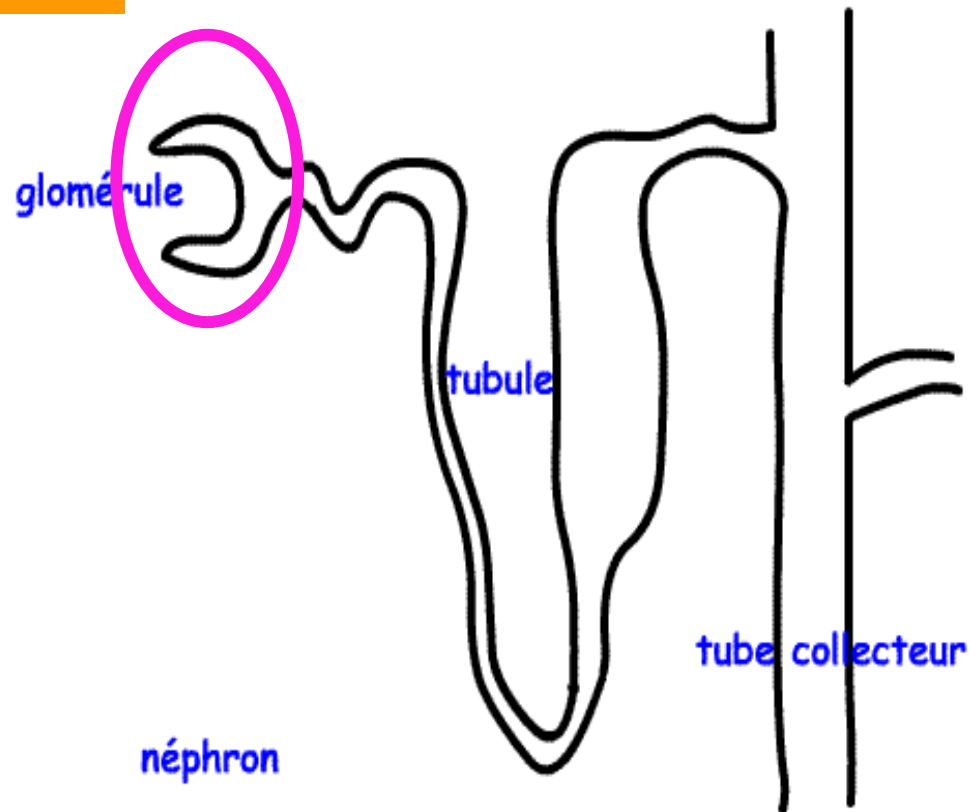
le néphron est l'unité élémentaire du rein

Chaque rein possède environ un million de néphrons

élimination rénale

le néphron

la capsule de Bowman



élimination rénale

-1- filtration glomérulaire:

forme libre du **toxique**, limite de taille (PM 68000),
fonction du débit glomérulaire,

Le glomérule se comporte comme un filtre non sélectif

filtration glomérulaire est liée au degré de fixation des
toxiques aux protéines plasmatiques

Pour que la filtration se fasse, il faut que la pression sanguine
soit suffisante pour permettre l'écoulement du filtrat

élimination rénale,

- 2- réabsorption tubulaire:
passive,
forme moléculaire (rôle du pH urinaire)

les substances neutres et liposolubles sont réabsorbées de façon passive

pH urinaire:

- urines acides: drogues alcalines éliminées
- urines alcalines: drogues acides éliminées

- 3- sécrétion tubulaire:
transport sélectif,
actif,
consommant énergie

Élimination par voie digestive

-1- Excrétion biliaire

Les *composés polaires*, les *dérivés conjugués* liés aux protéines plasmatiques sont éliminés par le foie.

Une fois dans la bile, où ils sont rarement réabsorbés dans le sang, ils sont éliminés dans les selles

-2- Sécrétion intestinale

suivant un gradient de concentration

-3- Sécrétion gastrique

les *composés basiques* sont sécrétés dans le liquide gastrique



L'élimination définitive (dans les selles)

élimination pulmonaire

L'élimination par les poumons

Les gaz et les vapeurs
de faible solubilité dans le sang

Les solvants organiques absorbés par
le tractus gastro-intestinal ou la peau

L'Alcootest utilisé pour déceler
et évaluer l'alcoolémie des conducteurs

Autres voies d'excrétion.

La salive

La sueur

Le lait

Les cheveux

MERCI

LA DETOXIFICATION



METABOLISME & ELEMINATION

LES ANTIDOTES

LES ANTIDOTES

DEFINITION

Un **antidote** est une substance ou un élément chimique pouvant guérir une personne ou un animal d'un poison .

Le terme **antidote** désigne une substance, généralement un **médicament**, qui prévient ou réduit les effets néfastes d'une autre substance considérée comme **toxique** ou d'un **médicament** le plus souvent pris en excès, volontairement ou involontairement.
L'**antidote** est un **antipoison**.

Cet effet **antidote** peut être obtenu par divers mécanismes, notamment l'effet agoniste – antagoniste

Classification

```
graph TD; A[Classification] --> B[Antidote d'action toxicocinétique]; A --> C[Antidote d'action toxicodynamique];
```

Antidote d'action toxicocinétique

Antidote d'action toxicodynamique

Antidote d'action Toxicocinétique

-1- Antidote limitant la biodisponibilité du toxique : charbon activé C'est l'effet observé avec le charbon activé et divers chélateurs spécifiques administrés par voie orale mais qui ne sont pas absorbés .

-2- **Antidote favorisant l'élimination du toxique sous forme inchangée,**

-- Au niveau pulmonaire : **oxygénation** pour les intoxications aiguës au **monoxyde de carbone**,

l'oxygène accroît l'élimination de l'oxyde de carbone

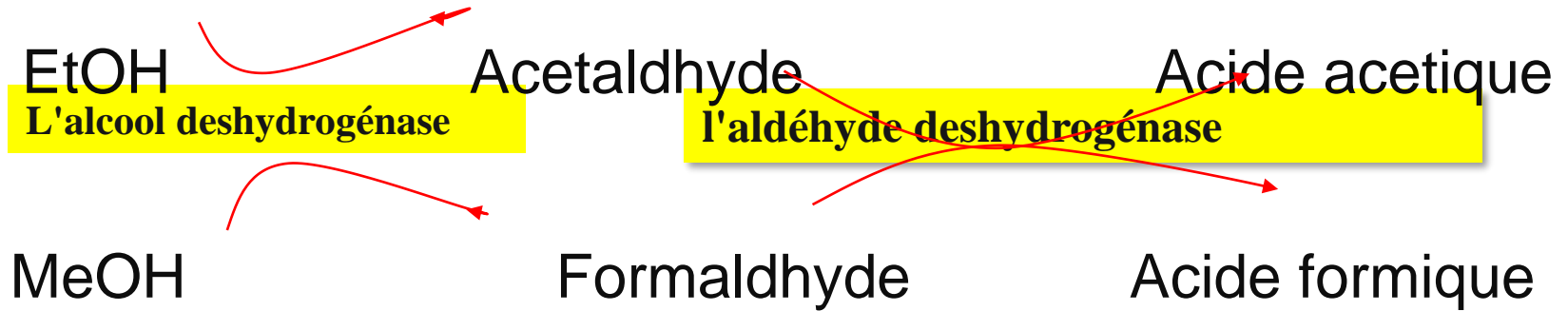
--Au niveau rénal : **déféroxamine** pour les intoxications aiguës par le **fer**,

c'est le mécanisme d'action des **chélateurs** des métaux lourds. Bien choisis et utilisés selon des protocoles stricts ils sont capables de diminuer la mortalité de ces intoxications

-3- Antidote favorisant un métabolisme inactivateur du toxique : **N-acétylcystéine** pour les intoxications aiguës au **paracétamol**

Au cours de l'intoxication par le paracétamol, la **N-acétylcystéine** n'empêche pas le métabolisme du paracétamol et la production de radicaux libres le rôle du **glutathion**, et la **N-acétylcystéine** est de capte chaque radical libre formé.

-4- Antidote inhibant un métabolisme activateur du toxique : éthanol pour les intoxications aiguës au méthanol



Les intoxications par le méthanol se caractérisent par le fait que ce produit ne sont pas toxiques par lui même mais subisse un métabolisme activateur.

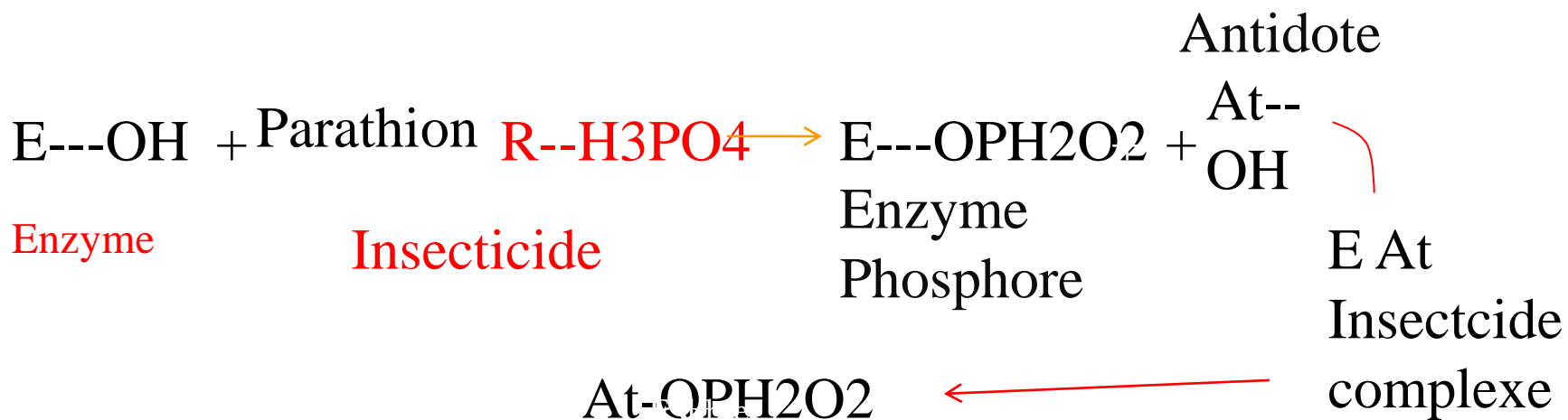
-5- Antidote modifiant la distribution du toxique dans l'organisme: thiosulfate, pour les intoxications aiguës aux cyanures

Le thiosulfate est le cosubstrat de l'enzyme hépatique transformant l'ion cyanure (CN⁻) en ion thiocyanate (SCN⁻) par incorporation d'un atome de soufre. Le thiosulfate est un antidote remarquablement efficace au cours des intoxications par les composés libérant lentement du cyanure.

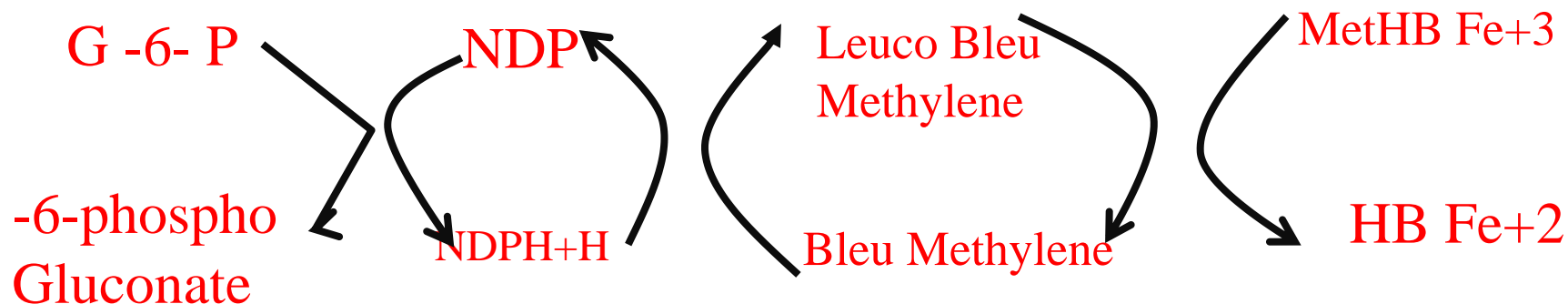


Antidote d'action toxicodynamique

-1- Antidote déplaçant le toxique de sa cible : Atropine pour les intoxications aiguës aux inhibiteurs de l'enzyme Acétyle Choline Estérase Parathion et Carbaryl,



-2- Antidote corrigeant les effets du toxique : Bleu de methylene pour les intoxications aiguës par le Nitrite qui provoque l'effet de MetHb



MERCI

LES RISQUES DES INTOXICATIONS



A - RISQUES CHIMIQUES

I - RISQUES D'INTOXICATION

Substances toxiques classées selon :

- voie de pénétration dans l'organisme

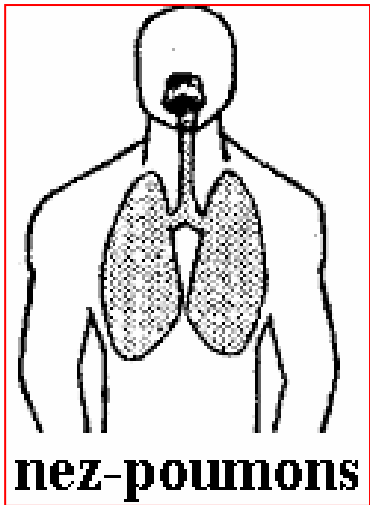
-type d'effet toxique

- mode d'action

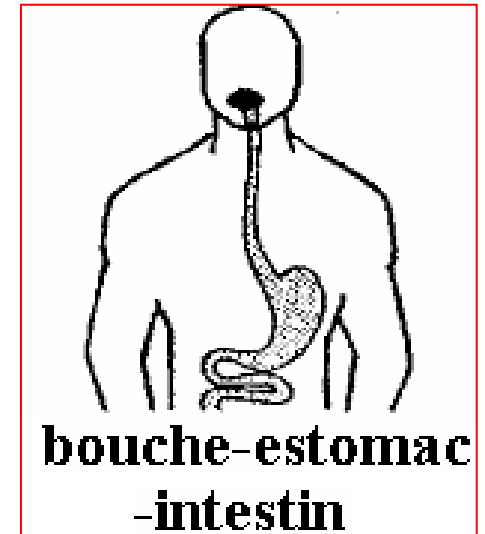
I.1 - Voies de pénétration

quatre voies

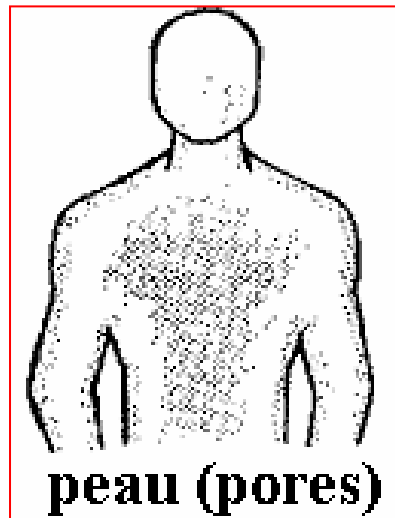
1-pulmonaire



3-orale



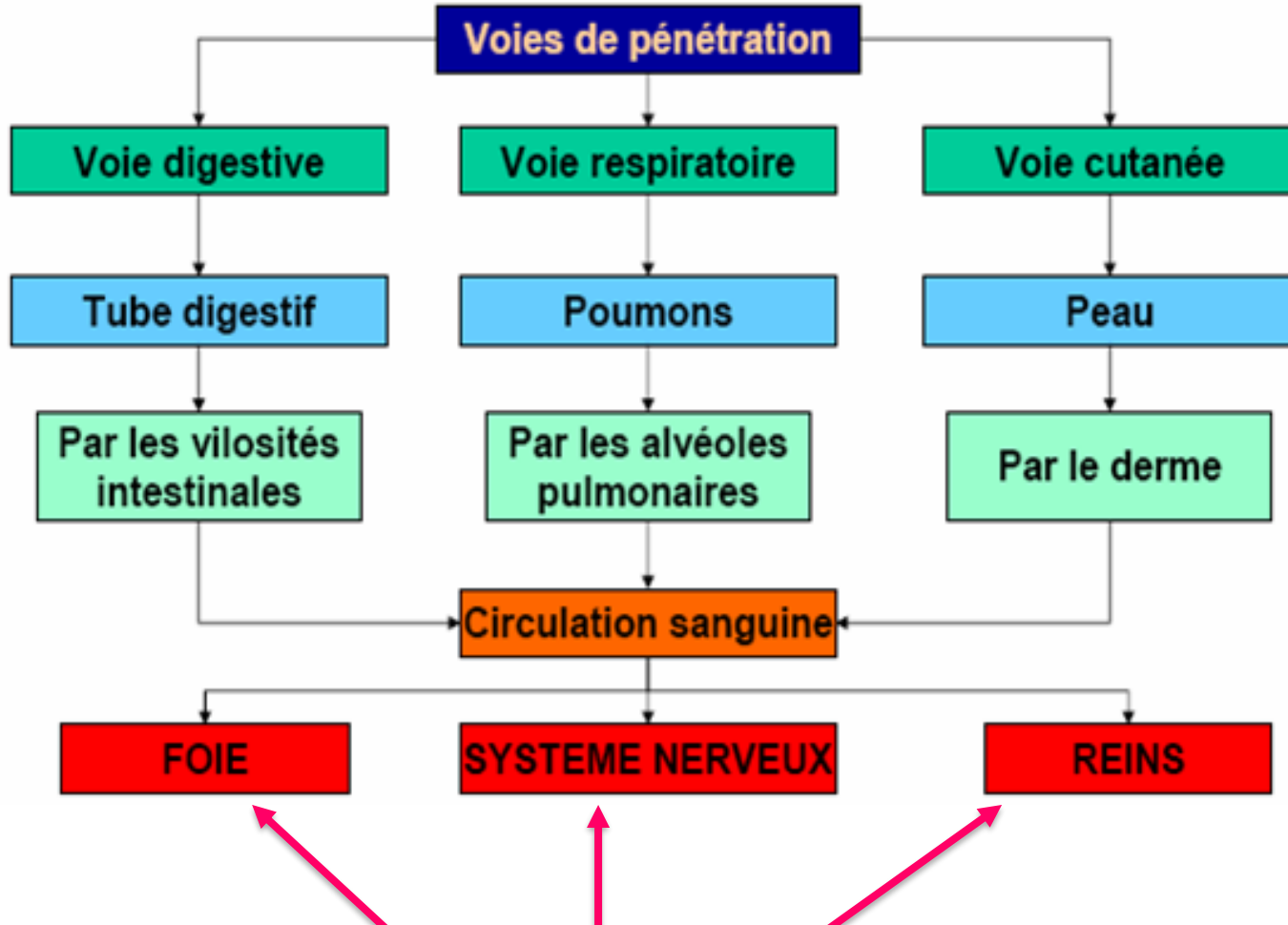
2-Transcutanée, percutanée



4-contacts oculaires

Les voies de pénétration et les cibles des toxiques

LES VOIES DE PENETRATION



Organes cibles

I.1.1 - Voie pulmonaire : inhalation

principale voie de pénétration
des toxiques dans l'organisme

plusieurs milliers de litres d'air par jour

⇒ c'est la voie la **plus sensible**

I.1.2 - Voie transcutanée

Deuxième voie de pénétration des toxiques

Absorption cutanée en fonction des propriétés physico-chimiques des produits.

**Effets locaux (allergie, nécrose)
ou systémiques)**

- Epiderme : protection naturelle
- Toxiques peuvent entrer par les pores même sans irriter la peau

Véhicules : produits absorbés très rapidement et qui vont véhiculer des composés incapables de franchir la barrière cutanée par eux-mêmes.

Ex. diméthylformamide (DMF) (HCO-N(CH₃)₂) c'est un solvant miscible à l'eau et à la majorité des liquides organiques

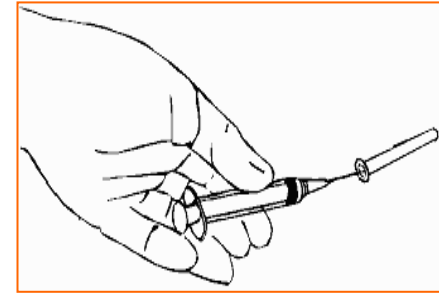
Solvants organiques capables de dissoudre des graisses suspectés de toxicité transcutanée

I.1.2 - Voie percutanée

casion de blessures

Ex. 1 -avec de la verrerie

2-avec des seringues



Risques d'intoxication existent surtout pour les produits très toxiques :

- toxiques aigus**
- produits biologiquement actifs..**

I.1.3 - Voie orale

Rare en milieu professionnel

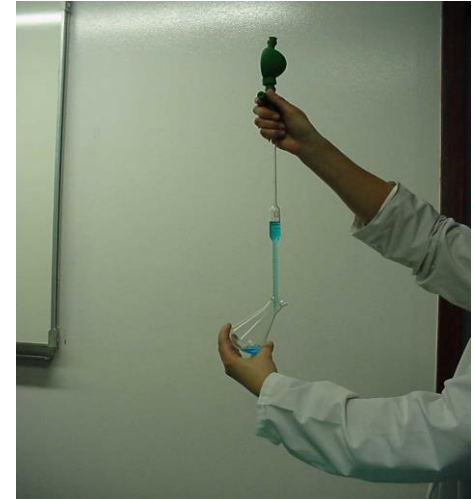
Ingestion de nourriture souillée
(au contact de vêtements ou de mains sales)

en pipetant

en siphonnant des produits

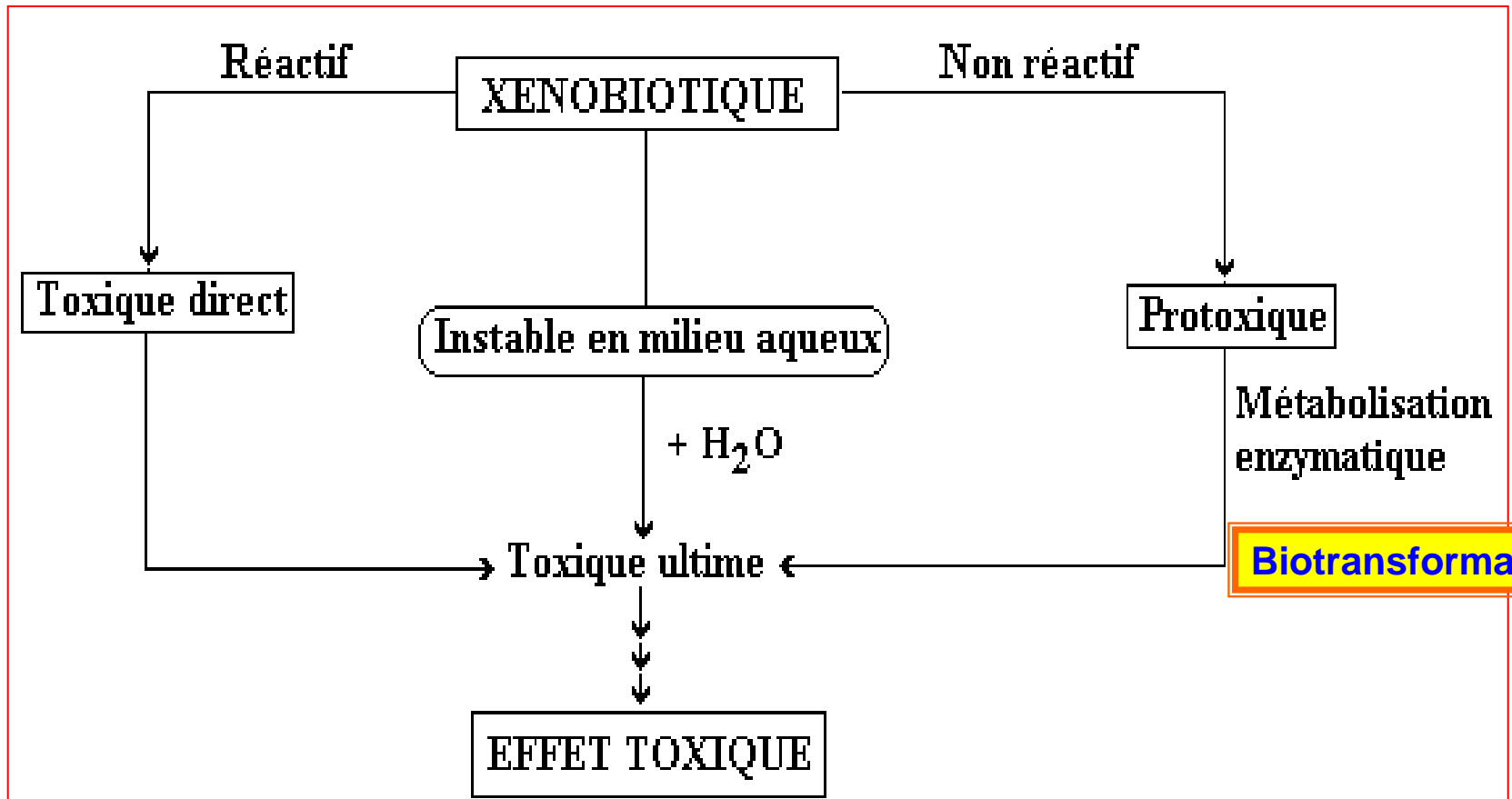
Criminelle ou suicidaire

accidentelle



I.2 - Toxicité selon la réactivité

Principaux types de toxiques selon leur réactivité



I.2.1 - Toxiques directs

- Produits doués d'une grande réactivité chimique

- Agissent directement sur l'organisme (organes cibles) :

sans aucune transformation

Ex. Agents alkylants très réactifs :

- sulfate de méthyle HSO_4CH_3

- diazométhane CH_2N_2

- Formaldéhyde CH_2O

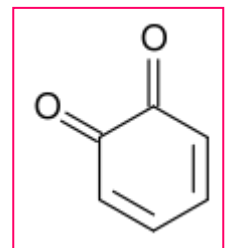
- **Produits alkylants** \Rightarrow introduire sur une molécule donnée un groupement de type alkyle
- Au niveau cellulaire, **les agents alkylants** attaquent les protéines et les acides nucléiques
- Transformation de ces constituants cellulaires en **dérivés substitués** modifiés, ne pouvant plus assurer normalement leurs fonctions

Autres toxiques directs

• Majorité des produits corrosifs :
acides, bases, oxydants forts,...

**Les produits corrosifs attaquent
principalement la peau et les
muqueuses.**

■ Exemple : *quinones...*



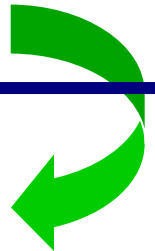
I.2.2 - Toxiques indirects

- Métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme
- Souvent, apparition d'intermédiaires au cours de la métabolisation bénéfique des toxiques dans le foie,

Des mécanismes enzymatiques de métabolisation existent également dans d'autres organes :

reins, cerveau, placenta, poumons, peau, cavité nasale...

Toxicité sélective de certains composés



I.4 - Toxicité selon le mode d'action des toxiques

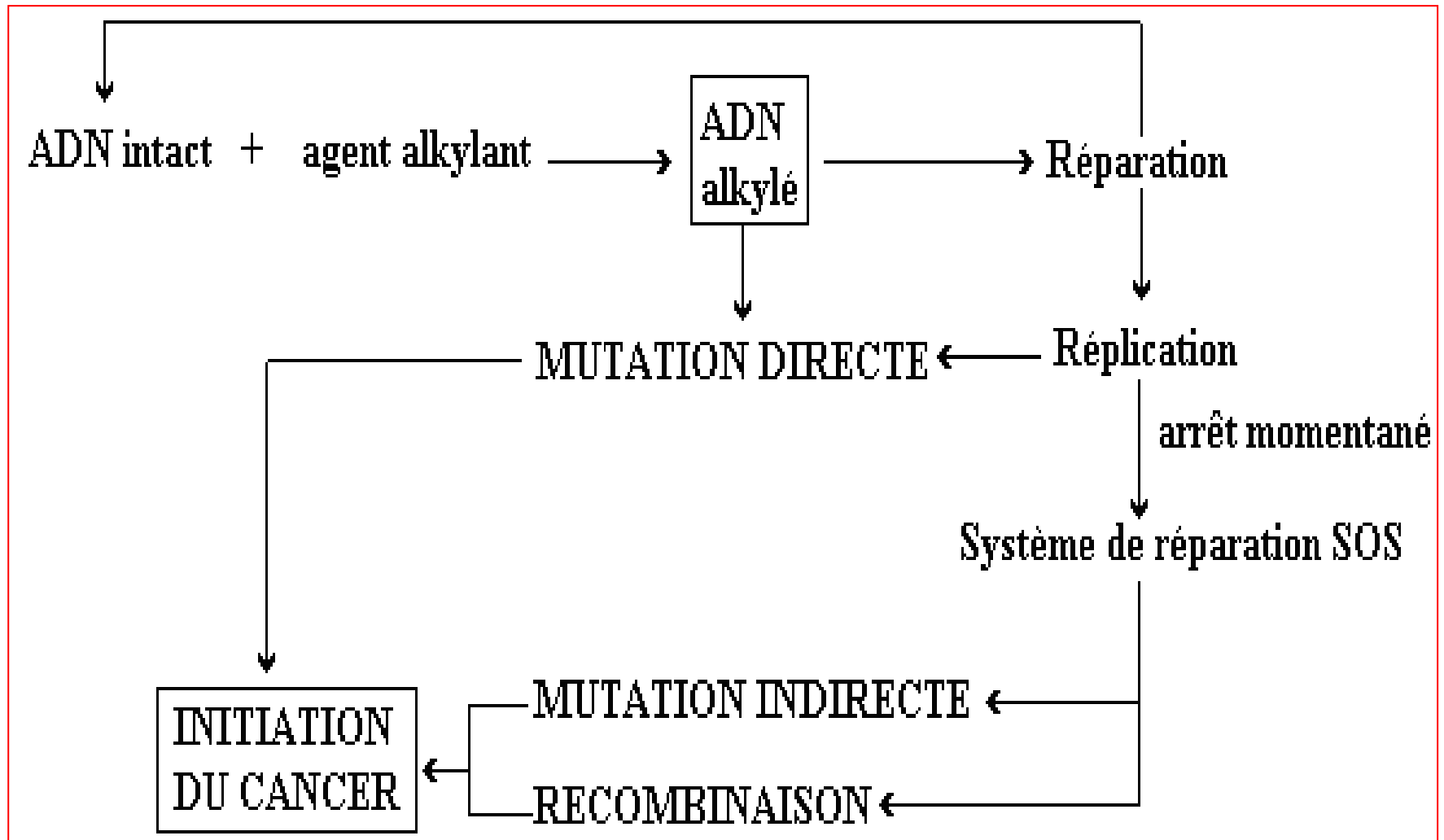
I.4.1 - Produits cancérogènes

- Cible privilégiée : ADN des chromosomes du noyau cellulaire
- Agents cancérogènes : produits chimiques, radiations ionisantes

Quelques principaux produits chimiques cancérogènes pour l'Homme

- **Amiante silicates** magnésiens ou calciques
- **Arsenic As**
- **Benzène C_6H_6**
- **Benzidine** 4,4-diamino biphenyle
- **Chlorure de vinyle** chloroéthène
- **Nickel et composés du nickel Ni**
- **Composés du chrome hexavalent** chrome VI

Initiation d'un processus tumoral à partir d'une alkylation de l'ADN



I.4.2 - Produits tératogènes

Substances agissant principalement sur **l'embryon** à des stades bien précis de son développement

Induisent une ou des **Anomalies**,
se manifestant par des **Malformations**

Principaux produits tératogènes chez la femme

Composés

Cibles

Diméthylmercure ($\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$)

Système nerveux central

Chlorure de vinyle **Système nerveux central**

Thalidomide

Squelette

de l'embryon

Médicament propriétés hypnotiques,
tranquillisantes

I.4.3 - Substances corrosives

**Substances provoquant la destruction
brutale des cellules et des tissus**

Souvent substances liquides, non combustibles
et très **réactives chimiquement**

La corrosion consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus suite à un contact avec un produit.

la peau Le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose.

les yeux 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.



IRRITATION DES YEUX



CORROSION DES YEUX



IRRITATION DE LA PEAU



CORROSION DE LA PEAU

ACIDES FORTS

- **Surtout les acides minéraux concentrés**
- **Attaquent facilement la peau et les yeux**

Lésions pénétrantes

**La cécité possible en cas de
projection abondante**

Exemples d'acides minéraux

- H_2SO_4 concentré contient du trioxyde de soufre (SO_3), très irritant pour l'appareil respiratoire
- HNO_3 émet des vapeurs riches en oxydes d'azote (mélanges de NO et NO_2), très dangereuses pour la peau et pour l'appareil respiratoire.
- HF entraîne des brûlures très longues à cicatriser.

Effets corrosifs comparés de divers acides

	ACIDES	EFFETS CORROSIFS	
		SUR LA PEAU	SUR LES POUMONS
Acidité croissante ↑	Acide perchlorique	++++	++
	Acide sulfurique	++++	++++
	Acide chlorhydrique	++++	++++
	Acide nitrique	++++	++++
	Acide fluorhydrique	++++	++++
	Acide formique	++	+
	Acide acétique	++	++

++++ : Destruction tissulaire profonde

+++ : Destruction tissulaire superficielle

++ : Irritant prononcé

+ : Irritant modéré

BASES MINÉRALES FORTES

• *NaOH, KOH*

• Attaquent très fortement les constituants cellulaires par :

- dissolution de la **kératine**
- hydrolyse des **lipides**
- dégradation des **protéines**

Effets corrosifs comparés de diverses bases

BASE S	EFFETS CORROSIFS
Hydroxyde de sodium	++++
Hydroxyde de potassium	++++
Hydroxydes d'ammonium quaternaire	++++
Ammoniaque	+++
Hydroxyde de calcium	+++
Diméthylamine	++
Carbonate de sodium	++
Hydrogénocarbonate de sodium	+

++++ : Destruction tissulaire grave

+++ : Destruction tissulaire simple

++ : Irritation prononcée

+ : Irritation modérée superficielle

Effet des acides et bases sur les yeux

Gravité de la brûlure oculaire due aux bases minérales fortes souvent plus importante que celle provoquée par une même quantité d'acide

pourquoi

Pour les acides

- Les acides forment des complexes avec les protéines du stroma, qui retardent et gênent leur pénétration.
- Ceci permet une protection modérée contre la pénétration d'acides faibles ou dilués, avec peu de dommages si le pH est $>$ à 2,5.

cependant

- Les alcalins réagissent avec les acides gras, détruisant les membranes cellulaires ce qui leur permet de pénétrer très rapidement dans les tissus.
- Après contact, ils pénètrent dans le stroma, puis en chambre antérieure.

- **Toutes les brûlures par bases concentrées sont potentiellement graves, même en Milieu Domestique** 1
produits pour déboucher les siphons
2 eau de Javel...

I.4.4 - Produits irritants

• Contact avec la peau ou les muqueuses ⇒
réactions inflammatoires

• Deux catégories :

- Irritants primaires : action uniquement locale

- Irritants secondaires : action locale + une action sur l'organisme entier.

L'irritation

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 oedème pulmonaire et de la difficulté à respirer);

les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

Quelques principaux irritants minéraux et organiques

Acide chlorhydrique

Acide nitrique

Acide phosphorique

Acide salicylique

Oxyde de phosphore (V)

Sulfure d'hydrogène...

I.4.5 - Produits allergisants

• Déclenchent une réaction anormale du système de défense immunitaire

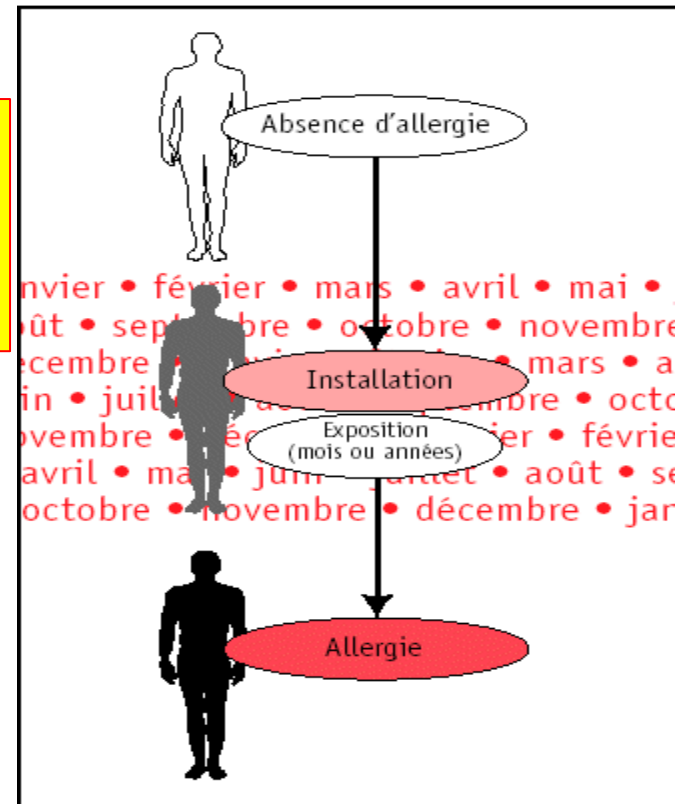
➡ troubles variables selon la cible :

- Eczéma
- Conjonctivite
- Rhinite
- Asthme
- Bronchite ...

L'allergie (la sensibilisation)

L'allergie est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques, ou biologiques généralement inoffensifs pour la plupart des gens. La réaction allergique survient lorsque le système immunitaire de l'individu reconnaît 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**.

On ne naît pas allergique. On le devient par un contact prolongé ou répété avec une substance.



Principales substances allergisantes

Composés

Aldéhydes

Anhydrides d'acides

Esters insaturés

Phénols

Amines

Hydrazines

Isocyanates

Effets allergisants

Dermites, asthme

Asthme, rhinite

Dermites

Dermites, dépigmentation

Dermites

Dermites

Dermites, conjonctivite, asthme

I.4.6 - Produits pulvérulents

- Ex. *Silice, Amiante, Fibres de verre*
- Inhalation prolongée ⇒ difficulté croissante à respirer

L'inhalation prolongée d'amiante peut entraîner des cancers (Broncho-Pulmonaires).

I.4.7 - Agents déshydratants

- Affinité pour l'eau
 - ⇒ Brûlures au contact de la peau ou des muqueuses
- Ex. *l'acide sulfurique*
l'acide perchlorique
KOH, NaOH
l'oxyde de calcium ou chaux vive
le toluène méthylbenzène , *les xylènes* diméthylbenzène
l'alcool absolu...

I.4.8 - Gaz et vapeurs

•Irritants simples : inflammations des muqueuses

Ex. NH_3 , HCl , H_2SO_4 , HNO_3 , HF ,
 CH_3COOH , Cl_2 , Br_2

•Irritants secondaires : inflammations des muqueuses + action toxique sur l'ensemble de l'organisme

Ex. H_2S , H_3P

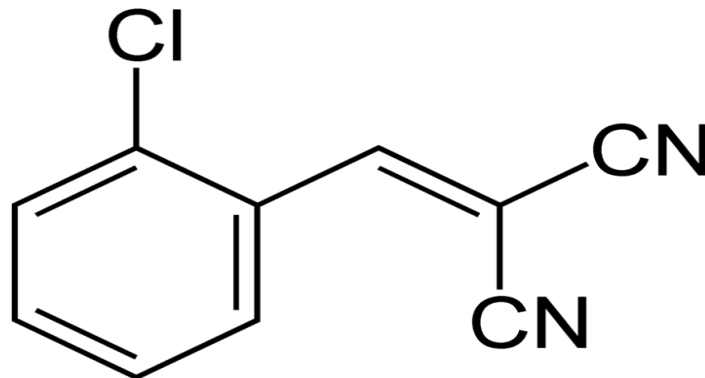
• **Asphyxiants simples** : dangereux à forte concentration (correspondant à 20 ou 30 % de l'air expiré)

Ex. N_2 , H_2 , He, CH_4 , C_2H_6

• **Asphyxiants chimiques** empêchant chimiquement l'oxygène de jouer son rôle : asphyxie, même à très faible dose

Ex. CO_2 , HCN

Les produits lacrymogènes
irritent fortement les yeux
et les voies respiratoires
supérieures.



2-chlorobenzylidène malonitrile

I.5 - Toxicité des solvants

Un solvant

- Produit au substance capable de dissoudre une autre substance

En général ses sont des solvants organiques

I.5.1 - Usages des solvants

multiples

- mise en solution
- extraction
- milieu réactionnel
- purification (cristallisation, chromatographie)
- agents de réfrigération polychlorobiphényles (PCB)
- matières premières ou réactifs
- lavage de la verrerie
- agents de nettoyage

I.5.2 - Principaux risques

- Risques liés à l'inflammabilité



**Parmi les solvants usuels, seul
le** sulfur de Carbone **CS_2** **peut s'enflammer
spontanément** à l'air.

Intoxication aiguë due aux solvants

- due à l'affinité des solvants pour les organes riches en lipides
 - **En priorité : *systeme nerveux, coeur, foie, reins...***

CHCl₃ Chloroforme peut déclencher une **hyperexcitabilité** du myocarde entraînant une **défaillance cardiaque**.

La toxicité cardiovasculaire

Ce sont les effets sur **le cœur** et **les vaisseaux sanguins**.
L'exposition aiguë à des doses élevées de certains produits comme le **trichlorotrifluoroéthane** **Cl₂FC-CClF₂**, peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, tels qu'un ralentissement des battements du cœur (bradycardie).

Intoxication à long terme due aux solvants

Dépend de la capacité des divers organes

(foie, reins, poumons, moelle osseuse, système nerveux...)

à transformer des substances xénobiotiques comme les solvants

On substances toxiques



Sélectivité variable

Atteintes dues aux solvants :

1 réversibles :

troubles hépatiques, rénaux

2 irréversibles :

anémie aplasique (absence de formation de globules rouges)

3 *cancers*

I.5.3 - Principaux solvants dangereux

Solvants hydrocarbonés

• hydrocarbures saturés :

seul l'**hexane** C_6H_{14} , par exposition prolongée

⇒ atteinte des nerfs périphériques :

⇒ polynévrite neuropathie périphérique

(paralysie des membres inférieurs)

De tous les solvants, seul *le benzène*

est reconnu comme une substance cancérogène chez l'Homme

L'exposition répétée, à des doses même très minimales :

⇒ atteinte de la moelle osseuse, centre de formation des cellules sanguines

⇒ anémie aplasique leucémie cancer
du sang

• *Toluène et xylènes* : A long terme

Provoque des lésions irréversibles du système nerveux central **encéphalites**

atteinte des fonctions psychophysiologiques

Insomnie

Troubles du comportement ...

Solvants halogénés

En général, toxicité importante sur le **système nerveux**, parfois sur le **coeur**

Ex : Dérivés éthyléniques chlorés

Autres toxicités :

- **hépatotoxiques redoutables**
- **dangereux pour les Reins**

Ex : CCl_4 , $CHCl_3$

Solvants oxygénés

Alcools :

- Le plus nocif : *Méthanol*
- Toxique cumulatif, action sélective au niveau du nerf optique
 - ⇒ baisse de l'acuité visuelle aboutissant souvent à la cécité

Solvants oxygénés

Ethers :

- *Ex. 1,4-dioxanne*
- irritant de la Peau, des Yeux,
des Voies respiratoires
- Hépatotoxique
- Néphrotoxique

Solvants azotés

- Beaucoup de solvants azotés tels que *Nitroalcanes*, *Nitrobenzène*, *Aniline*.ce sont des toxiques du sang.
- *DMF* diméthylformamide , solvant irritant qui pénètre facilement à travers la peau : Hépatotoxique

الله يحمي الجميع

Pr LALAOUI K



Fin du chapitre