

# Introduction à la toxicologie



# Toxicologie

D'origine grec : TOXICON (poison) et LOGOS (science).

Discipline scientifique qui s'occupe des **toxiques**, de leurs **propriétés**, de leur **devenir dans l'organisme**, de leur **mode d'action**, de leur **recherche** dans différents milieux et des moyens de **combattre** leur nocivité.

Ce n'est pas seulement une science descriptive mais c'est aussi une **science appliquée**, donc elle a besoin d'autres disciplines: **biologie, clinique, chimie, pharmacocinétique et pharmacodynamique**.

# Domaines de la toxicologie

- Toxicologie médico-légale (expertises judiciaires) ;
- Hygiène alimentaire (additifs, contaminants ...) ;
- Hygiène sociale : étude des toxicomanies et lutte contre la drogue ;
- Toxicologie professionnelle (industrie, agriculture ...) ;
- Ecotoxicologie : pollution de l'air, des eaux, et du sol et leurs répercussions sur l'homme et les équilibres biologiques;
- Cosmétotoxicologie: applique les méthodes de la toxicologie médicamenteuse, de la médecine du travail aux produits cosmétiques;
- Toxicologie médicamenteuse: étudie les effets secondaires et toxiques suite à des concentrations anormales par rapport à la concentration physiologique ou thérapeutique, ou à une exposition trop longue ou répétée, à des substances médicamenteuses.

## POISON

« On dit qu'une substance est un poison lorsque après **pénétration** dans l'organisme à une **dose** relativement élevée en 1 ou ++ fois très rapprochée , ou par petites doses longtemps répétées , elle provoque de façon **passagère ou durable** , des troubles d'une ou de ++ fonctions , troubles pouvant amener la mort »

FABRE

« Aucune substance n'est un poison en elle-même, c'est la dose qui fait le poison »

**Paracele (XVIe siècle)**

# XÉNOBIOTIQUE

Substances chimiques **exogènes** introduites dans l'organisme vivant.

## TOXIQUE

- Substance provoquant des **effets délétères** , après pénétration dans l'organisme, des troubles d'une ou de plusieurs fonctions vitales, pouvant aller jusqu'à leur suppression complète et amener la mort
- de façon passagère ou durable,
- Quelle que soit la dose
- Quelle que soit la voie d'administration
- à dose relativement élevée, administrée en une fois ou plusieurs fois très rapprochées,
- ou par petites doses longtemps répétées.

- Le toxique peut être de **source naturelle** (ex. : poussières, pollen), ou de **nature chimique** (ex. : acétone) ou **biologique** (ex. : aflatoxines, anthrax).

# NOTION DE DOSE

- C'est un **rapport** existant entre le **poids de la substance** absorbée par l'organisme sur le **poids de cet organisme**.

Ex: 4,6mg/Kg/Jr.

Le toxique est lié à la notion de dose.



# Toxicité

Caractère des substances chimiques qui, au contact ou après pénétration de l'organisme, ont la propriété de causer un **dysfonctionnement** à l'échelle moléculaire, cellulaire ou organique.

# Modulation des effets toxiques

- **Facteurs concernant la substance toxique**

- La voie d'administration et la rapidité d'administration

- La concentration

(les acides sont plus corrosifs sous forme concentrée que diluée)

- La nature du véhicule associé:

(les huiles peuvent augmenter la toxicité du parathion =

- Biotransformation

(soit il peut subir dans l'organisme une **détoxification** ou une **toxification** (ex: méthanol en formaldéhyde))

- **Facteurs concernant le sujet atteint par le toxique**

- Espèce (faible toxicité de la Thalidomide sur le rat )
- Différences génétiques au sein d'une même espèce : idiosyncrasie
- Age (forte sensibilité des jeunes enfants et personnes âgées)  
(Pb est 5x mieux absorbé chez l'enfant )
- Sexe
- Poids corporel  
(les toxicités sont généralement exprimées en mg / kg poids corporel)
- État nutritionnel (plus forte toxicité à jeun)
- Pathologies (insuffisance hépatique, rénale...)
- Facteurs physiologiques (hyperventilation, grossesse, ...)

- **Autres facteurs de toxicité**

- Intolérance

- ***Naturelle*** (sensibilité d'espèce, polymorphisme génétique)

- ***Acquise*** (réactions allergiques)

- Tolérance : adaptation de l'organisme à certaines substances

- ⇒ augmenter les doses pour retrouver les mêmes effets

- Dépendance à l'égard des drogues ou substances psychoactives

- **Interactions:** La toxicité d'une substance peut être modifiée par l'exposition préalable, simultanée ou consécutive à une autre substance. Les effets peuvent s'amplifier ou au contraire se combattre

- **Synergie:** Si l'effet global est **supérieur à la somme des effets** de chaque substance prises séparément, il y a effet synergique ou potentialisation des effets

Ex : amiante + tabagisme ; CCl<sub>4</sub> + éthanol

- **Addition (additivité) :** la réponse est **égale** à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.
- **Potentialisation :** elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité **augmente** la réponse d'une autre substance.
- **Antagonisme :** la réponse est **inférieure** à la somme des réponses des substances prises individuellement.

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

\* L'additivité est souvent prise en considération « par défaut » lorsqu'il n'existe pas d'information connue sur l'interaction.

**Tableau 9.** Interactions possibles entre certains produits chimiques

# 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).
- Ainsi, pour un tissu tel que celui du foie, qui a une importante **capacité de régénération**, la majorité des atteintes sont réversibles; au contraire, elles sont généralement irréversibles lorsqu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux central, les neurones ne pouvant pas être facilement remplacés. Des effets tels que la cancérogénicité et la tératogénicité sont généralement considérés comme des effets irréversibles.

# CLASSIFICATION DES EFFETS TOXIQUES

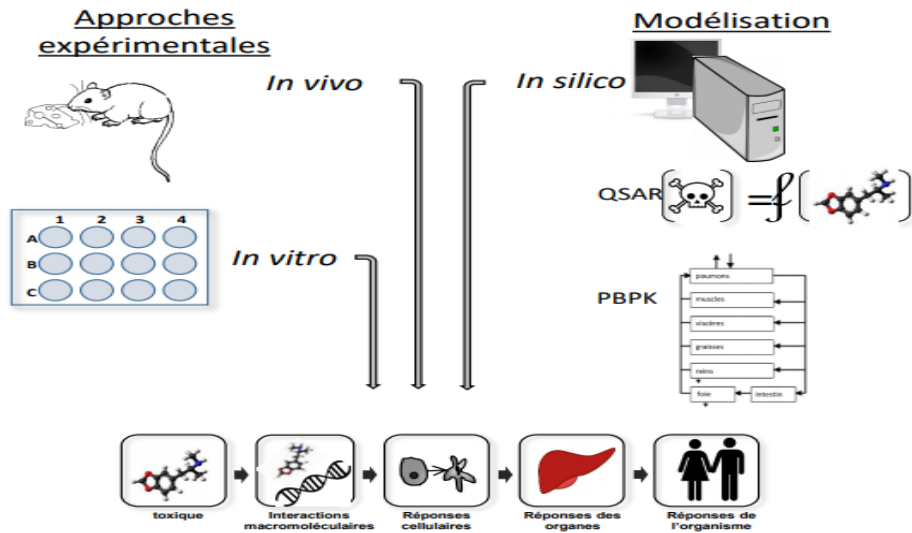
Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

- 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, cancérogène;
- l'utilisation : pesticides, savons, solvants ;
- l'étiquetage : matière corrosive;
- la famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.



## ETUDE TOXICOLOGIQUE

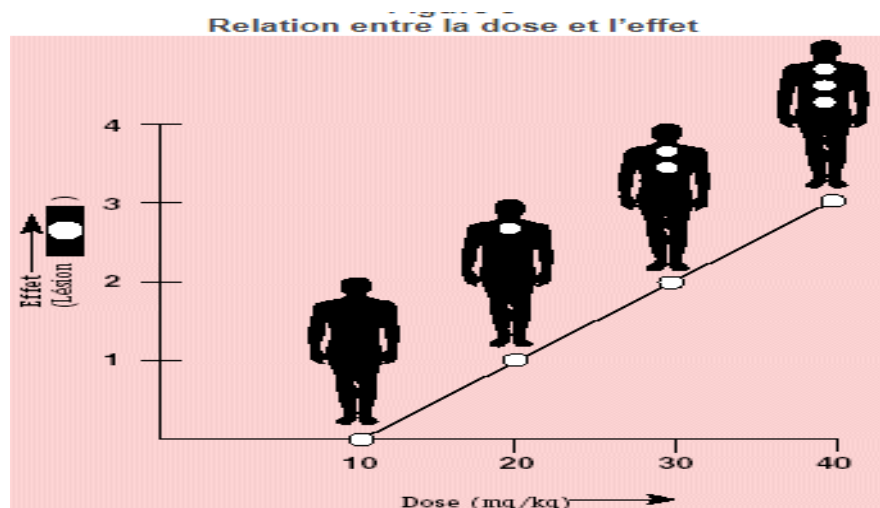
L'évaluation et la classification de la toxicité permettent de regrouper les produits chimiques dans des **catégories générales** selon leur effet toxique essentiel. Elle peut avoir une valeur administrative **d'avertissement et d'information**.



### 1. Notion de dose-réponse

La **dose** est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé. Des doses croissantes résultent généralement en une augmentation de l'intensité et de la diversité des effets toxiques. C'est ce qu'on appelle la relation **dose-effet** ou **exposition-effet**.

Une augmentation de la dose peut entraîner une augmentation des effets chez un individu ; la proportion des individus affectés par une dose donnée devrait augmenter avec l'accroissement de la dose.



La dose est souvent exprimée en tant que **quantité** (mg/kg de poids corporel) de substance ayant pénétré l'organisme.

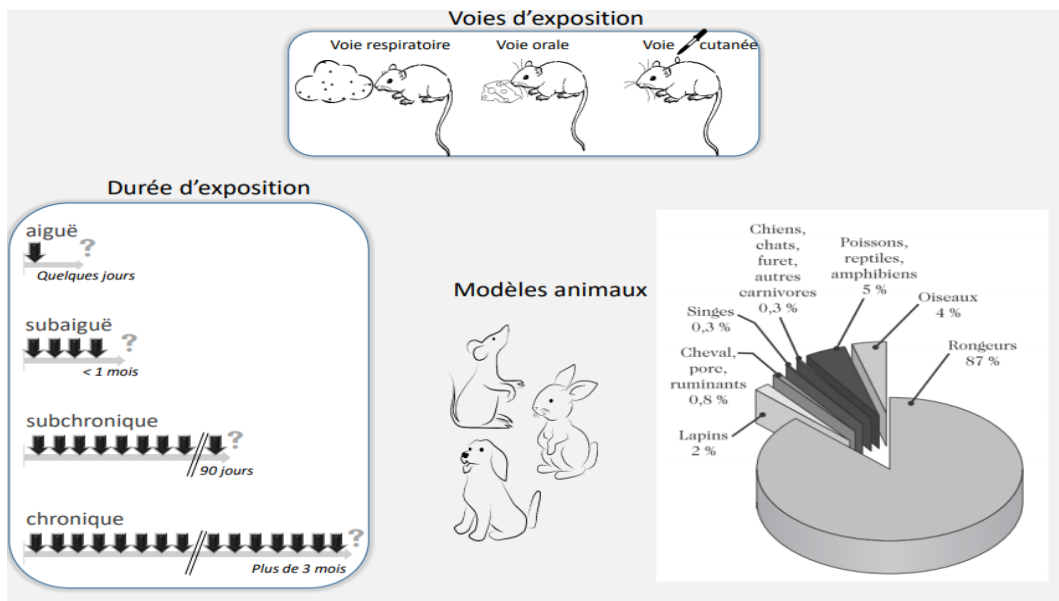
La notion de dose comporte souvent un paramètre temporel, même s'il n'est pas toujours exprimé.

La **dose théorique** selon la loi de Haber est  $D = c \times t$

où D est la dose, c la concentration du xénobiotique dans l'air et t la durée d'exposition à un produit chimique.

## 2. SUBSTRAT : *Organismes complets*

- **L'homme**: il peut être utile dans les études épidémiologiques rétrospectives chez les patients soumis à des xénobiotiques.
- **Les animaux**: principalement sur des rongeurs. Les résultats ne sont pas à 100% extrapolables à l'être humain.



## 3. DIFFERENTS TYPES D'EXPOSITION

### 3.1. Toxicité à court terme ou aiguë

Elle est caractérisée par l'apparition d'effets indésirables suite à l'administration d'un xénobiotique **en une dose ou en doses multiples en moins de 24 heures (court terme)**.

**Exemples**: une overdose d'héroïne, les barbituriques, le CO, les organophosphorés pulvérisés, les gaz industriels toxiques (cyanure, sarin), les dioxines, le fluorure de sodium,...



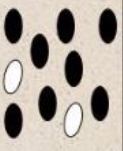




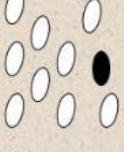

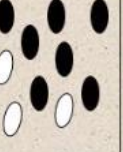


#### ➤ Paramètres étudiés

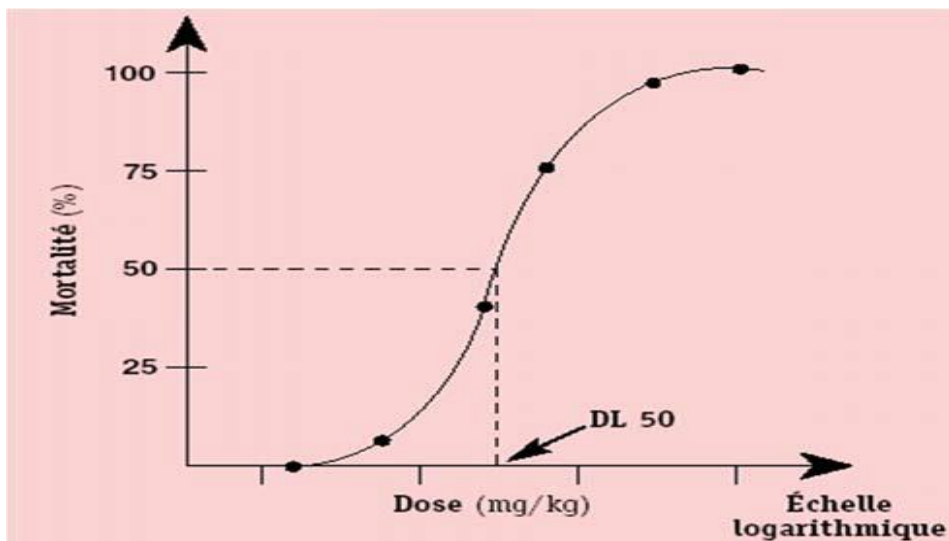
- Détermination de DL50 (Dose létale 50),
- Calcul du NOAEL (dose maximale non létale),
- Examens physiologiques,
- Signes de toxicités (date, heure, sévérité, durée, évolution).

- **Test de toxicité aiguë (DL50 (dose létale 50))** : Est la dose qui donnée en une seule fois provoque dans un délai de 14 jours la mort de la moitié des animaux exposés.

**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.
- Elle est exprimée en mg/kg de poids de l'animal.

6 lots au moins de 10 individus (jeunes individus en excellente santé recevant une nourriture équilibrée)						
Espèce A						
Espèce B						
Dose en une fois	Lot témoin 0 mg	15 mg	18 mg	20 mg	23 mg	26 mg



- OMS définit:
  - une substance **extrêmement toxique** comme celle dont la DL50 < 5 mg/kg;
  - Une substance **très toxique** possède une DL50 comprise entre 5 et 50 mg/kg;
  - Substance est **toxique** entre 50 et 500 mg/kg;
  - plus de 500 mg/kg la substance est **peu à atoxique**.
- **Dose maximale non létale NOAEL** : Elle se définit comme étant la dose la plus forte pour laquelle aucun effet toxique n'est observable.

### 3.2. Toxicité à moyen terme ou subaiguë :

Elle est caractérisée par l'apparition d'effets indésirables suite à l'administration d'un xénobiotique **en doses multiples en moins d'un mois (moyen terme)**. Il y a une quantité assez importante de substance dans l'organisme, et des symptômes manifestes apparaissent peu de temps après.

#### ➤ Test de toxicité subaiguë ou à court terme :

##### **Méthode :**

- On administre à 1 lot d'animaux 1 dose journalière de la substance à tester pendant une durée qui correspond à **10% de sa vie** (soit 90 jours chez un rat).
- Pendant cette durée : on étudie la croissance, la reproduction et le comportement des animaux.
- Au terme du traitement : on sacrifie les animaux et on examine les tissus.

### 3.3. Toxicité à long terme ou chronique

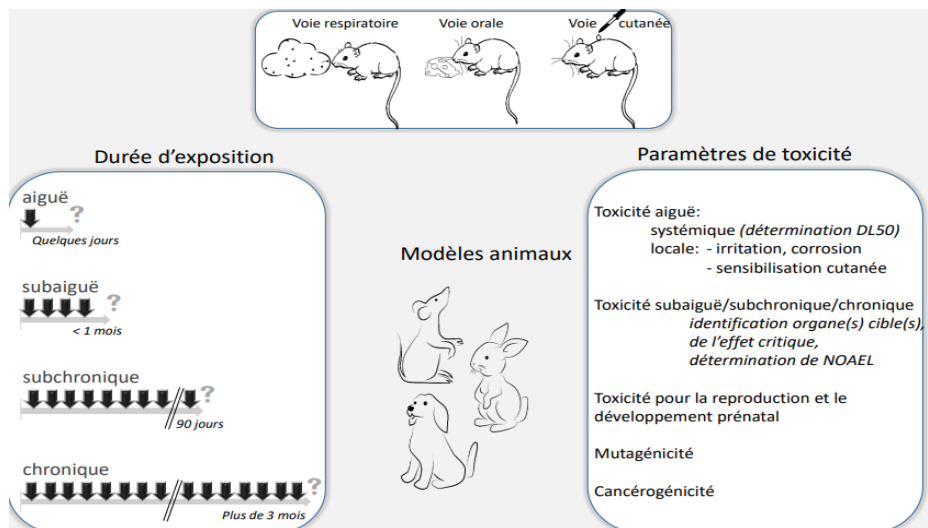
Elle est caractérisée par l'apparition d'effets indésirables, fonctionnels ou anatomo-pathologiques, suite à l'administration **répétée** d'un xénobiotique pendant plusieurs mois (plus de 3 mois).

La quantité de substance dans l'organisme est **faible ou très faible** et les symptômes se manifestent généralement longtemps après le début de l'intoxication.

**Exemples:** fluorure, métaux lourds, DDT.

#### ➤ Test de toxicité à long terme ou chronique:

**Méthode :** On administre aux animaux des doses de substance connues pendant toute la vie voire la descendance.



- **Dose sans effet (DES) :** C'est la quantité maximale de substance toxique qui peut être ingérée par un animal quotidiennement, pendant toute sa vie sans provoquer de trouble physiologique (en mg/Kg de poids corporel).
- **DJA (Dose Journalière Acceptable) :** Elle est définie comme la dose maximale d'une substance susceptible d'être ingérée quotidiennement pendant la vie entière, sans risque pour la santé.

Généralement rapportée au kg de poids corporel, cette DJA est calculée à partir de la dose maximale sans effet nocif décelable (DSEIO ou DMEIO ou DSE) de la substance, déterminée chez l'espèce animale la plus appropriée et exprimée de la même manière, en lui appliquant un facteur de sécurité (FS ou FI)

$$DJA = DSE/FS$$

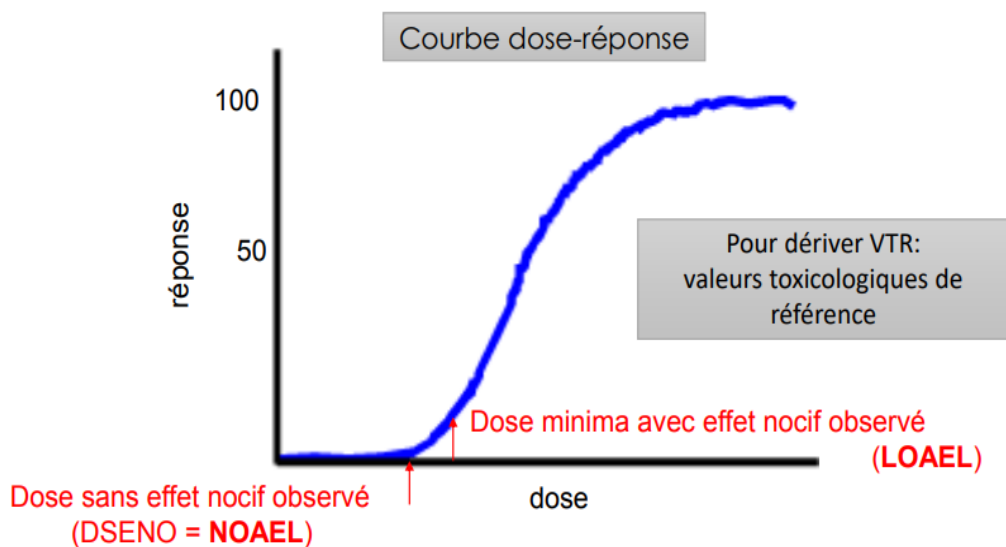
Les FS (facteur spécifique) appliqués sont au nombre de 4. Il s'agit :

- Facteur interspécifique
- Facteur intraspécifique
- Adéquation des résultats de l'étude
- Nature de la substance et gravité de l'effet

$$DJA \text{ humaine} = DES / 100 \text{ (en mg/Kg de poids corporel)}$$

- Un facteur x 10 = facteur spécifique , on suppose que l'être humain est 10 plus sensible que l'animal sensible testé.

Un facteur x 10 = facteur de sécurité individuel : dans un groupe humain, tout les individus n'ont pas la même sensibilité



## Notion toxicocinétique

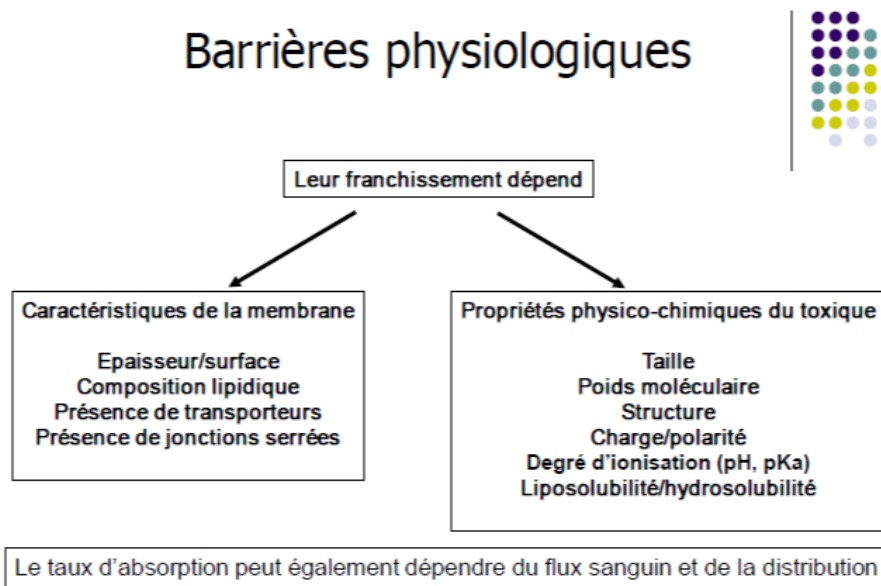
L'intensité et de la nature des effets toxiques d'un xénobiotique sont en relation avec sa concentration au niveau des cellules cibles. Et celle-ci dépend d'autres facteurs (ADME).

Toxicocinétique est l'étude descriptive et quantitative :

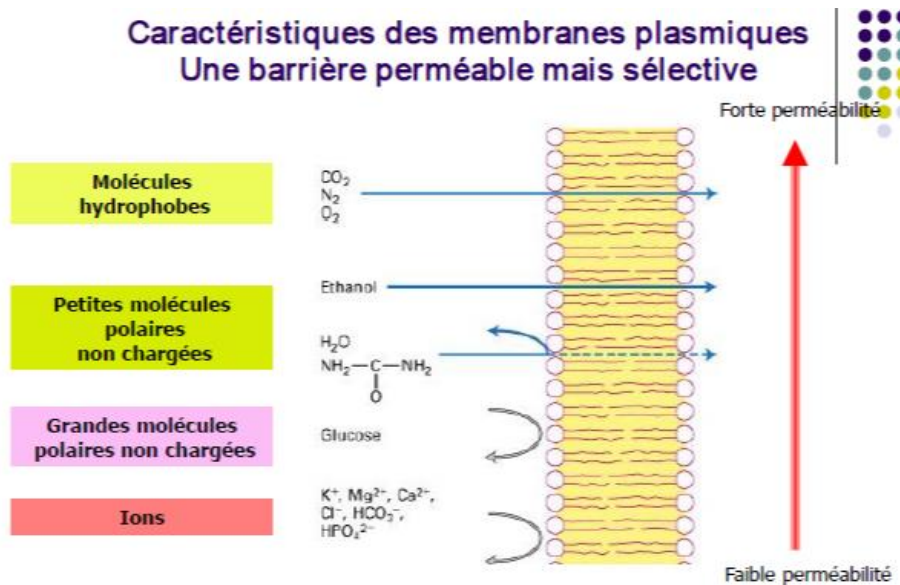
- Descriptive : facteurs ADME
- Quantitative : description mathématique des phénomènes (Modèle, paramètres toxicologique (clearance, volume de la distribution....))

### I- Passage au travers des membranes biologique :

## Barrières physiologiques



## Caractéristiques des membranes plasmiques Une barrière perméable mais sélective



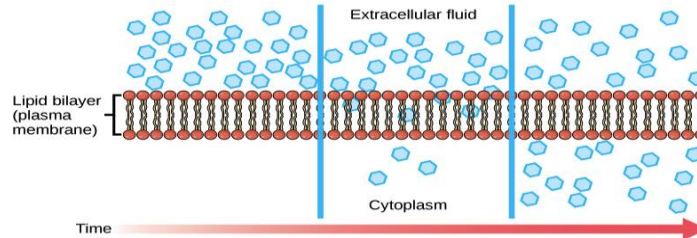
Les protéines membranaires de transport sont indispensables pour le transport des molécules polaires et des ions.

Figure 1

### 1- Diffusion passive :

Concerne un grand nombre de toxiques. Sans consommation d'énergie

Elle dépend du gradient de concentration et de la membrane : Les molécules vont passer du milieu le + concentrée vers le milieu le – concentré.



Membrane (80% de phospholipides) : **Lipophilie** de la substance

Ex: -Mannitol (peu lipophile) passe très peu, Acide acétyl-salicylique (lipophile) traverse

Forme ionisées des toxiques elle est peu liposoluble et ne traversent pas et la forme non-ionisées elle est liposoluble et traversent. Egalement faut noté que le pH du milieu intervient dans l'ionisation des acides et des bases faibles.

Ex: Acide benzoïque diffuse mieux en milieu acide.

Endothélium capillaire de la barrière hémato-encéphalique possède une structure particulière ce qui limite le passage vers le cerveau (ainsi protégé). De même, pour la barrière hémato-placentaire.

Principal mécanisme de transfert au travers des membranes

Transport : - Non saturable  
- Non spécifique

Dépend de : Liposolubilité  
Gradient de concentration

La vitesse de diffusion (V) peut être modélisée par la loi de Fick:

$$V = \frac{DSK (C_{ext} - C_{int})}{E}$$

( $C_{ext} - C_{int}$ ) : gradient de concentration  
D : coefficient de diffusion du xénobiotique (taille et ionisation)  
S : surface de la membrane  
K : coefficient de partage du xénobiotique (lipophilie)  
E : épaisseur de la membrane

### 2- Filtration :

Le flux de l'eau à travers des pores membranaires peut produire le passage des toxiques.

Les pores de la plupart des cellules ont un diamètre de 4nm elle laisse traverser les toxiques hydrosolubles de masse molaire faible (100-200). Les membranes des glomérules dont les pores sont de 70nm, laisse passer molécules de masse molaire plus forte.

Ex: Ethanol traverse la membrane par filtration.

### 3- Transport actif :

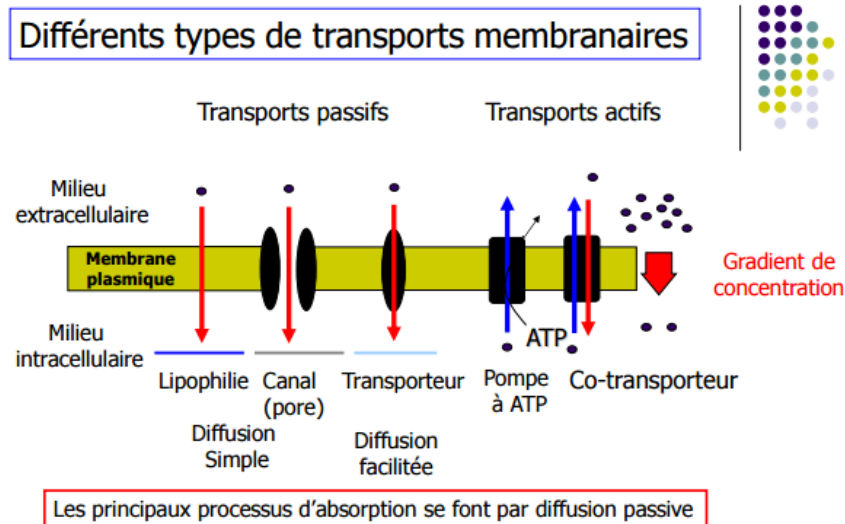
Implique l'intervention de transporteurs macromoléculaire. C'est un Processus énergie-dépendant. Elle se fait Contre le gradient de concentration et Il peut être saturable.

Elle a rôle important dans l'élimination des toxiques.

#### 4- Endocytose:

- Absorption des particules solide: phagocytose
- Absorption des particules liquide: pinocytose

Ce mécanisme intervient particulièrement au niveau des alvéoles pulmonaires (macrophage) et le système réticulo-endoplasmique du foie et de la rate.



## II- Voie de pénétration des xénobiotiques :

### 1- Voie Orale (digestive) :

L'estomac à pH 1-2, l'intestin à pH 5-8, l'irrigation sanguine importante et l'existence de transporteurs font que la voie digestive est un site de résorption

L'absorption dépend de la lipophilie et de l'ionisation de la molécule.

Les acides faibles (acide benzoïque), peu ionisé au pH acide de l'estomac et les substances liposolubles, ont une absorption gastrique.

Ex: Aniline, peu ionisée en milieu neutre ou légèrement alcalin et lipophile et l'Amphétamine (base faible) ont une absorption intestinal

Quelques toxiques traversent par le transport actif (cobalt, cuivre, plomb, manganèse ...). Aussi par pinocytose (ex: polystyrène traversant la paroi intestinale)

- Les toxiques arrivent par la veine porte jusqu'au foie.
- La voie digestive, concerne également l'exposition respiratoire (tapis muco-ciliaire).
- **Cavité buccale** : l'absorption n'est pas importante du fait de la brièveté du séjour du toxique dans la bouche (ex les cyanures et cocaïne). La zone maximale d'absorption c'est la zone perlinguale.
- **L'estomac** : Pas d'absorption pour les bases et les acides forts,

La sécrétion du mucus par les glandes, l'absorption des aliments se fait lentement ou pas du tout (sauf pour l'alcool, aspirine, et les médicaments ayant un pKa acide).

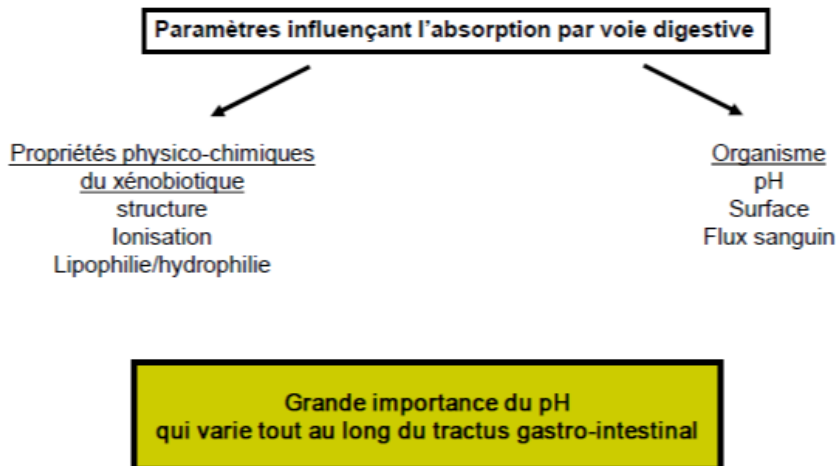


- **Grêle et colon** : c'est là où il y a le maximum d'absorption, et les parties extrêmes -duodénum et rectum- sont les zones privilégiées d'absorption.

Grande Surface d'échange +++ (environ 100 à 200 m<sup>2</sup>), donc augmentation du temps de contact.

Passage acides et bases faibles, Diffusion passive +++ et transports facilités et actifs (métaux, calcium...)

- **Le rectum** : absorbe grâce à la veine hémorroïdale supérieure surtout.



- Facteurs influençant l'absorption gastro-intestinale
  - constante de dissociation
  - liposolubilité
  - solubilité et stabilité au pH du milieu
  - nature du vecteur
  - mobilité du tractus gastro-intestinal
  - débit sanguin
  - action d'enzymes
  - formation de composés insolubles
  - jeûne
  - exposition par voie respiratoire (déglutition)
  - hygiène (ex: manger ou fumer sur son lieu de travail)

## 2- Voie d'entrée cutanée :

La première barrière rencontrée par les toxiques est l'épiderme et surtout la couche cornée.

- **La peau** : L'absorption des toxiques hydrosolubles est très faible, par contre celles des toxiques liposolubles est importante (ex : substances organophosphorées, plomb ...)
- **Les muqueuses** : ne possèdent pas un revêtement protecteur, de plus elles sont richement vascularisées et irriguées, de ce fait elles possèdent un potentiel d'absorption important mais différent suivant le type de muqueuse :
  - **Toutes les muqueuses** : anesthésiques locaux.
  - **Muqueuse oculaire** : atropine.
  - **Muqueuse utérine** : iode sulfuré.
  - **Muqueuse vésicale** : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Certains facteurs modifient la perméabilité de la peau:

- Humidité et sueur
  - Dermatose
  - Lésions de la couche cornée
- Facteurs influençant l'absorption cutanée
    - Propriétés physico-chimiques de la substance
    - solubilité (liposolubilité +++), poids moléculaire, degré d'ionisation...
    - Solvant utilisé
    - Concentration
    - Durée du contact
    - Surface et épaisseur cutanée
    - Port de gants adaptés
    - Intégrité des téguments (stratum corneum)
    - Température (augmentée)
    - Degré d'hydratation de la peau et pH
    - Abondance des follicules pileux
    - Circulation périphérique
    - Fixation aux protéines du tissu cutané et métabolisme intra-cutané

3- **Voie intraveineuse** : Elle amène directement et totalement les toxiques dans la circulation sanguine.

4- **Voie pulmonaire** :

### Appareil respiratoire (4 compartiments)

- Voies aériennes supérieures = fosses nasales, nasopharynx et carréfoir  
aérodigestif
- Zone de conduction:
  - trachée + arbre bronchique, jusqu'aux bronchioles terminales = « espace mort » anatomique
  - épithélium cilié et cellules à mucus +
  - cellules de Clara (riches en cytochromes P450)
  - autres cellules
- Zone d'échange = Bronchioles terminales et alvéoles
  - épithélium non cilié, pas de cellules sécrétrices
  - cellules alvéolaires (pneumocytes de type I, de type II), macrophages
  - Surfactant
- Enveloppe (plèvre)

- Surface alvéolaire importante.
- Débit sanguin élevé

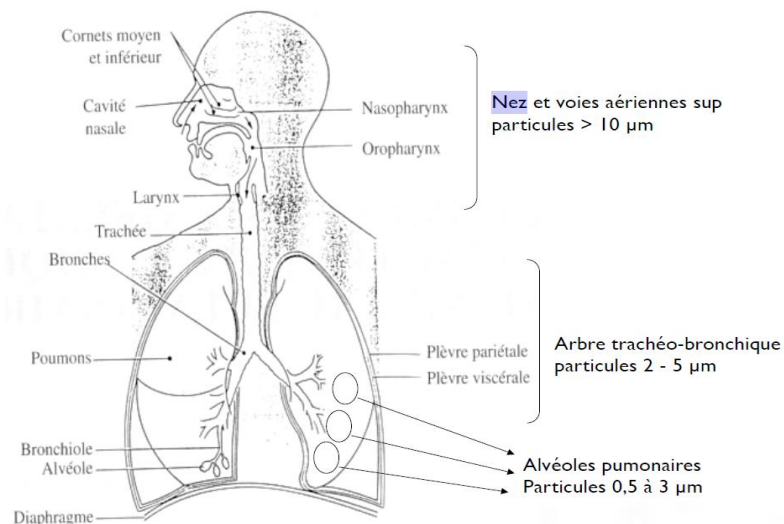
Elle permet le passage des gaz (monoxyde de carbone, oxyde d'azote, dioxyde de soufre...), des produits de vapeurs volatils (benzène, solvant ..), des aérosols et des particules en suspensions dans l'air, de la silice en milieu professionnel, de la fumée de tabac, etc..

L'absorption dépend de leur taille. Les plus grosses se déposent sur la muqueuse nasale (elles sont éliminées avec les sécrétions nasales ou absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal).

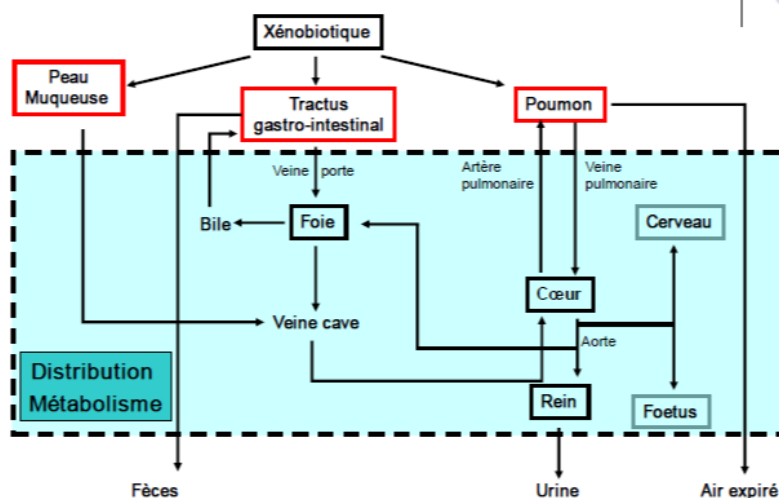
Les particules de taille moyenne peuvent se déposer sur la trachée, les bronches ou les bronchioles, remonté et éliminées par la toux.

D'autres sont phagocytées par les macrophages et absorbées dans les voies lymphatiques.

Les plus petites particules peuvent diffuser à travers l'épithélium pulmonaire et passer dans le sang. Les particules plus fines (ex celles émises par les moteurs diesel) diffusent jusqu'aux alvéoles pulmonaires.



### Devenir et voies de pénétration des toxiques dans l'organisme



### III- Distribution des xénobiotiques :

C'est le passage des xénobiotiques de la circulation générale vers les tissus et organes.

Elle se fait essentiellement par les mécanismes de diffusion passive et de transport actif. Elle est sous la dépendance de:

#### - Liaison aux protéines plasmatiques :

Certain toxique se fixe sur les globules rouges (solvant et neuroleptiques ect).

Les liaisons se font surtout avec les protéines du plasma, essentiellement avec l'albumine.

Les protéines plasmatiques exercent un rôle de transport et de stockage du xénobiotiques.

#### • Affinité du toxique pour les protéines tissulaire :

- Le foie et le rein fixent plusieurs toxiques.

**Ex:** Concentration intrahépatique du plomb 30min après son absorption est environ 50 fois plus forte que sa concentration plasmatique, il se fixe sur d'autre tissus mous et se dépose enfin au niveau du tissu osseux.

- Les graisses accumulent des substances lipophiles (ex: insecticides organochlorés), avec possibilité de libération lorsque les lipides sont mobilisés dans le cas de jeûne ou d'amaigrissement.

Les composés lipophiles ont une grande affinité pour le système nerveux central.

- Le poumon est un organe de fixation pour le paraquat (herbicide).

#### • Débit sanguin de l'organe concerné

Les organes fortement vascularisés (foie, rein..) peuvent fixer davantage les toxique que ceux où la vascularisation est moins importante.

#### • Barrière de l'organisme

Pour barrière hémato-encéphalique, c'est la liposolubilité des substances qui conditionne la pénétration dans le cerveau.

Ex: Méthyl-mercure liposoluble atteint le cerveau facilement ou il exerce sa toxicité.

Composé minéraux du mercure y pénètre très peu avec une toxicité rénale.

Barrière hémato-placentaire, s'oppose au passage des xénobiotiques au fœtus (mais pas tous les toxiques).

#### ➤ Voie digestive :

- Voie orale : le toxique est collecté au niveau du veine porte, traverse le parenchyme hépatique et se retrouve dans le cœur et repasse dans la circulation générale par l'aorte.
- Voie rectale : par la veine hémorroïdale supérieur surtout ou le toxique passe directement dans la circulation générale, mais par l'inférieur le toxique est rejeté par la veine cave.

➤ **Voie pulmonaire :** Si le diamètre du toxique est inférieur à 5µm, il passe totalement dans la circulation sanguine

- **Voie sous cutanée ou intramusculaire** : le toxique passe par plusieurs étapes avant d'arriver dans la circulation générale, tissu cutané, la trame conjonctive, système veino-capillaire, système lymphatique et parcourt le la chaine ganglionnaire pour arriver à la veine cave.

#### IV- Métabolisme des xénobiotiques

But de cette étape est de rendre le toxique plus hydrosoluble donc facilement éliminable par le rein.

Produit de biotransformation : Métabolites.

Deux types de réactions :

- 1- **Réaction de dégradation ou de fonctionnalisation (phase I)**: oxydation, réduction, hydrolyse.
- 2- **Réaction de conjugaison (phase II)**: xénobiotique ou métabolite de phase I se conjugue à une substance endogène.

#### V- Elimination

##### 1- Elimination rénale :

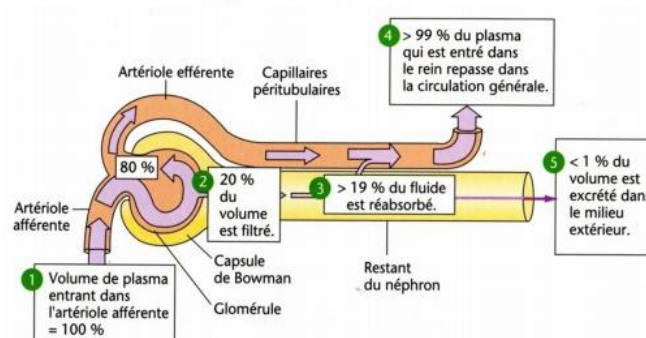
- **Filtration glomérulaire** : (du plasma vers l'urine)

Le diamètre des pores sont larges (70nm) → Filtration passive des molécules de masse molaire <65000

La forme libre des molécules passe et les molécules liées aux protéines plasmatiques ne traversent pas. La fixation aux protéines plasmatiques est un facteur limitant de l'élimination urinaire par filtration glomérulaire.

Après filtration dans le tubule, les composés polaires (hydrosolubles) sont excrétés dans l'urine.

### Fraction de filtration et débit de filtration glomérulaire



- Fraction de filtration = 20%
- Débit plasmatique rénal ~ 625 ml/min
- **Débit de filtration glomérulaire (DFG) = 125 ml/min pour les deux reins**

- **Réabsorption tubulaire** : (de l'urine vers plasma)

Les composés trop liposolubles ou non ionisés sont réabsorbés dans le tubule rénal et peuvent repasser dans le sang.

- **Sécrétion tubulaire** : (du plasma vers l'urine)

Excrétion des toxiques a lieu par diffusion passive à travers les tubules.

Le pH acide de l'urine → Excrétion des bases organiques (base faible)

- Le néphron peut être détruit par des toxiques => asymptomatique pendant un moment car les autres néphrons prennent le relais

→ Insuffisance rénale aigue ou chronique.

- On constate souvent une baisse du volume des urines : oligurie jusqu'à l'anurie

→ Augmentation de la durée de l'intoxication

## 2- Excrétion biliaire

Les mécanismes de passage dans la bile se fait par :

- Diffusion passive
- Transport actif

Ces deux mécanismes conduisent au passage dans les intestins puis dans les matières fécales où les molécules seront soit éliminées, soit intégreront le cycle entéro-hépatique. Si elles intègrent le cycle entéro-hépatique, il y aura une augmentation de la durée d'intoxication.

(Tous les transports actifs sont saturables. Le foie entre en compte pour le métabolisme et l'élimination (il est très exposé)), ce qui conduit à la perturbation des fonctions métaboliques et à l'apparition des pathologies suivantes :

- Ictère (augmentation de la bilirubine non conjuguée)
- Cirrhose (fibrose)
- Cancer

## 3- Elimination fécales :

Elle concerne :

- Les xénobiotiques non absorbés au niveau des voies digestives.
- Ceux qui passent par la bile puis sont déversés dans l'intestin (composé inchangé).
- Ceux qui passent directement de la circulation sanguine dans la lumière intestinale (ex: digitoxine, ochratoxine A).

## 4- Elimination pulmonaire :

- Gaz et liquide très volatiles.
- Mécanisme de diffusion passive.

La loi de Henry : équation entre la concentration dans le sang et la concentration dans l'air des toxines. (Ex : estimation du taux d'alcool dans le sang par mesure de l'air expiré).

**5-Autres voies :**

- a. Élimination dans le lait (par la voie lactée).
- b. Élimination dans la salive (dopage des chevaux de courses).
- c. Élimination par la sueur, les phanères (ongles, cheveux), la peau.
- d. Élimination par le vomissement.

## Notion toxicocinétique (suite)

### Biotransformation :

C'est le processus par lequel une molécule subit une transformation catalysé par des enzymes en métabolites convertis en dérivés conjugués. Ces derniers sont plus solubles, plus polaires et donc plus facile à éliminer par le rein, et ne subissent pas de réabsorption tubulaire.

#### 1- Réaction de métabolisation (réaction de dégradation, phase I)

##### a- Oxydation

Essentiellement mené par le système enzymatique Cyt P450 (mono-oxygénase) principalement localisé dans les microsomes hépatiques. Il y a consommation du NADPH et de l'oxygéné moléculaire.

Le Cytochrome P450 est une hémoprotéine (métalloprotéine) majoritairement localisée dans les microsomes hépatiques et la face externe du réticulum endoplasmique. Elle absorbe à 450 nm en spectrophotométrie.

Composé d'un groupement prosthétique : hème : Une protoporphyrine IX + Fe<sup>III</sup>.

Deux éléments sont essentiels pour l'activité du CytP450 : NADPH, et le Cyt P450 réductase.

Avec de nombreux isoformes, elles différents par :

- La séquence des gènes qui code la protéine.
- La structure de la chaîne polypeptidique.
- Spécificité du substrat.
- Sensibilité vis-à-vis des xénobiotiques.

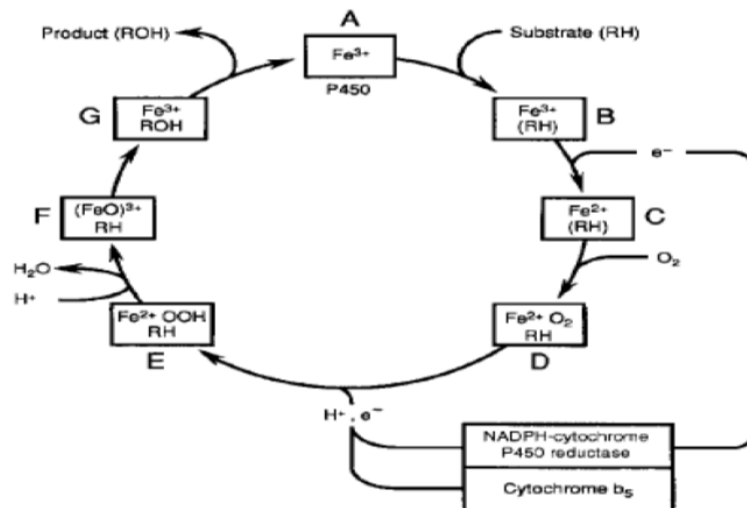
Les CYPs sont synthétisés par les ribosomes liés aux membranes du réticulum endoplasmique (RE) rugueux et incorporés simultanément dans la membrane du RE. Les CYPs mitochondriaux sont synthétisés par les polysomes libres dans le cytoplasme puis sont adressés à la membrane interne des mitochondries.

Isoformes les plus abondants : CYP 3(A4,A5), CYP 2(C2,C9, C18)

Elles représentent 20% à 30% du contenu hépatiques en CYP, CYP 1A2 (13%), CYP 2D6 (10%).

Au niveau intestinal, la présence de CYP3A, contribue à augmenter l'élimination pré systémique et à diminuer la biodisponibilité de certains médicaments.

- Mécanisme d'action :





- Liaison du substrat au site actif de l'enzyme à proximité immédiate de l'hème.
- Réduction du  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  et formation du complexe CytP450 ferreux – Substrat (par le NADPH CytP450 réductase).
- Fixation de l'oxygène moléculaire  $\text{O}_2$  et du complexe ferreux-substrat (formation du complexe oxyferricytochrome peu stable).
- Réduction de l' $\text{O}_2$  en  $\text{O}_2^-$ .
- La scission de la molécule d'oxygène et le transfert du deuxième électron de NADPH ou du cytochrome p5, pour former un complexe peroxy-P450-ferrique :  $\text{O}^{2-} - \text{O} - \text{Fe}^{2+} - \text{RH}$ .
- Oxydation du complexe CytP450 –ferreux substrat ( $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$ ) et libération d'une molécule d'eau.
- Formation d'un substrat hydroxylé et régénération du CytP450 ( $\text{Fe}^{3+}$ ).

### Réduction de l' $\text{O}_2$ par le Cyt450

Dans certains cas l'auto-oxydation du complexe  $\text{O}_2$ -Cyt450 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) pourrait libérer l'anion superoxyde. Ce dernier subit une réaction de dismutation et donne un peroxyde d'hydrogène et dioxygène :

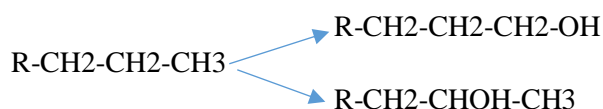


En présence de certains métaux de transition, l'anion superoxyde peut réagir aussi avec le peroxyde d'hydrogène pour engendrer des radicaux hydroxyles.

- **Principales réactions d'oxydation**

- **❖ Oxydation microsomaux**

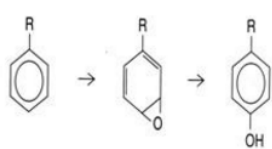
- **Oxydation aliphatique**



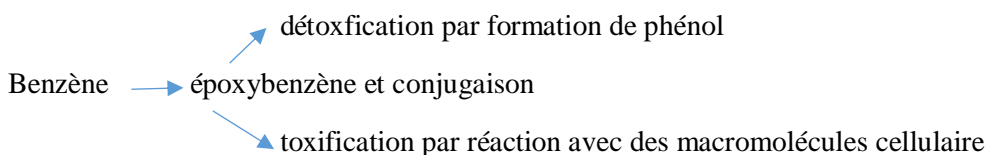
Les alcools formés peuvent à leur tour être oxydés en aldéhydes, cétones et acides carboxyliques.

Ex: Hexane est métabolisé en hexane dione responsable de la neurotoxicité de ce solvant

- **Oxydation aromatique**



Ex: Phénobarbital (barbiturique)  $\rightarrow$  p.hydroxy-phénobarbital



- **Formation d'autres époxydes**

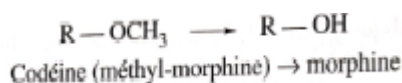
Epoxydation des alcènes, avec formation d'espèces réactives potentiellement toxiques.

Les époxydes peuvent ensuite subir l'action d'une enzyme de phase II (époxyde hydratase) avec formation de fonctions alcool se prêtant à la conjugaison et à l'élimination dans les urines.

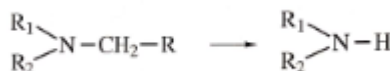
Cependant, certains époxydes sont résistants à l'hydrolyse et mal détoxifiés.

Ex: Aflatoxine B1 → effets cancérogènes → formation d'un époxyde se combinant directement avec l'ADN.

- **O-désalkylation**



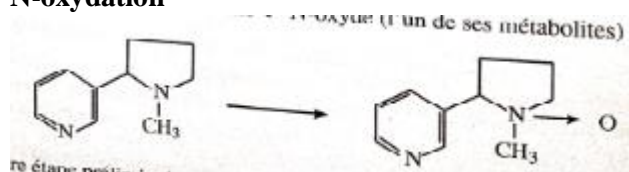
- **N-désalkylation**



- **S-désalkylation**



- **N-oxydation**



❖ **Oxydation non-microsomales**

- **Oxydation des amines (par les amines oxydases)**

Transformation des amines en aldéhydes. La monoamine oxydase est localisée dans les mitochondries et la diamine oxydase est une enzyme soluble. Toutes deux sont impliquées dans l'oxydation des amines primaires, secondaires et tertiaires en aldéhydes.

- **Déshydrogénation des alcools en aldéhydes**

Catalysée respectivement par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase.

Ethanol → acétaldéhyde → acide acétique.

**b- Réduction**

Peuvent impliquer des enzymes microsomaux à CYP 450 et des réductases.

- Réduction des dérivés nitrés avec formation d'une amine

Ex: Nitrobenzène vers aniline

- Réduction des dérivés azoïques avec formation d'amine

Ex: Azobenzène vers aniline



**c- Hydrolyse**

L'hydrolyse est catalysée par deux familles d'enzymes : les estérases et les amidases. Ce processus concerne une large variété de toxiques (esters et amides) possédant des liaisons faciles à hydrolyser.

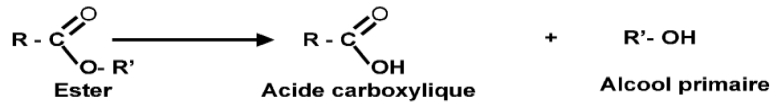
Les estérases : peuvent être des arylestérases (esters aromatique), carboxylestérases (esters aliphatique), acétylestérases (esters dont la moitié acide est l'acide acétique).

Les amidases : l'hydrolyse par les amidases est plus lente.

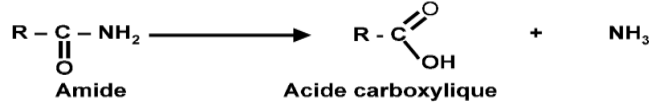
Il existe des réactions non microsomaux. Ex : la réaction des doubles liaisons disulfures en thiols (sulfoxydes).

Principales réactions de la phase I  
Hydrolyse

**Esters**



**Amides**



**2- Réaction de conjugaison (phase II)**

Utilisation d'un groupe fonctionnel issus de phase I peuvent former une liaison avec une molécule fortement hydrosoluble. En général, enzyme cytoplasmiques.

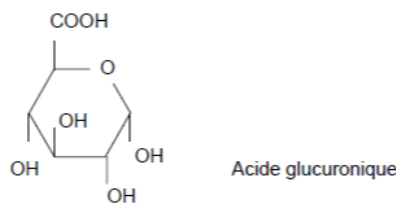
Groupe transféré R'	Enzymes impliquées	Nom de la réaction
Acide D glucuronique	UDP glucuronyltransférase	Glucuro conjugaison
Sulfate	Sulfotransférase	Sulfo conjugaison
Méthyl	méthyltransférase	alcylation
glutathion	Glutathion transférase	
acétyl	Acétyl transférase	acétylation

**a- Conjugaison avec l'acide glucuronique**

Enzyme catalyseur est l'UDP-glucuronosyltransférases (uridine diphosphate glucuronosyl-transférase ou UGT), C'est une famille d'enzymes capable de catalyser le transfert d'un acide glucuronique sur une molécule.

La plupart des substrats pris en charge par les UGT peuvent également être métabolisés par les sulfotransférases.

- L'acide uridine diphosphoglucuronique (UDPGA) est le coenzyme des UDP-glucuronyltransférases
- Chez l'homme : 16 isoformes d'UDP-glucuronyltransférases (UGT)
- Les UGT :
  - sont localisés dans le foie, les reins, le tube digestif, la peau,
  - transfèrent l'acide D-glucuronique (molécule polaire) sur une très grande variété de substrats.



- Les groupes fonctionnels sont : N- ; C- ; S- ; O-

A partir des alcools aliphatiques ou aromatiques, des phénols, des acides carboxyliques, des composés soufrés et des amines (-OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -SH) et dont composés endogènes (hormones sexuelles, bilirubine, acides biliaires ...)  $\longrightarrow$  conjugués glucuronides.

avec OH  $\rightarrow$  ether - O - glucuronides (alcooliques ou phénoliques)

avec COOH  $\rightarrow$  ester - O - glucuronides (acides aliphatiques ou aromatiques)

avec NH<sub>2</sub>  $\rightarrow$  N - Glucuronides (amines ou amides)

avec S - H  $\rightarrow$  S - Glucuronides (groupements sulfhydrile)

- Si la masse molaire de la sub.conjuguées < 250 : Excrétion urinaire.
- Si la masse molaire de la sub.conjuguées > 250 : Excrété dans la bile, et peut subir une hydrolyse de la part de la  $\beta$ -glucuronidase et la substance libérée peut retraverser la barrière intestinale et revenir vers le foie

$\longrightarrow$  Cycle entérohépatique

**Toxification** : hydrolyse du conjugué

$\rightarrow$ pH (urines)  $\rightarrow$ hydrolyse et rupture liaison

$\rightarrow$  $\beta$  glucuronidases bactérienne intestinales (virales)

R-NOH - glucuronide  $\rightarrow$  R-NHOH  $\leftrightarrow$  R-N<sup>+</sup> OH<sup>-</sup> ion nitrénium électrophile  $\rightarrow$  cancer

Ex: Amines aromatiques

### b- Sulfoconjugaison

Enzyme: Sulfotransférase

- Localisation cytoplasmique, dans le foie, rein, intestin et poumon.  
Co-enzyme: phosphoadénosine-phosphosulfate (PAPS) c'est un donneur de sulfate.
- Les sulfocojugués se forment avec les phénols, les alcools, les amines aromatiques ect (-OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -SH)



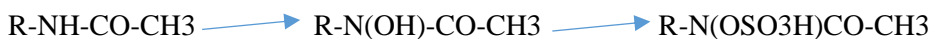
A faible dose des phénols : Réaction de sulfoconjugaison

A forte dose des phénols : Réaction de glucuroconjugaison

- **Toxification:** instabilité du sulfoconjugué

CYP450

SULT/ PAPS



$\downarrow$  SO<sub>3</sub>H  $\downarrow$

ion nitrénium      ion carbonium

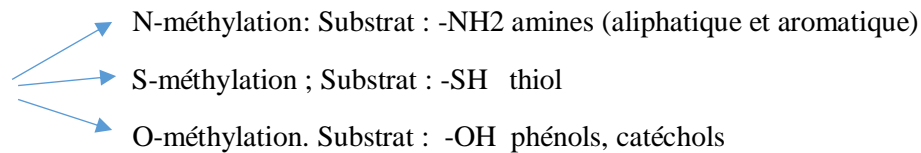
composé électrophile  $\rightarrow$  adduits sur l' ADN  $\rightarrow$  mutation  $\rightarrow$  cancer

### c- Méthylation

Enzyme: Méthyltransférase.

Coenzyme: S-adéno-sylméthionine (SAM) permet le transfert du radical méthyl

Se forme avec des composé hydrocyclique azoté (pyridine, quinoléine).



#### d- Acétylation

- Enzyme: N-acétyl-transférase (NAT), groupement acétyl (-co-ch<sub>3</sub>)

Chez l'homme : 2 isoformes (NAT1, NAT2) codées par 2 gènes distincts

Localisation : cytoplasmique

Expression : NAT1 ubiquitaire: foie, rein, intestin ...

NAT2 localisée: foie, intestin

- Co-enzyme: Acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA)

Transfert d'un groupement acétyl (CO-CH<sub>3</sub>) sur des amines aromatiques primaires, amines aliphatiques, hydrazines, hydrazyde.

Métabolites acétylés → Elimination rénale

→ Certains sont parfois moins hydrosolubles (ex: sulfonamide) , augmentation du Risque de précipitation et de lésion au niveau des reins.

#### e- Conjugaison à des amino-acide

- Substrat: -COOH (acide carboxylique)  
-NH-OH (hydroxylamine)

- Deux voies de conjugaison:

R-COOH : avec NH<sub>2</sub> de glycine, glutamine, activation préalable du substrat généralement détoxification.

R-NH-OH: avec COOH de serine, proline activation préalable de AA généralement toxification.

Groupement carboxylique d'un xénobiotique peut se conjugué avec un groupement amino-acide (glycine, glutamine) → formation d'un amide

#### f- Glutathion conjugaison

- Enzyme: glutathion S transférase = GST

Famille multigénique : 6 classes : alpha, pi, mu, théta, oméga, zéta

Localisation : cytosol

Expression: ubiquitaire : foie, rein, intestin ...

- Co-facteur: glutamine-cysteine, glycine (tripeptide)
- Substat: Glutathion (GSH), tripeptide formé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine.
- Avec des époxydes, dérivés aromatiques halogénés, certains composés aliphatiques insaturés ...ect.

- Glutathion conjugué → Elimination biliaire
- dérivés N-acétylcysteine → Peut subir une coupure enzymatique et une acétylation pour former des dérivés N-acétylcysteine → Elimination rénal

- **Toxification**

cyclisation → ion épisulfonium :électrophile (liaison potentielle)

cyclisation spontanée

alkylation de Macromolécules rénales

### Facteurs toxicocinétiques

- Concentration du xénobiotique
- Quantité de xénobiotique
- Durée d'exposition
- Taille de la substance
- Lipophilie de la substance
- Vitesse d'absorption
- Biodisponibilité
- Distribution du xénobiotique et concentration dans chaque site
- Métabolisme (Age, patrimoine génétique, capacités métaboliques...)
- Demi-vie du xénobiotique et de ses métabolites
- Elimination

## NOTION DE TOXICODYNAMIQUE

### Effets toxiques : Principes généraux

Les effets toxiques qui résultent d'interactions biochimiques entre la molécule toxique et des structures de l'organisme, varient selon les produits, l'organe cible, les mécanismes d'action, les facteurs liés à l'individu et les interactions chimiques.

#### 1. Notion de récepteur moléculaire

Le récepteur physiologique possède 2 propriétés fondamentales :

- Il reconnaît spécifiquement un agent toxique
- Il produit un effet biochimique ou biophysique en réponse à la fixation de cet agent toxique.

La quasi-totalité des substances toxiques est électrophile ou le devient après bio-transformation. Les récepteurs moléculaires sont donc des sites nucléophiles. (Radicaux contenant des hétéros atomes OH, SH, NH-, .... Portés par des biomolécules ADN, ARN, protéines ...

*Les macromolécules biologiques* (ADN, ARN, protéines) sont riches en sites nucléophiles et sont des récepteurs de choix pour les toxiques électrophiles. Les lipides insaturés sont également des sites d'attaque privilégiés des agents toxiques.

Les sites nucléophiles des protéines sont représentés par quelques acides aminés riches en électrons, histidine, cystéine, lysine, tyrosine, tryptophane, méthionine, ces acides aminés réagissent avec les cancérogènes.

#### 2. Caractéristiques générales

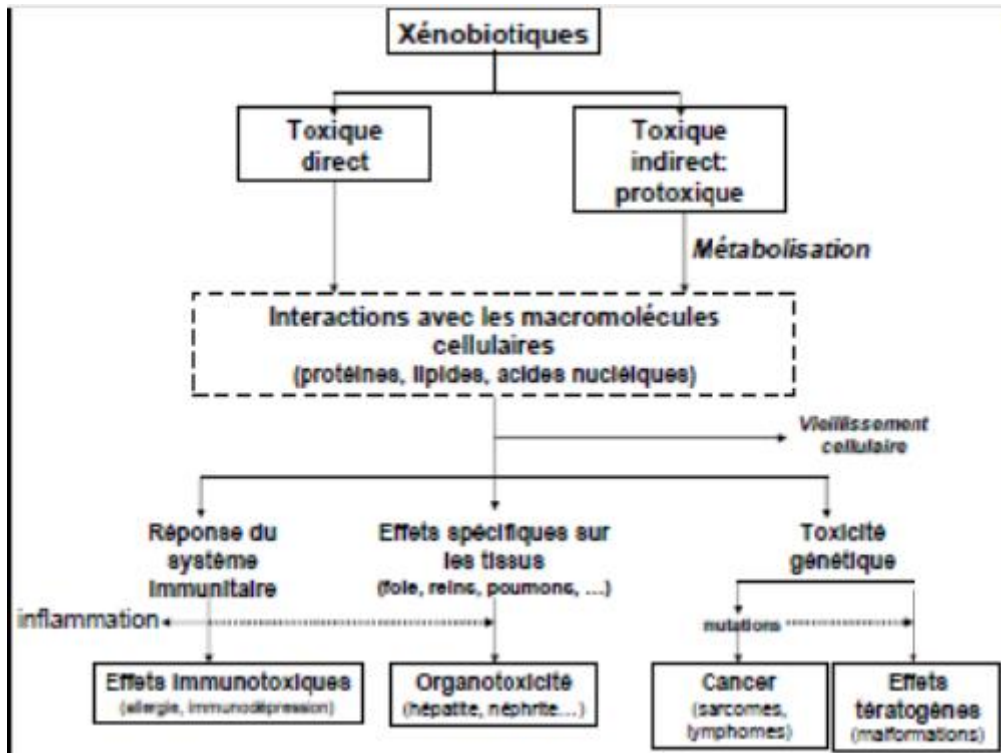
##### 2.1. Toxicité directe et indirecte

*La toxicité directe* : Ce sont des produits doués d'une grande réactivité chimique. Ils agissent directement sur les organes cibles sans qu'aucune transformation. C'est le cas d'agents alkylants très réactifs (sulfate de méthyle, diazométhane, formaldéhyde). Les produits alkylants sont capables d'introduire sur une molécule donnée un groupement hydrocarboné de type alkyle.

Au niveau cellulaire, les agents alkylants attaquent les protéines et les acides nucléiques les agents alkylants attaquent les protéines et les acides nucléiques, ce qui transforme ces constituants cellulaires en dérivés substitués qui sont modifiés et ne peuvent plus assurer normalement leurs fonctions.

*Toxicité indirecte* : La substance n'est pas toxique tel quel mais nécessite une métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme pour qu'un effet toxique se manifeste (foie). Des mécanismes enzymatiques de métabolisation existent également dans d'autres organes (reins, cerveau, placenta, poumons, peau, cavité nasale...). Ceci explique la toxicité sélective de certains composés.

Leur interaction avec les protéines amènera à une nécrose plus ou moins réparable, à des atteintes immunitaires . tandis que l'interaction avec les acides nucléiques (ADN) pourra déclencher l'apparition d'une mutation suivie éventuellement d'un processus tumoral.



## 2.2. Effet local et effet systémique

L'effet local correspond à une action immédiate du produit au niveau de la zone de contact : tube digestif, peau, appareil respiratoire.

L'effet systémique résulte de l'action du toxique après absorption et distribution dans différentes parties de l'organisme humain

## 2.3. Effet réversible et effet irréversible

Les effets réversibles disparaissent dès que l'exposition à la molécule toxique cesse.

Les effets irréversibles persistent voire progressent après la phase d'exposition

## 2.4. Effet immédiat ou aigu et effet retardé ou chronique

Contrairement aux effets immédiats ou aigus qui apparaissent rapidement après l'exposition, certains effets apparaissent tardivement, comme par exemple l'effet cancérogène qui survient plusieurs années après l'exposition, dans ce cas il s'agit d'effet retardé ou chronique.

Cette chronologie variable dans les effets est liée à la fois à la dose de toxique et au niveau d'exposition.

Le terme d'effet subaigu est employé pour décrire un état intermédiaire entre les effets aigus et les effets chroniques.

## 3. Mécanismes d'action des toxiques

Les toxiques interviennent au niveau des sites cellulaires et agissent sur des cibles moléculaires dont la nature chimique est variable.



Les effets spécifiques résultent de la présence de récepteurs qui interviennent dans les mécanismes d'action des molécules toxiques

- **Protéines :** les enzymes peuvent être inhibés d'une manière réversible ou irréversible, spécifique ou non-spécifique.

Les molécules toxiques peuvent se fixer sur des transporteurs tels que l'hémoglobine, le monoxyde de carbone à une grande affinité pour ce dernier avec lequel il donne le carboxyhémoglobine, provoquant un déficit en oxygène au niveau tissulaire.

- **Coenzymes :** Certains toxiques peuvent inhiber leurs synthèses. D'autres peuvent provoquer la formation de chélates avec des métaux tels que le cuivre ou le zinc contenus dans des coenzymes (ex : cyanures).
- **Lipides :** la formation des radicaux libres conduit à la peroxydation des acides gras poly-insaturés par la suite à la nécrose (ex : tétrachlorure de carbone).

Les radicaux libres peuvent également provoquer l'inactivation des groupements thiols, la dépression de la pompe de calcium.

D'autres toxiques peuvent s'accumuler dans la membrane cellulaire et perturber le transport transmembranaire de l'oxygène ou du glucose.

- **Acides nucléiques :** Grâce à des liaisons covalentes, des agents alkylants peuvent se fixer aux acides nucléiques (ADN ou ARN).

#### 4. Toxicité selon le mode d'action des toxiques

Les toxiques ne produisent pas des effets de même intensité sur tous les organes (ex. : le rein) ou les tissus (ex. : le sang).

Des changements adaptatifs causés par un produit chimique dans un tissu ou un organe peuvent être accompagnés de changements fonctionnels et morphologiques.

Pour un tissu tel que celui du foie, qui a une importante capacité de régénération, la majorité des atteintes sont réversibles ; au contraire, elles sont généralement irréversibles lorsqu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux. Des effets tels que la cancérogénicité et la tératogénicité sont généralement considérés comme des effets irréversibles.

##### 4.1. Effet morphologique, fonctionnel ou biochimique

L'effet morphologique conduit à une modification tissulaire comme par exemple une nécrose ou une néoplasie. Il est généralement irréversible.

L'effet fonctionnel correspond à un changement des fonctions d'un organe. Il est en général réversible comme par exemple la stéatose hépatique ou l'hépatite.

L'effet biochimique est conventionnellement considéré comme ne donnant pas de modifications morphologiques visibles.

##### 4.2. Réaction allergique et idiosyncrasique

La réaction allergique survient s'il y a eu exposition préalable au toxique, une réintroduction du toxique dans l'organisme conduit à une réaction antigène-anticorps qui se manifeste par des phénomènes allergiques : urticaire, œdème

### 4.3. Cancérogenèse

Le terme cancérogenèse chimique s'applique à l'induction ou à l'augmentation de la formation de lésions néoplasiques par des produits chimiques.

Le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) classe les substances cancérogènes en 4 catégories (IARC, 1999):

**Groupe 1** : L'agent est cancérogène pour l'homme.

**Groupe 2** : Cancérogène probable ou possible pour l'homme :

**Groupe 2A** : L'agent est probablement cancérogène pour l'homme,

**Groupe 2B** : L'agent est peut-être cancérogène pour l'homme

**Groupe 3** : L'agent ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

**Groupe 4** : L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme

La cancérogenèse chimique résulte de changements génétiques au niveau cellulaire qui induisent la formation de néoplasmes puis de cancers.

Classiquement on considère que la cancérogenèse s'effectue en trois étapes:

**Initiation**: lésions de l'ADN qui rendent la cellule apte au développement d'un cancer, elle survient à la suite d'une mutation induite par une substance cancérogène.

**Promotion**: multiplication des cellules initiées jusqu'à l'apparition d'une cellule cancéreuse, cellule mère de la tumeur. Les promoteurs stimulent la prolifération cellulaire.

**Progression**: multiplication des cellules malignes

Les substances toxiques cancérogènes sont généralement initiateur et promoteur.

### 4.4. Mutagenèse

Le phénomène de mutagenèse résulte d'interactions entre des agents mutagènes et le matériel génétique des organismes.

L'action se traduit par des mutations génétiques et/ou des modifications chromosomiques, les gènes se situant en un point précis d'un chromosome.

Les mutations au niveau du gène correspondent à des modifications au niveau des molécules d'ADN. Le gène peut être morcelé ou recombiné au niveau des segments d'ADN.

Les modifications chromosomiques correspondent à des anomalies de nombre (augmentation ou diminution) ou de structure (délétions, duplications, translocations) des chromosomes.

Il y a une corrélation importante entre effets mutagènes et cancérogènes pour une même molécule.

#### **4.5. Tératogenèse:**

Ce sont des substances qui agissent principalement sur l'embryon à des stades bien précis de son développement et qui induisent une ou des anomalies, se manifestant par des malformations.

Ex : Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogénèse) après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes. (Dioxines; Éthanol; Hg )

#### **5. Organes cibles**

Les différents organes n'ont pas la même sensibilité aux toxiques du fait de leurs particularités métaboliques.

La concentration du produit et/ou de ses métabolites intervient au niveau des spécificités d'action.

Quand les cellules ont une grande affinité pour des molécules déterminées, cette particularité entraîne une absorption sélective de certains produits au niveau de certains organes

Le foie et les reins du fait de leur forte mobilisation sanguine sont des sites de distribution importants.

Le foie, site privilégié des biotransformations est sensible à l'action d'un plus grand nombre de toxiques : molécules initiales, métabolites, conjugués.

# Toxicité des organes

# HEPATOTOXICITE

- l'hépatotoxicité cause la + fréquente du retrait du marché des médicaments.

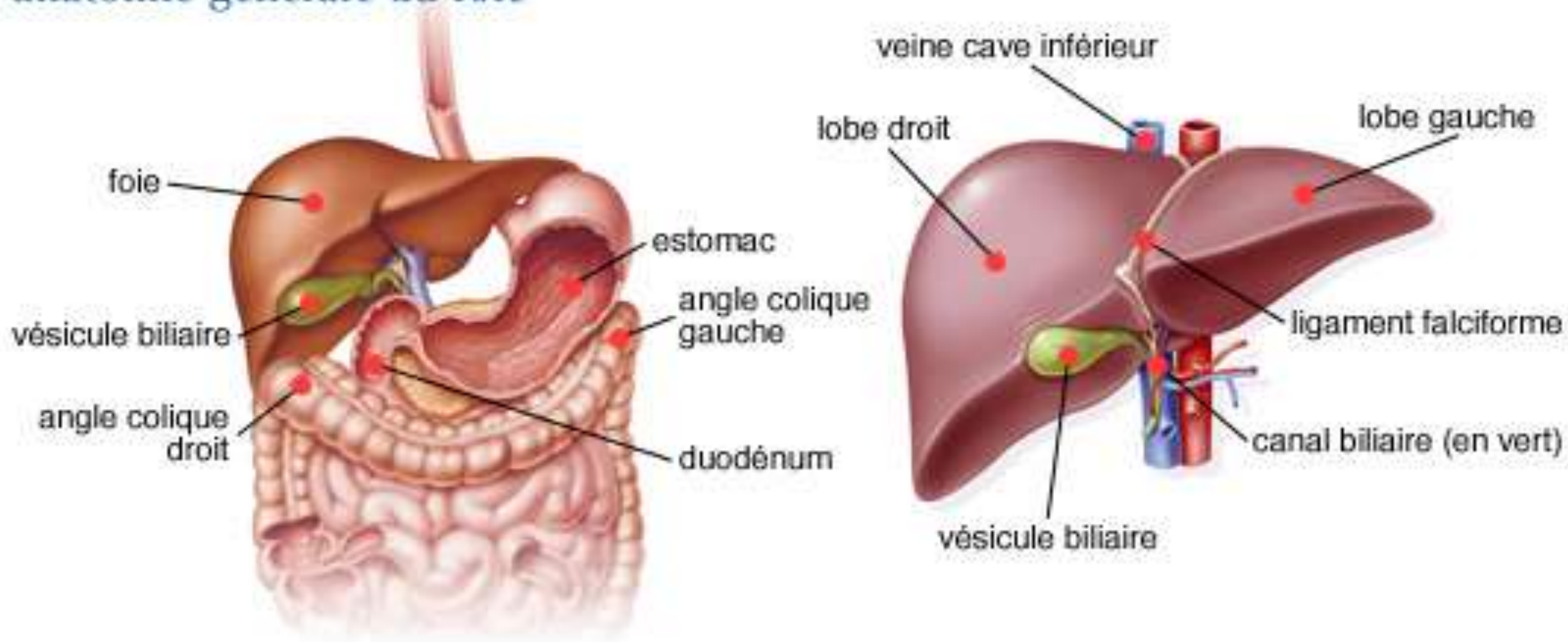
- Pourquoi le Foie est-il une cible privilégiée ?

Foie = glande la plus volumineuse de l'organisme qui a le plus fort débit sanguin (1200mL/min)

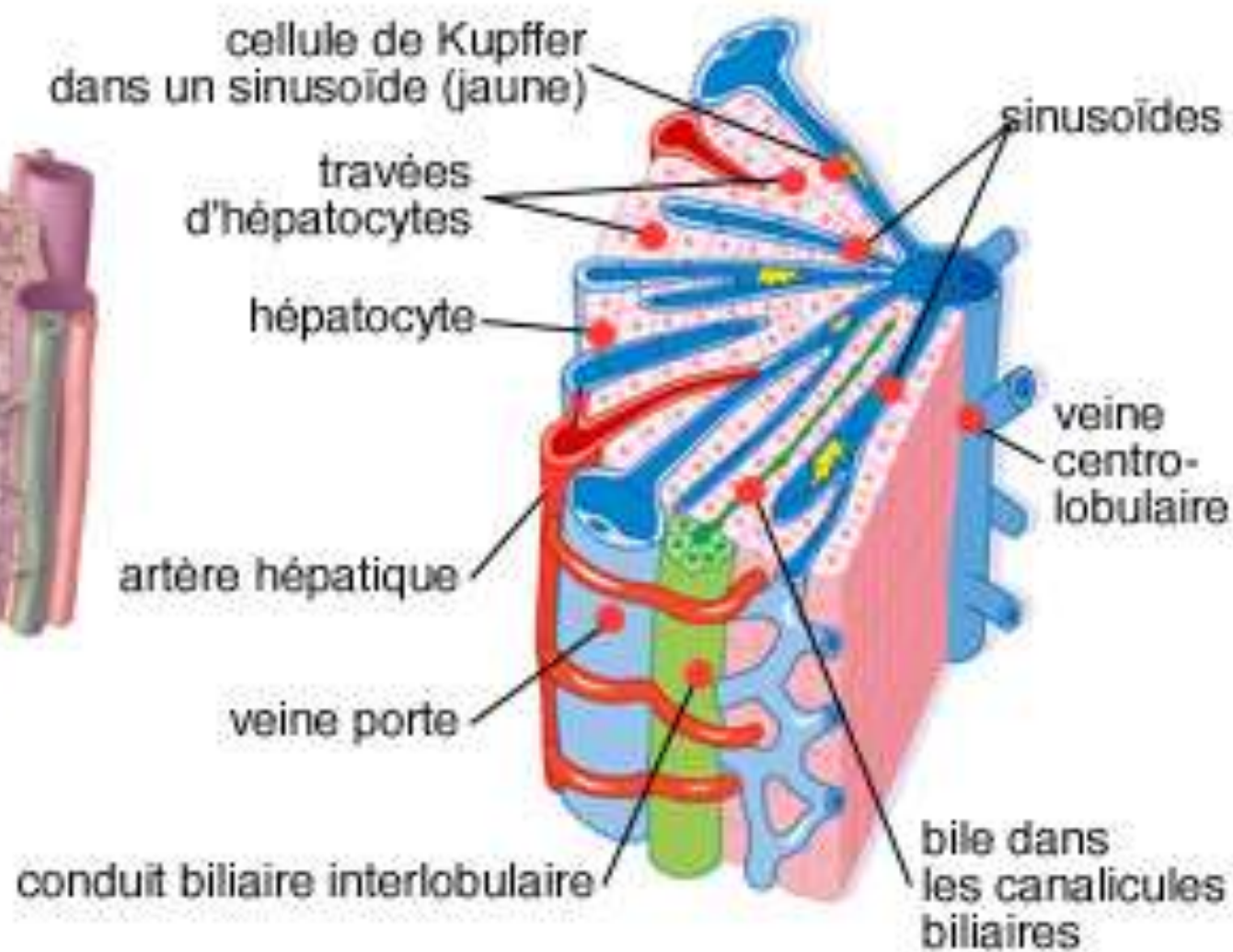
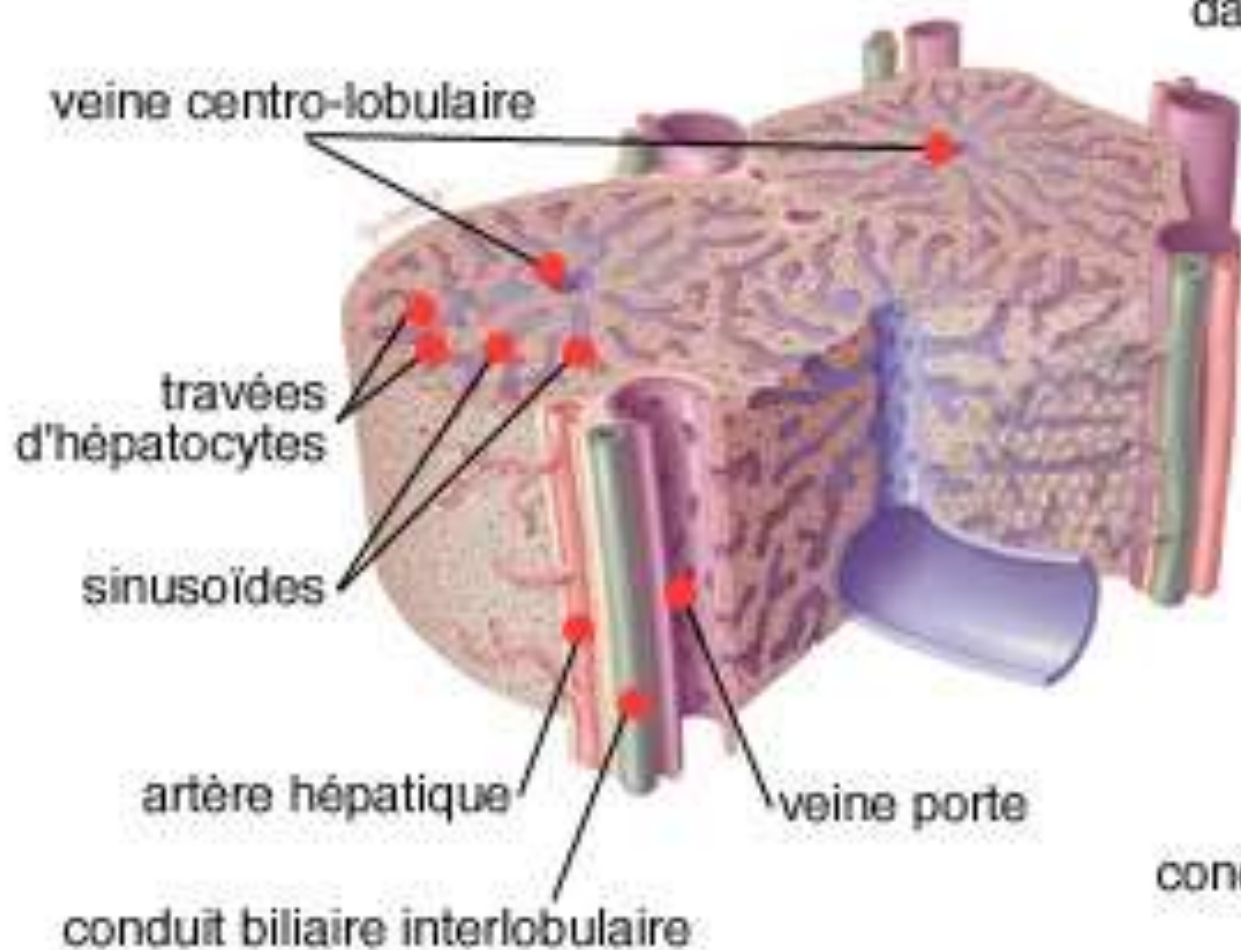
⇒ ARRIVÉE MASSIVE DES XENOBIOTIQUES que le sang portal ou systémique véhicule

- Exemples de médicaments retirés du marché:
- 1998: Tolcapone (antiparkinsonien)
- 2000: Troglitazone (antidiabétique oral)
- 2006: Ximélagatran (anticoagulant, inhibiteur de thrombine)

## anatomie générale du foie



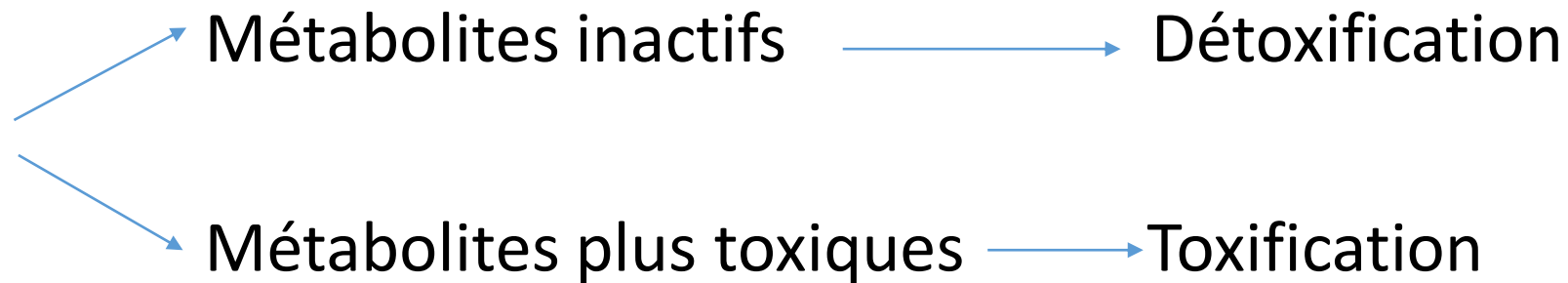
## anatomie microscopique du foie





- C'est le plus gros organe interne du corps. Il est gorgé de sang et pèse 2,4 kg environ.
- Il est entouré par une capsule, la capsule de Glisson.

- Métabolisme glucidique, protidique et lipidique de l'organisme.
- Elimination de déchets endogènes (élimination de la bilirubine).
- Elimination des xénobiotiques ➡ Liposoluble ➡ Biotransformation  
➡ Inactivation, hydrosoluble ➡ Faciliter l'élimination rénale ou biliaire



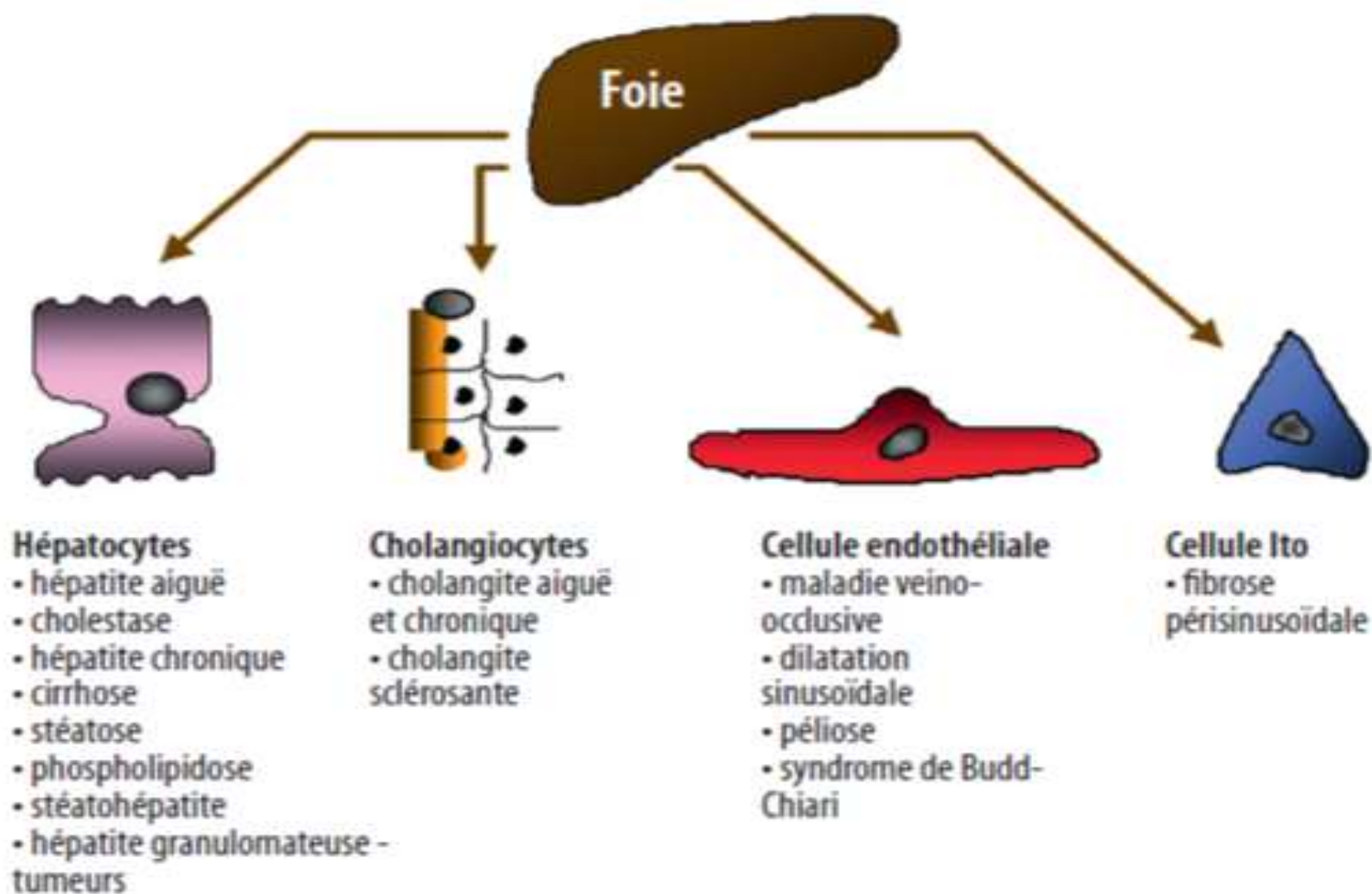
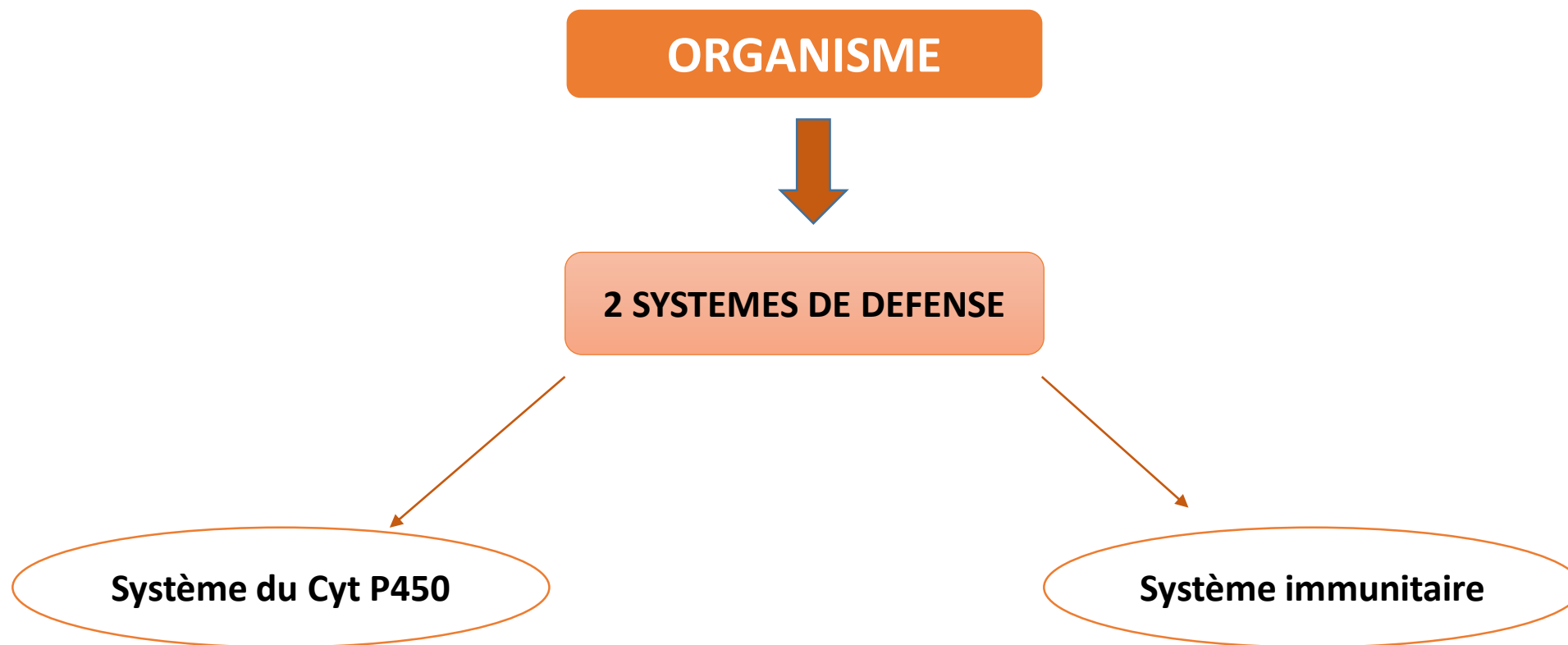


Figure 1. Cellules impliquées dans l'hépatotoxicité des médicaments.



**MAIS ces 2 systèmes sont aussi responsables de nombreux effets hépatotoxiques des médicaments car ils sont à l'origine de la formation de métabolites réactifs toxiques**

# SYSTEME DU CYTOCHROME P450

Formation de métabolites réactifs par des réactions:

- d'OXYDATION +++ (hydroxylations, époxydations, ...)
- de REDUCTION => formation de radicaux libres (R•)

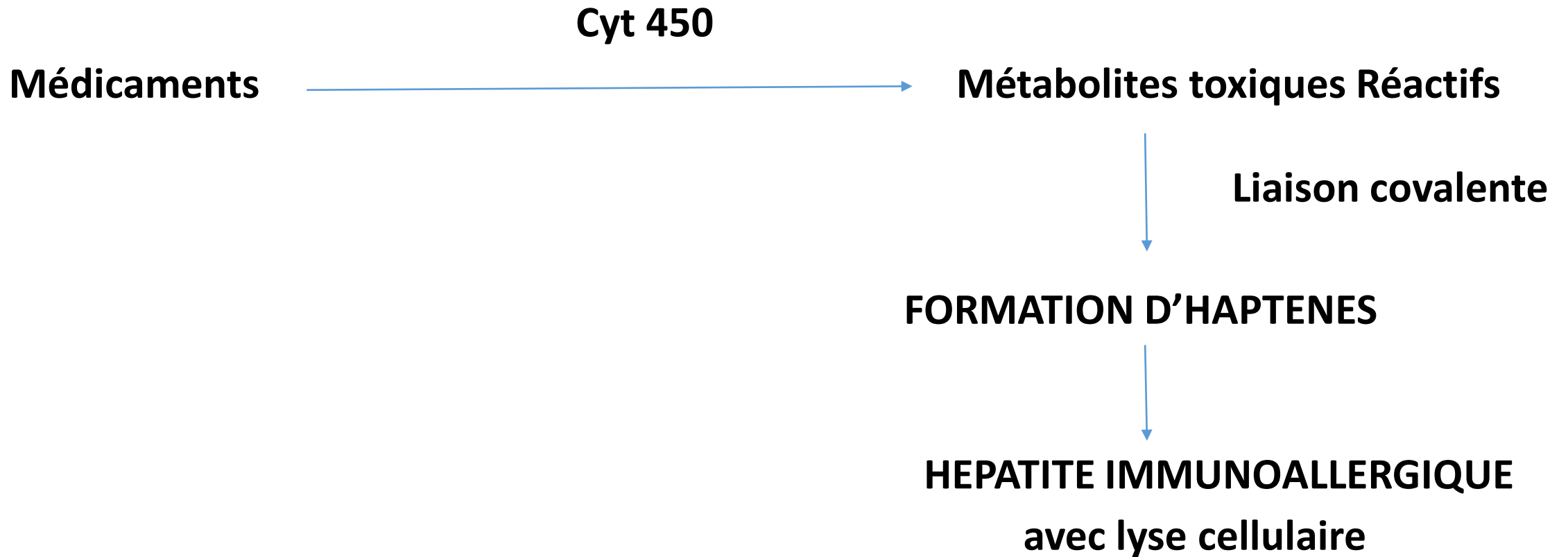
**Bombes réactifs  
moléculaires**

ADN  
(Mutation,  
cancers ...)

Lipides  
(destruction de la  
membranes  
lipidiques)

Protéines  
(inactivation  
enzymatiques ...)

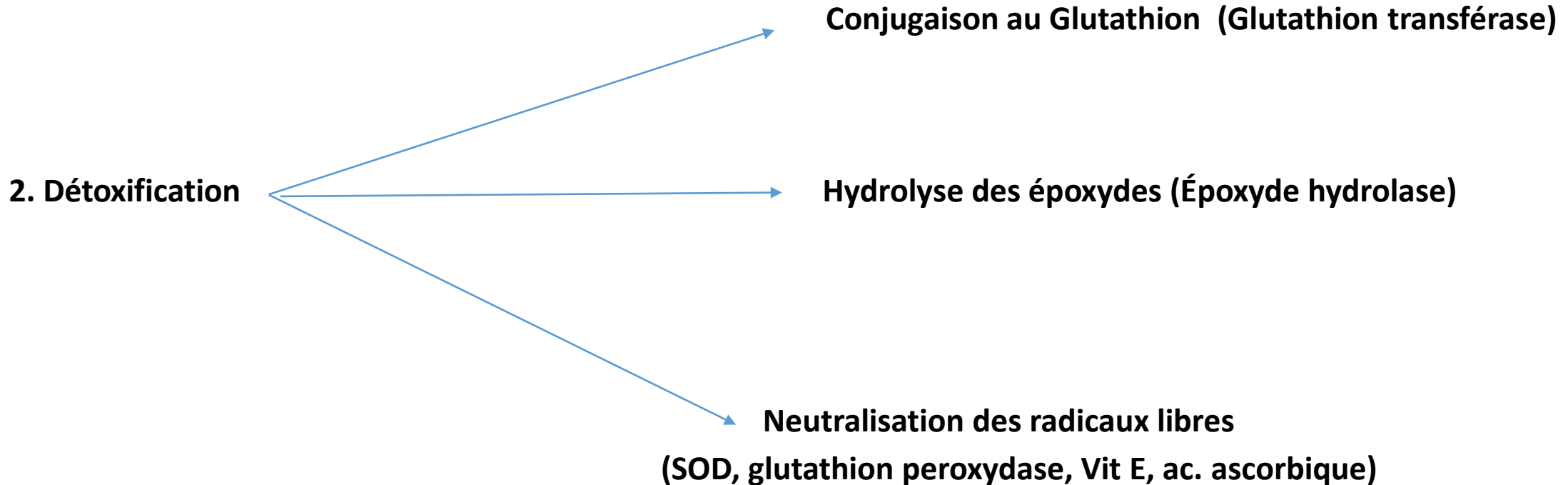
# SYSTEME IMMUNITAIRE



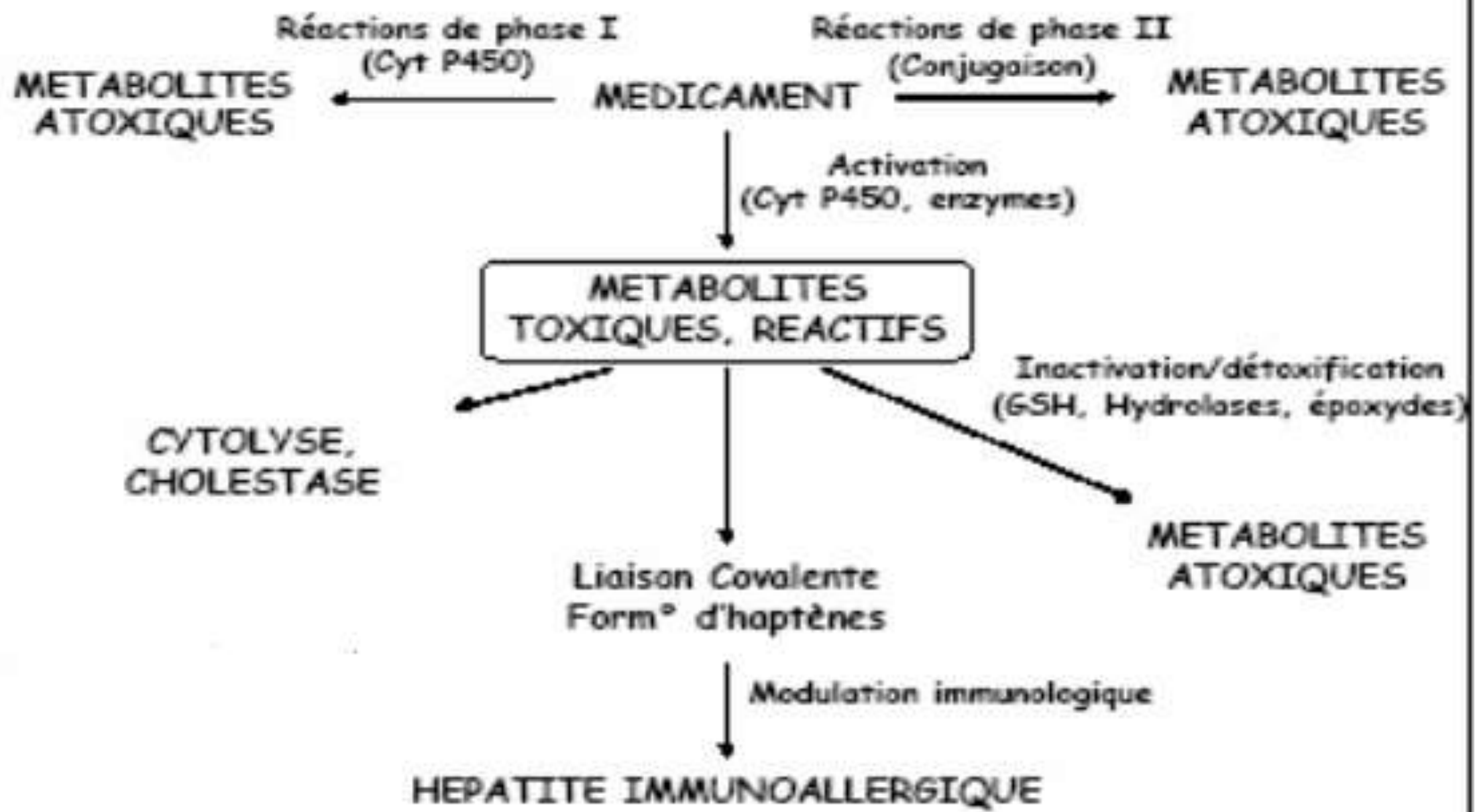
Ex: Halothane, anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine)

# Mécanismes de protection contre les métabolites toxiques réactifs ?

1. Autodestruction du Cyt P450 / le métabolite toxique formé —————> interruption du processus de formation du métabolite



3. Réparation de l'ADN endommagé





# Facteurs favorisants

- la dénutrition diminuant la détoxification (baisse du glutathion) [isoniazide]
- l'induction enzymatique augmentant la transformation d'un médicament en métabolite toxique (rifampicine-isoniazide) ;
- des facteurs génétiques métaboliques et les systèmes de contrôle immunitaires

# Causes non médicamenteuses

- Alcool éthylique
- Plantes médicinales
- Suppléments diététiques: LipoKinetix<sup>®</sup>, OxyElitePro<sup>®</sup>
- Drogues: cocaïne, ecstasy
- Produits chimiques: toluène, tétrachlorure de carbone, diméthylformamide, hydrochlorofluorocarbures(HCFC)...
- De nombreux médicaments (>1000) sont hépatotoxiques

# Facteurs prédisposants:

- Facteurs liés aux patients:

Maladies hépatiques d'origine alcoolique et virale.

Hépatopathies liées à l'obésité: stéatose.

Facteurs nutritionnels: jeûne, dénutrition.

Facteurs génétiques: polymorphismes dans différents gènes (CYPs, glutathion S-transférases, HLA..).

# Présentation clinique d'hépatotoxicité:

## Hépatites aiguës

### ***1- Hépatites cytolytiques:***

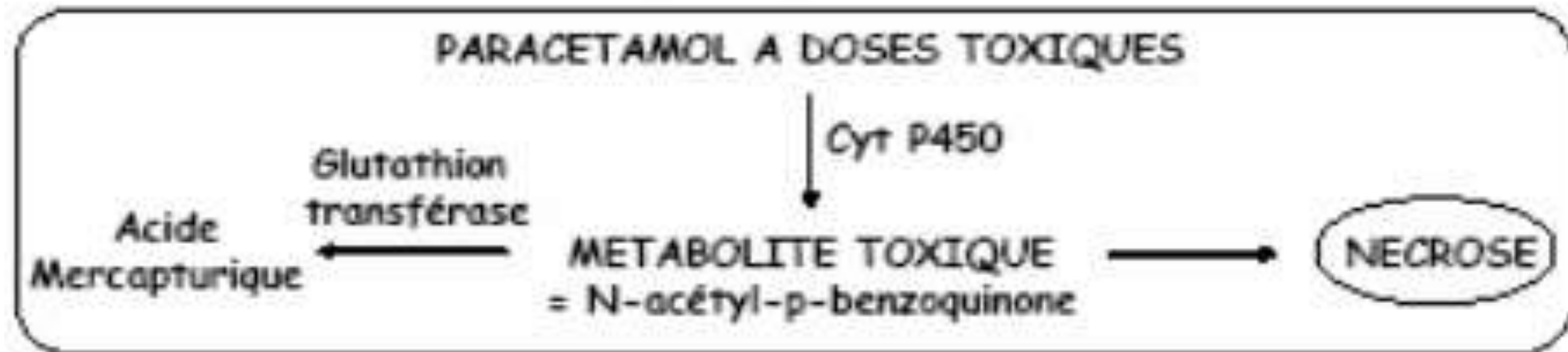
Elle se manifeste par l'élévation des transaminases et nécrose hépatocytaire.

Formes les plus graves → pronostic vital mis en jeu.

Ex: Médicament: paracetamol, isoniazide, antidépresseurs tricyclique, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

Cocaine, alcool aliphatique, chloroforme, tétrachlorure de carbone.

- Exemple du paracétamol -



Paracétamol => toxicité prévisible

A forte dose (> 3g/jour) => hépatite cytolytique

Ttt de l'intox<sup>o</sup>/ un antidote: N-acétyl-cystéine (synthèse glutathion)

Le paracétamol est transformé en métabolite toxique / le même Cyt P450 que l'éthanol. Ce Cyt P450 est induit par la prise alcoolique chronique → TOXICITE +++ chez l'alcoolique chronique

## **2- Hépatites cholestatique:**

Elle se manifeste par l'élévation de phosphatase alcalines, gammaglutamyltransférase et de la bilirubine.

Manifestation fréquente avec évolution favorable quelque soit la durée de la cholestase.

Cholestase → blocage sécrétion de la bile au niveau des hépatocytes

Ex: amoxicilline, AINS, antidépresseurs tricycliques, oxacilline

## **3- Hépatites mixtes:**

Les plus fréquentes

Gravité en fonction de l'intensité de la cytolyse

Ex: anti-cancéreux, barbiturique, AINS, Sulfamide antibactérien, amanite phalloïde

## Classification enzymatique des hépatopathies toxiques médicamenteuses

	CYTOLYSE	CHOLESTASE	MIXTE
Enzymes	ALAT seule $> 2 \times \uparrow$ ou ALAT/PA $> 5$	PA seule $> 2 \times \uparrow$ ou ALAT/PA $< 2$	ALAT et PA $> 2 \times \uparrow$ $2 < \text{ALAT/PA} < 5$
Nécrose/Inflo°	+++	+	++
Mortalité	élevée ( $\rightarrow$ 10%)	faible	faible

ALAT = alanine aminotransférase, enzyme intra-cellulaire d'origine hépatique  
PA = phosphatase alcaline (élévation quand gêne à l'élimination de la bile)

## **Hépatites chronique, cirrhose**

Groupes de maladies, d'évolution chronique, associant une nécrose des hépatocytes et un infiltrat inflammatoire

Diagnostic porté devant des lésions hépatiques parenchymateuses associant nécrose, inflammation et fibrose présentes depuis un délai d'au moins 6 mois

Ex: Isoniazide, paracétamol, amiodarone, acide acétyl-salicylique



# Surcharge hépatique

## 1- Stéatose

Définition = accumulation lipidique (TG) dans les cellules du foie souvent associée à d'autres lésions hépatocytaires (fibrose, cirrhose)

### 2 TYPES de STEATOSES

- MACROCYTAIRE (form° d'une vacuole lipidique ds hépatocyte)

Clinique : asymptomatique le plus souvent

Médicaments incriminés : Corticoïdes, Méthotrexate, éthanol



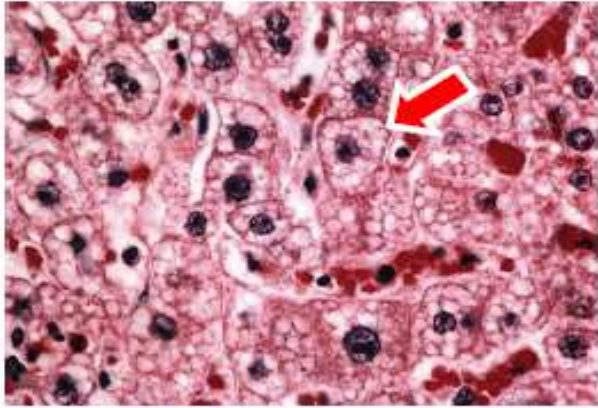
- MICROCYTAIRE (form° de plusieurs petites vacuoles lipidiques)

Clinique : tableau d'insuff hépatocellulaire aigue => transplant°

Médicaments incriminés : Acide Valproïque (DEPAKINE®),  
tétracyclines, AINS, aspirine, i- nucléosidiques de la RT



## Microvésiculaire

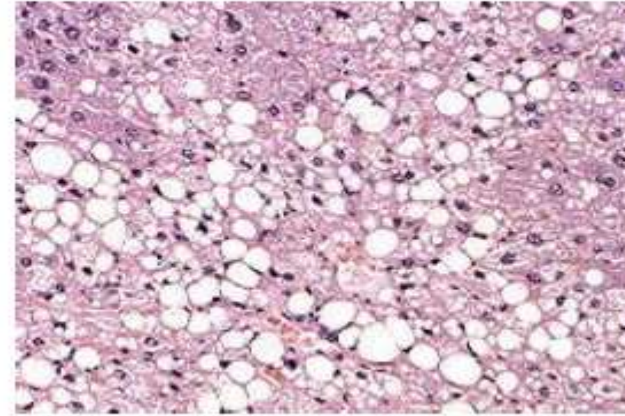


Rare mais parfois sévère,  
avec insuffisance hépatique et  
hypoglycémie profonde  
("Reye-like" syndrome)



Interruption du traitement

## Macrovacuolaire



Plus fréquente et bénigne à  
court terme



Après plusieurs années  
(Rôle du stress oxydant)

Stéatohépatite (et cirrhose)


NB: Certains médicaments et toxiques (alcool) peuvent induire les deux types de stéatose hépatique.

## ***2- Phospholipidose:***

Accumulation de phospholipides dans les lysosomes des cellules hépatiques

Ex: Amiodrone (anti-arythmique)

# Tumeurs

- **Benignes:** Adénome hépatocytaire  contraceptifs oraux
- **Malignes:** Hépatocarcinome, Angiosarcomes

# **TOXICITE RENALE (NEPHROTOXICITE)**

- **Fonction du rein:**

- Maintien de l'homéostasie (Régulation endocrine des volumes extracellulaires)
- Excrétion des déchets métaboliques terminaux (urée, créatinine..)
- Détoxification et élimination des toxines, médicaments et de leurs métabolites
- Régulation de la pression artérielle (système rénine-angiotensine).
- Contrôle endocrine du métabolisme minéral.
- Contrôle endocrine de la masse érythrocytaire.
- Synthèse des facteurs de croissance.

 Rein cible privilégiée des effets toxiques médicamenteux.

- Principale forme de toxicité rénale → Insuffisance rénale aiguë (IRA)

### Facteurs de risque

- IR fonctionnelle +++ (hypoperfusion rénale induite / IC, diurétiques...)
- HTA
- maladie rénale pré-existante
- âge ( + de 60 ans )
- diabète
- association de plusieurs médicaments néphrotoxiques
- posologies trop fortes et trop prolongées

- **Facteurs de vulnérabilité:**

- Flux sanguin qui irrigue le rein apporte des quantité importante de toxiques
- L'eau et les sels étant partiellement réabsorbés au niveau tubulaire, les toxiques peuvent se concentrer dans les tubules et parfois même y précipiter.

➡ Xénobiotique non toxique dans le sang, mais toxique dans les rein.

## Aspects Cliniques

### Diagnostic

- manifestations cliniques des néphropathies toxiques très nombreuses
- même symptômes de présentation que les maladies rénales
- ⇒ Étiologie médicamenteuse systématiquement évoquée, mais difficultés diagnostiques +++

### Gravité

- pronostic des IRA mauvais (13% de mortalité)
- environ 20% des patients développent une IRC à la suite d'une IRA



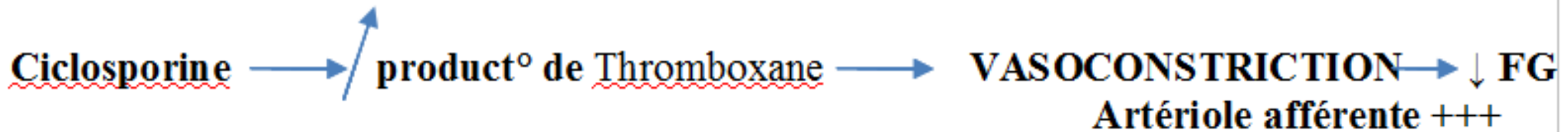
# Manifestation de l'action des toxiques sur le rein

Manifestation de la toxicité peut aller de légères altérations biochimiques se traduisant par des dysfonctionnement mineurs de la fonction rénale jusqu'à la mort cellulaire conduisant à l'insuffisance rénale.

## 1- Atteintes glomérulaires:

Gentamicine (antibiotique) modifie la charge électrostatique de l'endothélium et diminuent la filtration glomérulaire.

Ciclosporine (immunosuppresseur) diminue l'activité des cellules endothéliales en mobilisant le calcium intracellulaire



## Amphotéricine B (FUNGIZONE®)

Néphrotoxicité dans 30 à 40 % des cas

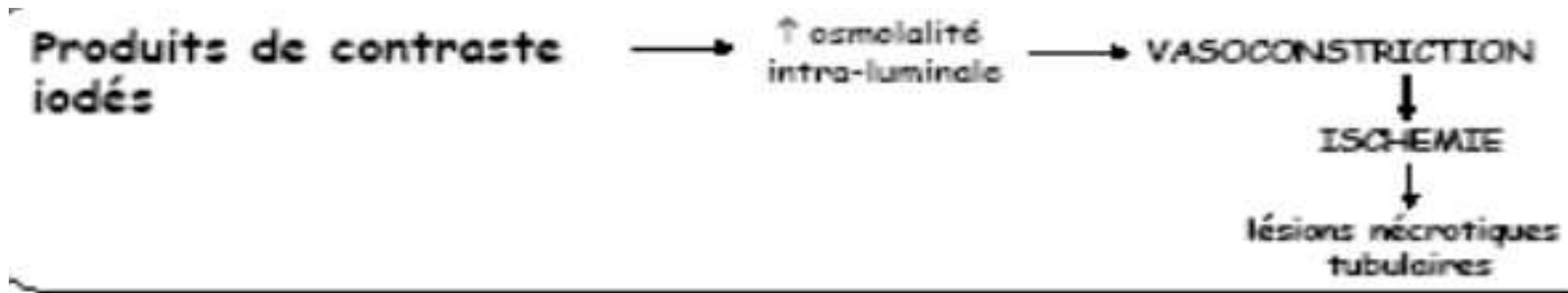
Accumulat° rénale de l'anti-fongique -> ↓ de l'activité de la NO synthase

endothéliale -> vasoconstriction -> IRA / ↓ FG

## 2- Atteintes tubulaires:

Métaux lourds (mercure, chrome, cadmium, plomb), cis-platine, carboplatine (antitumoraux) → glycosurie et aminoacidurie .

A des doses ↗ ↗ ↗ → mort cellulaire, une azotémie et l'anurie



### Cisplatine (anti-tumoral le + néphrotoxique)

Élimination essentiellement rénale qui se fait sur plusieurs jours.

A chaque cure, acc° de cisplatine au niveau du parenchyme rénal.

1ère manifestation de la néphrotoxicité: ↑ créatininémie

Risque de nécrose tubulaire proximale → anurie

## obstruction intra-tubulaire

Médicaments éliminés / le rein, mais peu solubles dans l'urine

L'↑ de la [C]<sup>o</sup> urinaire intra-tubulaire de ces médic<sup>ts</sup> => PRECIPITATION  
(« cristallurie ») ou FORMATION DE LITHIASES



IRA / obstruction, souvent anurique

*Médicaments concernés :*

Méthotrexate

Indinavir

Sulfonamide

*précipitation intra-tubulaire  
d'indinavir*



## Toxicité liée à un mécanisme d'hypersensibilité

Les atteintes immuno-allergiques sont indépendantes de la dose et surviennent après un 1er contact avec la molécule.

La structure du rein la plus exposée à ce type de néphrotoxicité = interstitium

### • NEPHROPATHIES INTERSTITIELLES AIGÜES +++

#### *Présentation Clinique et Diagnostic:*

*Signes cliniques associés  
évocateurs d'allergie +++*

↑ créatininémie rapide  
Éruption cutanée de type allergique  
Prurit  
Éosinophilie  
↑ IgE  
+/- cytolyse hépatique  
+/- fièvre

*Étiologie principale:*      **LES MEDICAMENTS +++**

<b>AB:</b>	Pénicillines, ampicilline, rifampicine, Sulfonamides, ciprofloxacine
<b>AINS:</b>	fénoprofène, ibuprofène, amidopyrine
<b>Autres:</b>	allopurinol, cimétidine

- **SYNDROME NEPHROTIQUE** (glomérule +++)

*Définition:*      trouble de la perméabilité capillaire glomérulaire  
                         biologique +++  
                         protéinurie > 3g/24h et hypoalbuminémie < 30g/L

*Étiologie médicamenteuse:*

AINS, Sels d'Or, D-Pénicillamine, l'interféron

# Agents néphrotoxiques

- **Substances médicamenteuses:**

**Anti-infectieux** → Aminosides, Béta-lactamines, Amphotéricine-B; Sulfamides

**Antalgiques – anti-inflammatoire** → Paracétamol; AINS

**Antipsychotique** → Lithium

**Diurétiques** → Organo-mercuriels

**Immunosuppresseurs** → Cislosporine

**Antitumoraux** → Cis-platine, Mytomycine

- **Composés environnementaux ou industriels**

**Mycotoxines** → Aflatoxines B

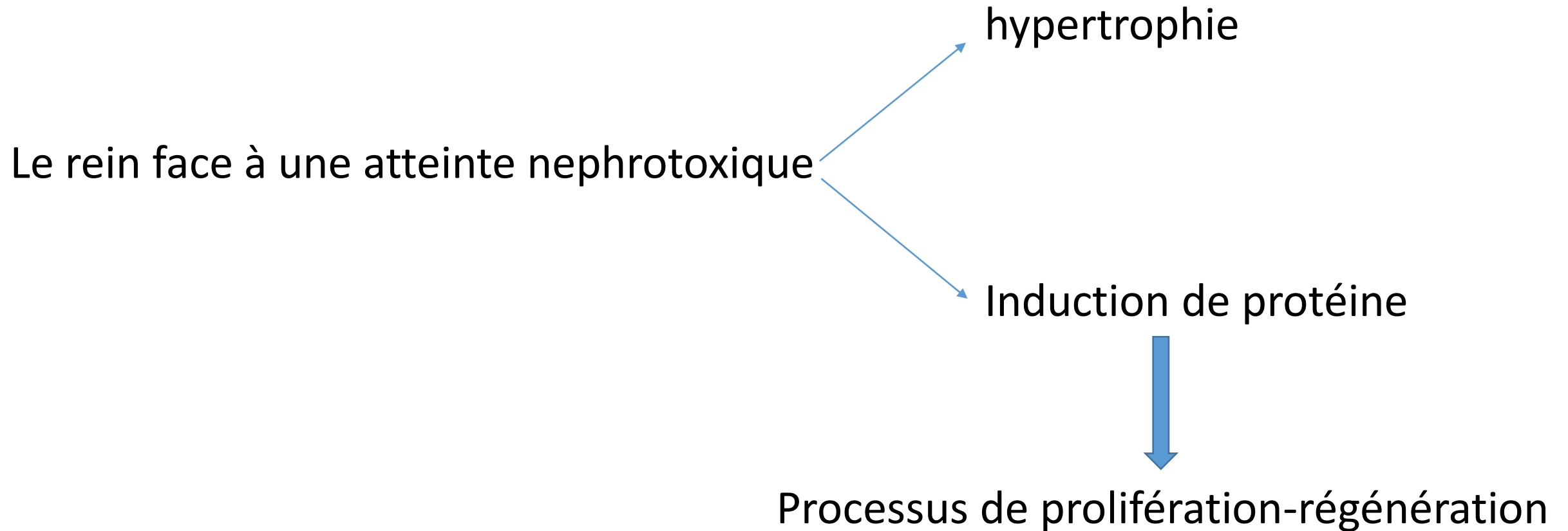
**Hydrocarbures aliphatiques halogénés** → Tétrachlorure de carbone, chloroforme

**Métaux** → Cadmium, Chrome, Mercure, Nickel, Plomb

**Solvant** → Toluène

**Herbicides** → Paraquat

# Adaptation du rein aux effets des néphrotoxiques:






L'induction de protéines se caractérise notamment par la production de :

- **Métallothionéine:** protéine de bas PM, capable de fixer aux molécules (ex: cadmium, à forte concentration la capacité d'induction sont dépassées et la toxicité apparait)
- **Heat shock proteins:** protéines induites par le choc thermique, jouent un rôle de défense par le maintien de la structure protéique du rein et la dégradation des protéines altérées.

Les processus de prolifération-régénération assurent:

- Dédifférenciation des cellules adjacentes aux cellules lésées.
- Augmentation de la synthèse d'ADN
- Intervention de facteurs de croissance tels que l'épidermal growth factor (EGF)  Améliorer la récupération des fonctions rénales (sauf en cas de forte toxicité).

MECANISMES	PRINCIPAUX MEDICAMENTS
Hypoperfusion rénale avec IR fonctionnelle (mécanisme vasculaire)	AINS, IEC, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, ciclosporine, tacrolimus, diurétiques
Toxicité tubulaire directe	Aminosides, Produits de contraste iodés, cisplatine, ifosfamide, ciclosporine, amphotéricine B, tacrolimus, dextran
Toxicité tub. indirecte* - rhabdomyolyse - hémolyse - cristallurie	Fibrates, Statines Quinine, Rifampicine Acyclovir, foscarnet, indinavir, méthotrexate, sulfonamide
Toxicité tubulo-interstitielle	Lithium
Mécanisme immuno-allergique (Néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique)	AINS, $\beta$ -lactamines, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques, allopurinol
Mécanisme immunologique (atteinte glomérule)	AINS, D-pénicillamine, interféron

# Toxicité des organes

## Partie 2

# **TOXICITE PULMONAIRE**

- Les échanges AIR/SANG facilitent l'absorption rapide et intense des toxiques inhalés (débit sanguin élevé, surface alvéolaire +++)
- Le poumon assure l'excrétion de certains toxiques inhalés ou Absorbés par d'autres voies
- Air inspiré: L'Homme inhale en moyenne 15 Kg d'air/j.
- La composition normale de l'air normal est de: Azote:79%, O2:20%, argon: 0,94%, gaz carbonique, hydrogène, gaz rares: 0.04%, Ozone, oxydes d'azote: traces.
- L'inhalation est plus importante en cas d'efforts physiques (3 ou 4 x)
- L'obstruction des voies respiratoires ➡ anoxie et d'une hypercapnie (augmentation de CO2 plasmatique et diminution de O2)

# Anatomie et physiologie

- **Les voies aériennes:**

- **Les voies aériennes supérieures:**

**Nez, larynx, pharynx**

**Histologie:** épithélium malpighien kératinisé, épithélium respiratoire + épithélium olfactif (cavité nasale), épithélium malpighien non kératinisé .

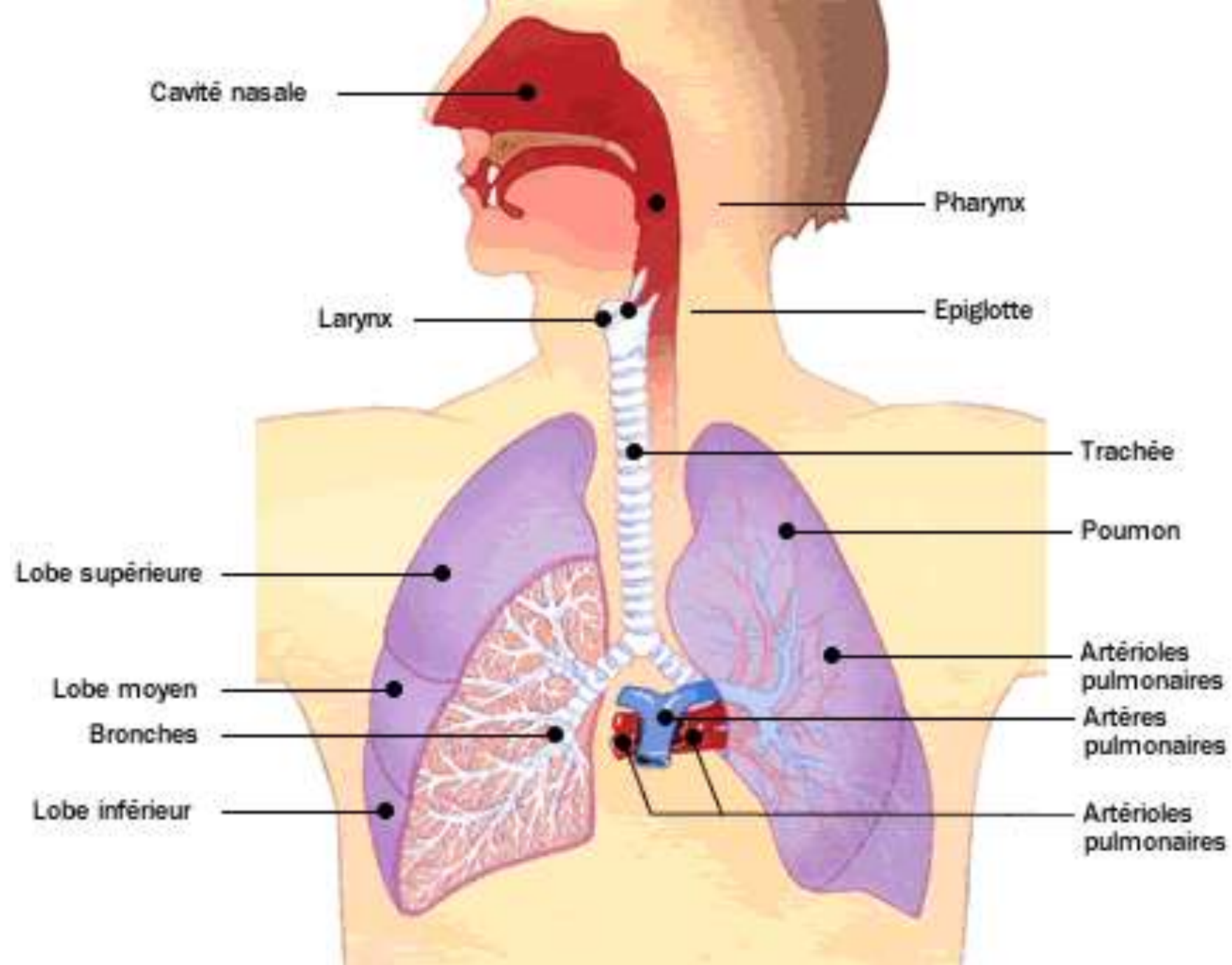
**Rôle:** Conduction, réchauffement, et filtration de l'air.

- **Les voies aériennes inférieures:**

**Trachée, bronches et bronchioles**

**Histologie:** cellules ciliées, cellules caliciformes et cellules de clara.

**Rôle:** Conduction de l'air.



- **Les poumons:**

- Au nombre de 2: Droit composé de 3 lobes, gauche avec 2 lobes.
- Représentant une surface d'échange de 140 m<sup>2</sup> chez un adulte, richement vascularisé.
- Constitués des alvéoles (300 millions):
  - Unités fonctionnelles pulmonaires permettant les échanges gazeux
  - Formées de cellules épithéliales (pneumocytes)
  - barrières très mince (0,4-2,5 μm), en relation avec les macrophages et les fibroblastes.



- **Toxicité par inhalation:** Introduction direct dans l'organisme de xnt gazeux ou en suspension qui seront capables de:

Réaction avec épithélium (arbre bronchique), surface alvéolaire

Traverser l'alvéole → passage direct vers le sang → Distribution dans l'organisme.

### **Conséquences:**

Asthmes, pneumopathies allergiques ou immunotoxiques, insuffisance respiratoire chronique, obstruction bronchique chronique, fibrose pulmonaire, cancers.

# Distribution des toxiques

- Dépend des caractéristiques physico-chimiques du toxique (solubilité dans l'eau pour les gaz et les vapeurs, diamètres pour les aérosols et particules solides).
- Gaz et vapeurs:
  - Composés hydrosolubles ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{HCl}$ ) → atteintes des voies aériennes supérieures.
  - Composés peu hydrosolubles (solvant,  $\text{O}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ) → atteintes des alvéoles
- $\text{SO}_2$  (Dioxyde de soufre) : **Gaz très soluble** → En général, ne pénètre pas plus loin que le nez → Toxicité
- Mais s'il est absorbé sur des particules et des aérosols → traverse le nasopharynx et atteint le poumon → Effets nocifs
- Gaz relativement insoluble Ex: Ozone  $\text{O}_3$ , Dioxyde d'azote ( $\text{NO}_2$ )  
→ Pénètre jusqu'au alvéoles pulmonaire → Réponse toxique.

- Tailles des particules:

- Diamètres  $> 10\mu\text{m}$   $\rightarrow$  dépôt dans la sphère ORL.
- Diamètres entre 1 et  $10\mu\text{m}$   $\rightarrow$  dépôt dans l'arbre trachéobronchique
- Diamètres  $< 1\mu\text{m}$   $\rightarrow$  dépôt alvéolaires.

Et peut être phagocyté par les macrophage et éliminées dans les sécrétions bronchiques, OU tuer les macrophage et s'accumuler dans les tissus pulmonaire  $\rightarrow$  Lésions fibrosantes et effets cancérigènes.

- **Effets toxiques:**

- **Effets sur les voies respiratoires supérieurs:**

Inhalation de gaz et vapeurs (SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, acide chlorhydrique, fumée de tabacs ...ect) → produisent des phénomènes irritatifs (trachées et bronches).

Grosse particules → fosses nasales → irritation, métaplasie, ulcération et parfois cancer (nickel, chrome ect).

- **Lésions cellulaires et œdème:**

Inhalation aiguë d'irritants peu hydrosolubles, d'origines sanguine (amiodrone).

Irritants acides et alcalins → Nécrose cellulaires et ↗ de la perméabilité alvéolaire.

CL<sub>2</sub>, HCL, NH<sub>3</sub> après un certains temps de latence → œdème pulmonaire aigu (OAP)

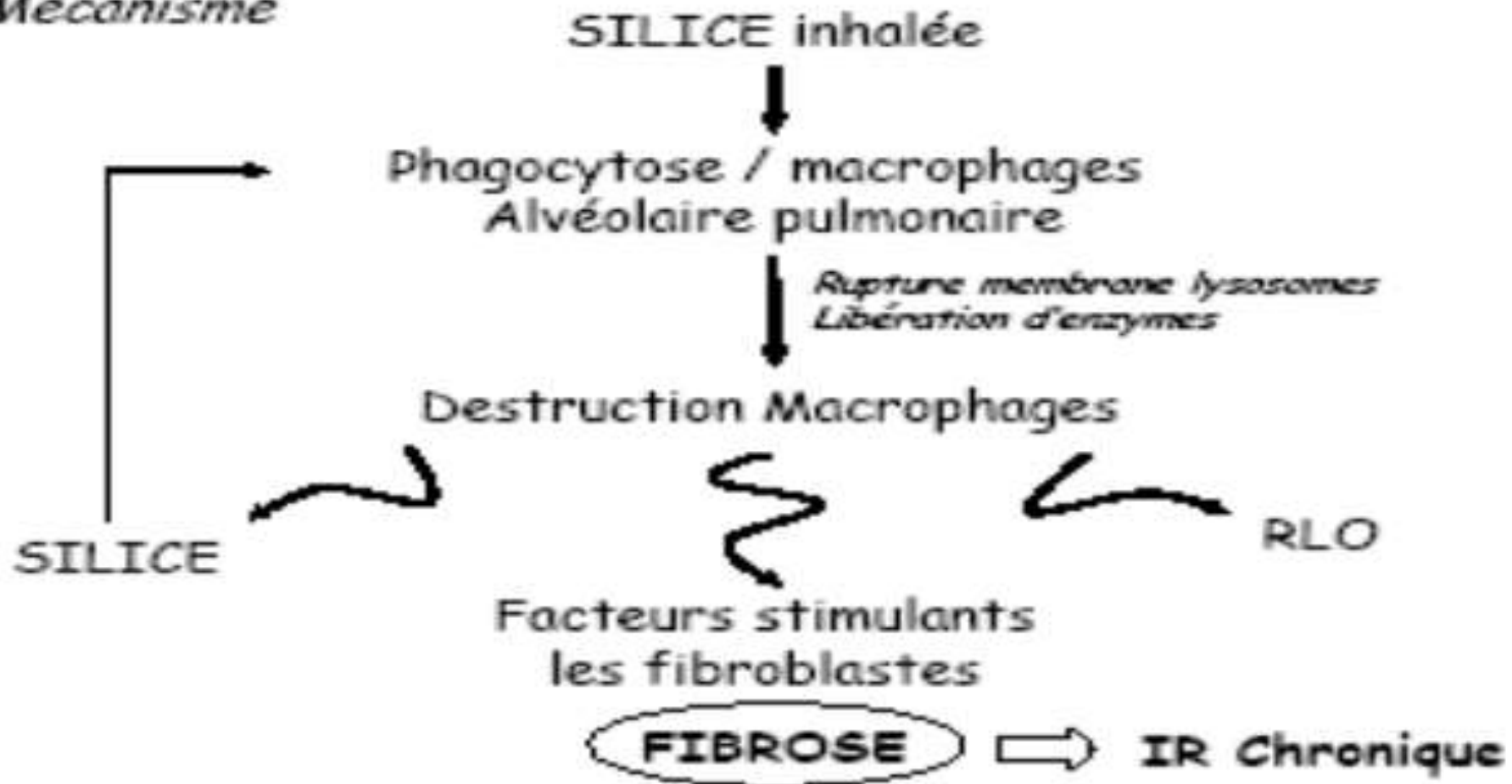
Œdème est un signe d'altération aiguë de poumon.

## - Fibrose pulmonaire: Grave

Intervient dans diverses pneumoconioses telle que la silicose.

Silicose est une maladie professionnelle due à une inhalation réitérées de silices cristallins.

*Mécanisme*



## L'asbestose (1)

Inhalation des fibres d'amiante

Maladies  
non-cancéreuses

Maladies  
cancéreuses

Asbestose

Lésions pleurales  
bénignes

Cancer broncho-  
pulmonaire  
primitif

Mésothéliome  
Malin  
(plèvre+++)

---

latence de survenue +++  
résultent de réactions de FIBROSE

- **Emphysèmes:** Caractérisés par une dilatation et des lésions pulmonaires

Ex: Fumée de tabac, oxyde de cadmium, O<sub>3</sub> .....

- **Réactions allergiques et asthmatiques:**

Réaction entre les Ag et les Ac circulants ou fixés → bronchostriction.

Asthme professionnelle → obstruction réversible des voies respiratoires.

- **Cancers pulmonaires:** 85 à 90 % des cancers du poumon sont due au tabagisme actifs, Produits en cause : contenus dans le goudron benzopyrènes et autres cancérogènes polycycliques. L4 (N-méthylnitrosamino)-1-3 pyridyl butanone (MNF) nitrosamine donne par hydroxylation un réactif direct de la O6 méthyl guanine.

Ex: fibres amiantes, fumées arsenic, cadmium, chrome, cobalt, nickel ...

**- Effets systémiques:**

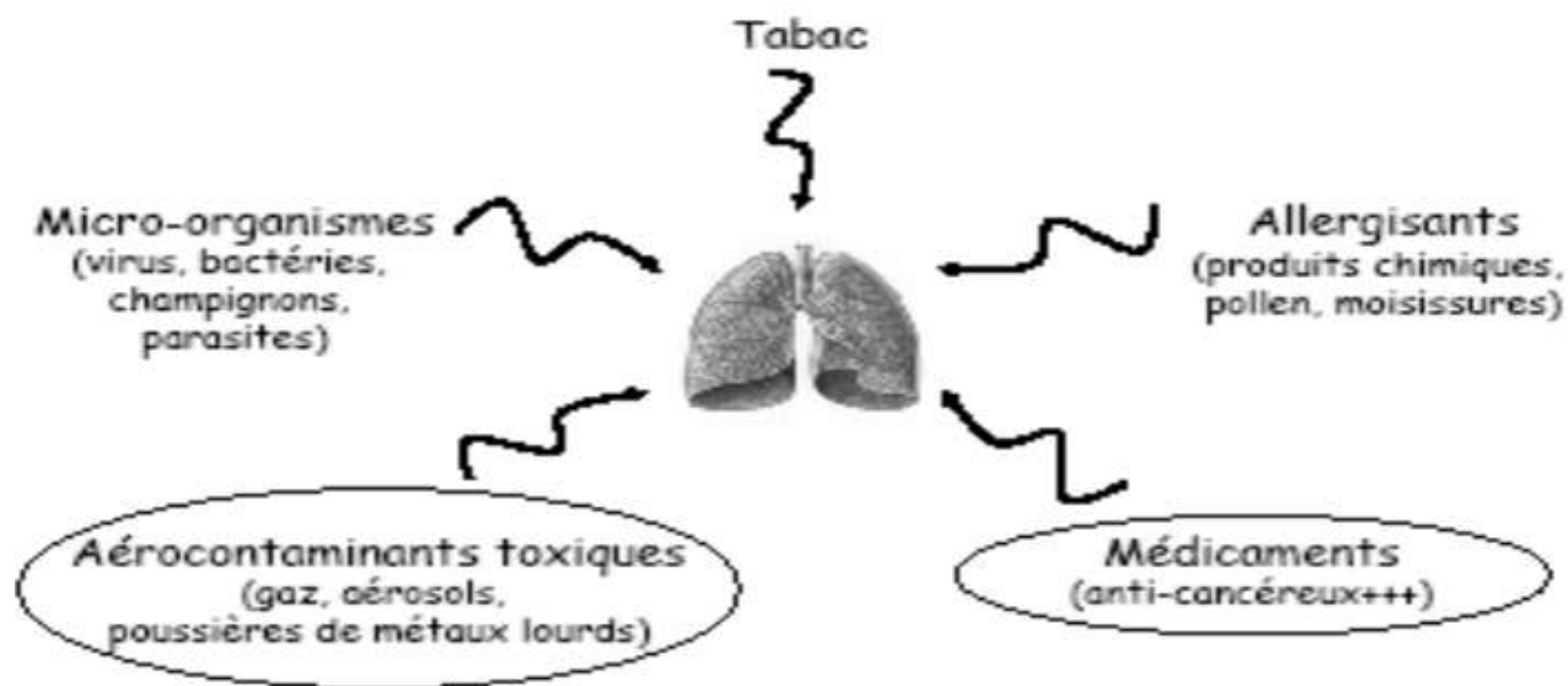
Asphyxie; ex: Azote, CO<sub>2</sub> ...

Atteintes de l'hémoglobine.

Hémolyse.

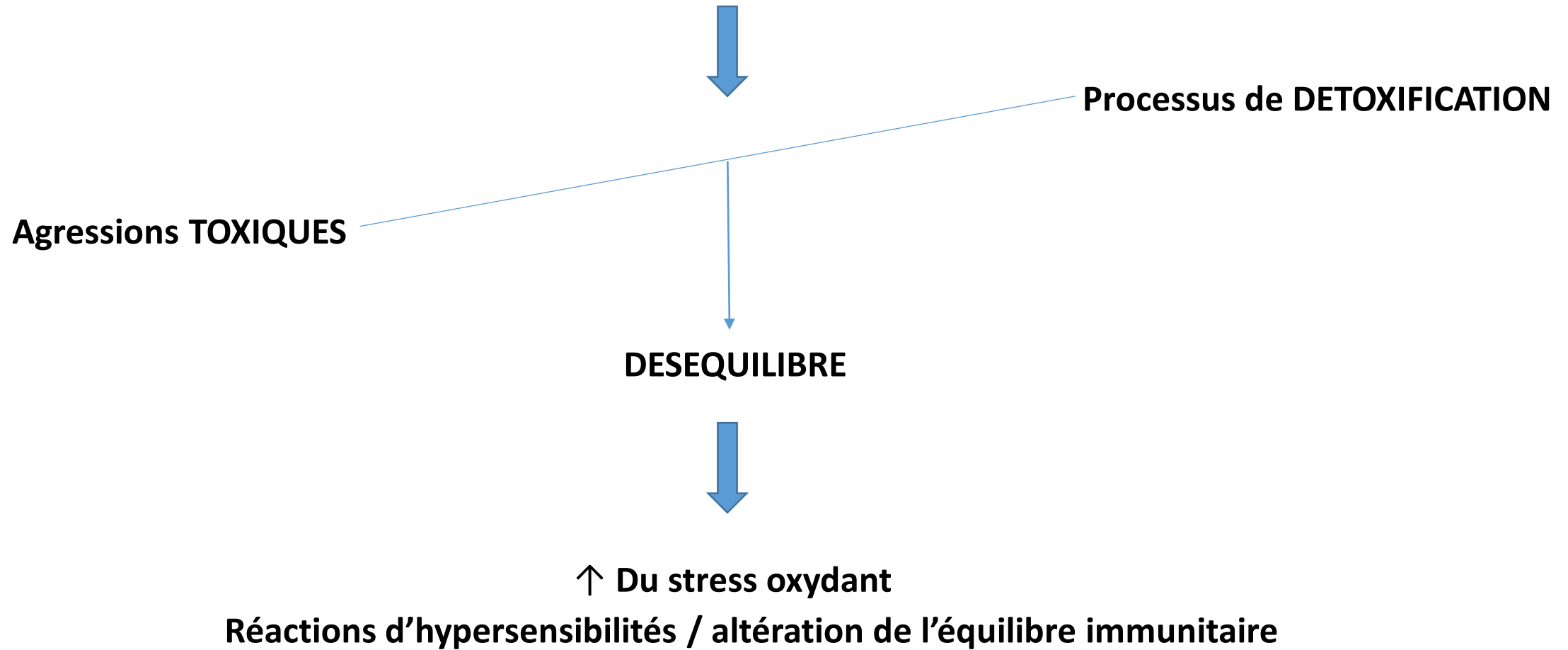


## LES AGENTS PNEUMOTOXIQUES



- **LES MEDICAMENTS = PNEUMOTOXICITE IATROGENE**

**MECANISMES DES LESIONS PULMONAIRES**



## • MANIFESTATIONS CLINIQUES

### 1) Maladies parenchymateuses (les + fréquentes)

Le parenchyme pulmonaire = ens. des tissus des poumons qui jouent un rôle physio  
Pneumopathies interstitielles (envahissement interstitiel par les cellules immunitaires)

- cellulaires classiques
- à éosinophiles : AINS, sulfamides (Signes hypersensibilités)
- fibrosantes: bléomycine, cyclophosphamide,

Facteurs favorisants = radiothérapie +++ Caractère irréversible +++

dyspnée, toux non-productives pouvant évoluer vers un syndrome de détresse, voire d'insuffisance respiratoire

⇒ *Pneumopathies alvéolaires: Œdème pulmonaire +++*

=> tableau d'insuffisance respiratoire aigüe

- Analgésiques (salicylés)
- $\beta$ -mimétiques tocolytiques (milieu obstétrical)
- NLP (tentative de suicide)
- Opiacés (anesthésie, soins palliatifs)
- IL-2 (oncologie)
- Méthotrexate
- Héroïne

Évolution vers fibrose +++

## **5) Maladie pleurale:**

épanchements ou épaissements pleuraux et/ou péricardite

Traitement au long cours réversibilité longue

**HEMATOXYCITE**

# Rappel sur l'hématopoïèse

La moelle osseuse et le thymus  organes hématopoïétiques primaires.

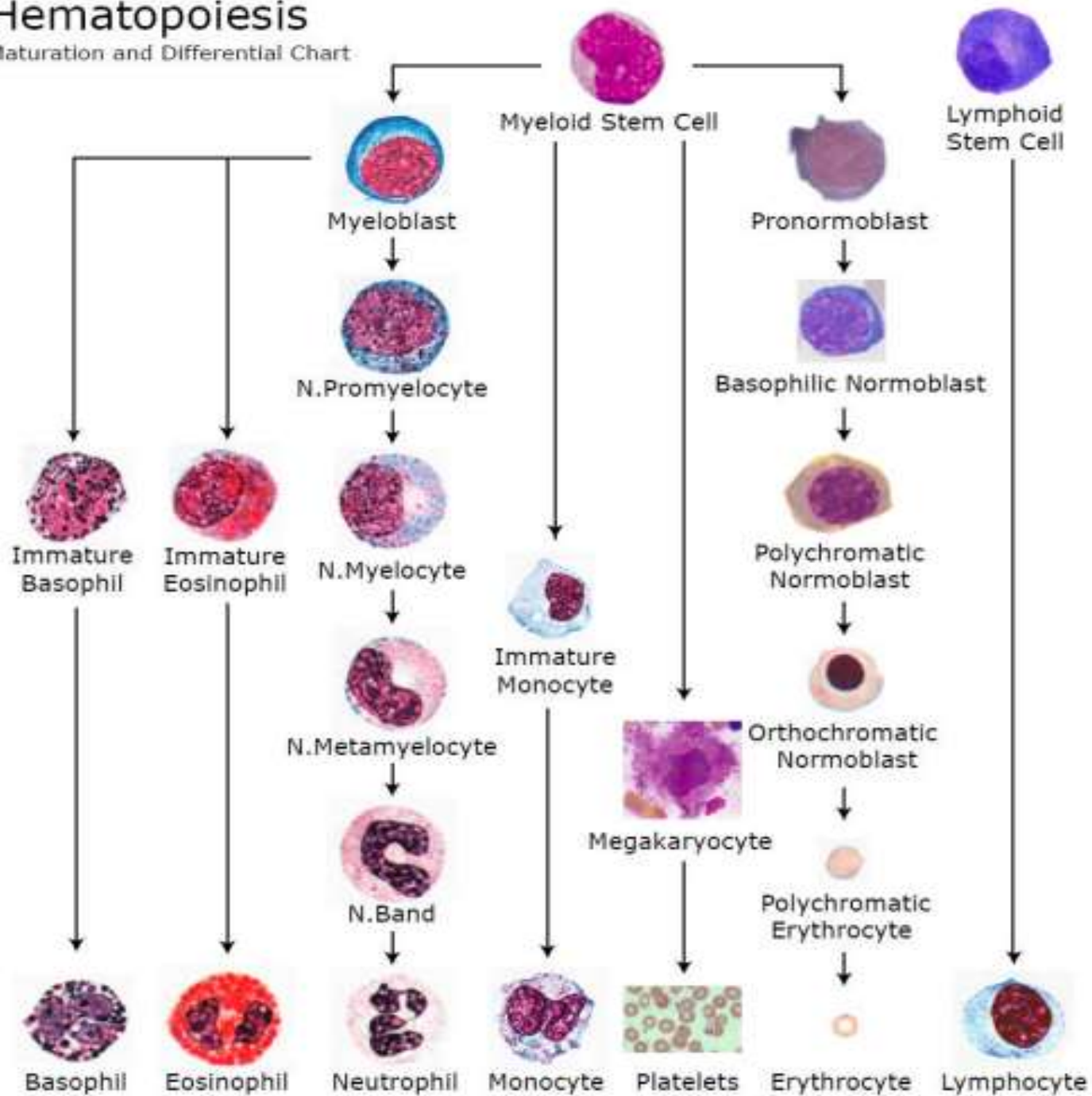
La moelle osseuse étant le siège de l'hématopoïèse

Toutes les cellules circulant dans le sang périphérique sont dérivées des cellules souches

Hématopoïétiques totipotentes (ou multipotentes). Ces cellules souches indéterminées peuvent donner naissance à des cellules myéloïdes ou lymphoïdes en fonction des besoins.

# Hematopoiesis

Maturation and Differential Chart





# Toxiques agissant sur l'hémoglobine:

- Perturbation de la synthèse.
- Perturbation du transport de l'oxygène par suite de la liaison avec le fer.
- Perturbation du transport de l'oxygène par suite de l'oxydation du fer (toxiques méthémoglobinisants)

**Méthémoglobine:** (Met.Hb) est le résultat de l'oxydation du fer de l'hémoglobine par un agent oxydant, le rendant incapable de fixer l'oxygène.

Chez l'adulte 0,5 à 0,8% .