

Sous la direction de **Xavier Coumoul**

Toxicologie

2^e ÉDITION

DUNOD

© Dunod, 2017, 2023

Nouvelle présentation 2019

11, rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com

ISBN 978-2-10-086008-1

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Les auteurs

Pascal Andujar

Professeur des universités et praticien hospitalier en médecine et santé au travail à l'université Paris-Est Créteil (UPEC) et au Centre hospitalier intercommunal de Créteil dans le service de Pathologies professionnelles et de l'Environnement.

Armelle Baeza-Squiban

Professeur des universités en toxicologie environnementale à l'université Paris Cité.

Robert Barouki

Professeur des universités et praticien hospitalier en toxicologie moléculaire à l'université Paris Cité.

Laurent Bodin

Pharmacien et docteur en toxicologie de l'université Paris Cité, manager de projets scientifiques à l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)

Lucie Chevillard

Docteur en toxicologie, maître de conférences en pharmacocinétique à l'université Paris Cité.

Xavier Coumoul

Professeur des universités en toxicologie moléculaire à l'université Paris Cité. Directeur de l'équipe de recherche METATOX de l'unité Inserm T3S.

Xavier Declèves

Professeur des universités et praticien hospitalier en pharmaco-toxicologie à l'université Paris Cité.

Robert Garnier

Maître de conférences et praticien hospitalier en médecine et santé au travail à l'université Paris Cité.

Marie-Claude Jaurand

Directrice de recherches émérite - Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM UMRS 1138, Sorbonne Université, Université Paris Cité.

Didier Jean

Chargé de recherches - Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM UMRS 1138, Sorbonne Université, Université Paris Cité.

Francelyne Marano

Professeure émérite en biologie cellulaire et toxicologie à l'université Paris Diderot (Paris VII), vice-présidente de la commission spécialisée risques liés à l'environnement (CSRE) au Haut conseil de santé publique (HSCP).

France Massicot

Maître de conférences émérite à la faculté de pharmacie à l'université Paris Cité.

Jean-Claude Pairon

Professeur des universités et praticien hospitalier en médecine et santé au travail à l'université Paris-Est Créteil (UPEC) et au Centre hospitalier intercommunal de Créteil dans le service de Pathologies professionnelles et de l'Environnement.

Christian Mougin

Directeur de Recherches à l'Institut national de recherche en agriculture, alimentation et environnement (INRAE). Membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France.

Juliette Faburé

Maître de conférences en écotoxicologie à AgroParisTech, université Paris Saclay.

Avec la collaboration de

Antoine Villa

Praticien hospitalier - Service de médecine et de santé au travail de l'hôpital de la Timone (Assistance publique - Hôpitaux de Marseille).

Jérôme Langrand

Praticien hospitalier au centre antipoison de Paris - Hôpital Fernand Widal (Assistance publique - Hôpitaux de Paris).

Marie-Thérèse Lecam

Praticien hospitalier en dermatologie-allergologie dans le service de Pathologies professionnelles et de l'Environnement du centre hospitalier intercommunal de Créteil.

Table des matières

1	Introduction : sur le chemin d'une nouvelle toxicologie	1
1.	Un peu d'histoire	1
2.	Les scandales sanitaires et l'évolution de la toxicologie	4
3.	Vers une nouvelle toxicologie	5
3.1	Une toxicologie systémique	6
3.2	La toxicologie des faibles doses	6
3.3	La toxicologie des cocktails	7
3.4	La toxicologie des temps longs	7
3.5	La toxicologie des cibles vulnérables	8
3.6	Vers une intégration des approches toxicologiques pour l'évaluation de risque : les NAMs (<i>New Approach Methodologies</i>)	8
3.7	Toxicologie et exposome	9
4.	Conclusion	9
	L'essentiel	11
2	Principales voies d'entrée des toxiques et mécanismes de contamination ou d'absorption	12
1.	Les mécanismes d'échange membranaire	15
1.1	Les principales phases du devenir d'un xénobiotique au niveau cellulaire	15
1.2	Les principaux mécanismes de passage des composés à travers des barrières de l'organisme	17
1.3	Descripteurs physicochimiques du passage membranaire passif des xénobiotiques	18
1.4	Les mécanismes de transport de composés à travers les membranes biologiques	19
2.	Superfamille des transporteurs SLC : nomenclature, classification, localisation cellulaire et tissulaire, fonctions	20
3.	Superfamille des transporteurs ABC : nomenclature, classification, localisation cellulaire et tissulaire, fonctions	21
4.	Les voies d'exposition	22
4.1	La voie digestive	22
4.2	La voie respiratoire : inhalation	24
4.3	La voie cutanée ou percutanée	28
	L'essentiel	34

3	Distribution des xénobiotiques dans l'organisme	35
1.	Les espaces corporels et physiologiques	36
2.	La partition sang-tissus des xénobiotiques	36
3.	Le volume de distribution d'un xénobiotique	37
4.	Conséquence du volume de distribution sur les paramètres pharmacocinétiques observés	39
5.	Facteurs de variabilité du volume de distribution	40
5.1	Perfusion des organes	40
5.2	Perméabilité membranaire	41
5.3	La liaison aux protéines sanguines et tissulaires	42
6.	Notion de clairance de distribution	43
7.	Les barrières internes de l'organisme	44
	L'essentiel	46
4	Le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques	47
1.	Les enzymes de phase I	48
1.1	Les cytochromes P450	48
1.2	Les époxyde hydrolases	51
2.	Les enzymes de phase II	51
2.1	Les glutathion-S-transférases	51
2.2	Les UDP-glucuronosyltransférases	52
2.3	Les sulfotransférases	52
2.4	Les N-acétyltransférases	52
3.	Les transporteurs de phase III	52
4.	Production de métabolites toxiques par le métabolisme des xénobiotiques	53
4.1	L'activité des CYP1 : génératrice de stress oxydant	55
4.2	L'activité des CYP1 : génératrice de métabolites toxiques	56
4.3	L'activité des CYP1 : rôle biologique des molécules « toxiques »	57
5.	Un métabolisme plus ou moins protecteur : l'apport des modèles KO	57
6.	Différences inter-espèces et intra-espèces	59
6.1	Différences intra-espèces	59
6.2	Différences inter-espèces	60
6.3	Les souris « humanisées »	60

7. Quelques exemples d'utilisation	62
7.1 Le métabolisme des amines hétérocycliques	62
7.2 Le métabolisme de la débrisoquine	64
8. Conclusion	65

L'essentiel	66
--------------------	----

5 Mécanismes d'action et voies de signalisation activées par les toxiques 67

1. Mécanismes généraux modulés par les xénobiotiques	68
2. Voies de signalisation modulées par la réactivité des xénobiotiques	70
2.1 Les différentes formes de réactivité	70
2.2 Le stress oxydant	70
2.3 Une voie de signalisation en lien avec le stress oxydant : Nrf2	72
2.4 L'adductome	73
3. Voies de signalisation modulées par la liaison à des récepteurs	74
3.1 Mécanismes généraux activés par les xénobiotiques à la suite de la liaison à une protéine cible	74
3.2 Mécanismes généraux d'activation des récepteurs de xénobiotiques	75
3.3 Les différents récepteurs de xénobiotiques	76
3.4 Perturbation endocrinienne et récepteurs nucléaires	80
3.5 Des voies de signalisation alternatives	81
4. Conclusion	82

L'essentiel	84
--------------------	----

6 Approches méthodologiques 85

1. Modèles <i>in vivo</i> : utilisation des animaux de laboratoire	87
1.1 Les différents modèles animaux	87
1.2 Les modalités d'exposition : voies et durée/fréquence	87
1.3 Paramètres toxicologiques étudiés	88
1.4 Intérêts et limites des études de toxicité chez l'animal	89
2. Modèles <i>in vitro</i> : utilisation de cultures de cellules	91
2.1 Types de cellules : cellules primaires – lignées cellulaires	91
2.2 Méthodes de culture : 2D – 3D – co-cultures	92
2.3 Paramètres toxicologiques étudiés	95
2.4 Intérêts et limites des cultures cellulaires	95

3. Modèles <i>in silico</i> : approche non expérimentale	97
3.1 SAR et QSAR	97
3.2 Les modèles toxicocinétiques classiques et PBPK (<i>Physiologically-Based Pharmacokinetics</i>)	97
4. La toxicologie prédictive	102
4.1 Concept d'AOP	103
4.2 Stratégie d'analyses intégrées et toxicologie des systèmes	104
5. Conclusion	104
L'essentiel	105
7 Pathologies tumorales d'origine toxique	106
1. Introduction	106
2. Cancers liés aux xénobiotiques	109
3. Processus impliqués dans le mécanisme de carcinogenèse	115
3.1 Mécanisme d'action des carcinogènes	115
3.2 Mécanisme de cancérisation des cellules	117
3.3 Association mode d'action et cancer	128
4. Conclusions générales et perspectives	133
L'essentiel	135
8 Pathologies toxiques non tumorales	136
1. Neurotoxicité	137
1.1 Organisation du système nerveux	137
1.2 Méthodes d'étude des effets neurotoxiques	143
1.3 Mécanismes des effets neurotoxiques	146
1.4 Conclusion	154
2. Pneumotoxicité	154
2.1 Rappels anatomiques et histologiques de l'appareil respiratoire chez l'être humain	154
2.2 Physiopathologie des atteintes respiratoires aiguës et subaiguës d'origine toxique	155
2.3 Pathologies respiratoires aiguës d'origine toxique	157
2.4 Pathologies respiratoires chroniques d'origine toxique	168
3. Dermatoxicité	174
3.1 Description anatomique et histologique de la peau	174
3.2 Éléments de toxicocinétique	176

3.3 Méthodes d'études de la toxicité cutanée	176
3.4 Pathologies toxicologiques cutanées non tumorales	178
3.5 Acné	184
3.6 Troubles de la pigmentation	185
3.7 Granulome	185
4. Hématotoxicité	185
4.1 Hématopoïèse	185
4.2 Cellules sanguines circulantes	187
4.3 Hématotoxicité	189
5. Néphrotoxicité	193
5.1 Anatomie et fonctions physiologiques du rein	193
5.2 Évaluation de la fonction rénale	196
5.3 Pathologies rénales d'origine toxique	197
5.4 Conclusion	199
6. Hépatotoxicité	199
6.1 Rappels sur le foie	200
6.2 Principaux types d'atteintes hépatiques	201
6.3 Exemples de substances chimiques hépatotoxiques	204
6.4 Conclusion	206
7. Reprotoxicité et toxicité du développement	206
7.1 Physiologie de la reproduction chez l'être humain	206
7.2 Principaux systèmes hormonaux	207
7.3 Effets toxiques pour la reproduction et le développement	208
7.4 Altération de la fertilité	209
7.5 Effet sur le développement lors d'une exposition à un toxique durant la grossesse	209
7.6 Effets sur le développement consécutifs à une exposition à un toxique durant l'allaitement	211
L'essentiel	212

9 De la toxicologie à l'écotoxicologie	213
1. Écotoxicologie : similitudes et spécificités vis-à-vis de la toxicologie	213
2. Les mécanismes d'effets écotoxiques sur les populations et communautés	214
2.1 Actions toxiques des contaminants sur une population	214
2.2 Actions toxiques des contaminants sur une communauté	216
2.3 Stress multiples ?	217
3. Les outils d'étude et de surveillance environnementale	218

3.1 Les approches de laboratoire	219
3.2 Les approches de terrain	220
3.3 Les outils en développement à des fins réglementaires	222
4. Les problématiques émergentes en écotoxicologie et les nouveaux enjeux	223
4.1 Contaminants environnementaux et problématiques émergentes	223
4.2 Les nouveaux enjeux	226
5. Conclusion sur les fonctions et services écosystémiques	227
10 Évaluation du risque et réglementations	228
1. Valeurs de référence hors cadre réglementaire	228
1.1 Identification des dangers	231
1.2 Prise en compte de la sensibilité et de la vulnérabilité	232
1.3 Utilisation des approches QSAR, <i>in silico</i>	232
2. Définition des relations dose-réponse	233
2.1 NOAEL-LOAEL	233
2.2 Benchmark dose	233
3. Réglementations REACH et des produits phytosanitaires et biocides	236
3.1 Valeurs de référence dans le cadre du règlement REACH	237
3.2 Valeurs de référence dans le cadre des réglementations biocides et phytosanitaires	238
4. Conclusion et perspectives	239
4.1 Effet néfaste – gravité de l'effet	239
4.2 Courbes non monotones	239
4.3 VTR interne	240
4.4 Comparaison des différentes valeurs réglementaires <i>versus</i> non réglementaires	240
L'essentiel	241
Sujets de synthèse	242
Bibliographie	253
Index	266

À la découverte de votre livre

1 Ouverture de chapitre

Elle donne :

- une **introduction** aux sujets et aux problématiques abordés dans le chapitre
- un rappel des **objectifs** pédagogiques
- le **plan** du chapitre

2 Le cours

Le cours, concis et structuré, expose le programme. Il donne :

- un rappel des notions clés
- des **schémas** pour maîtriser le cours
- des **exemple** reliés au cours

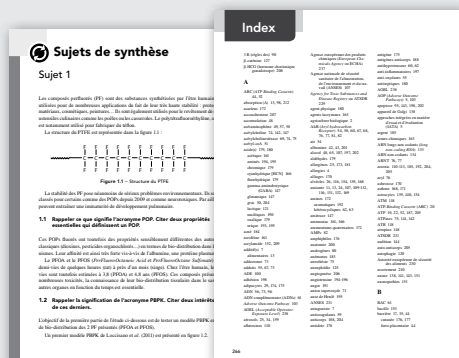
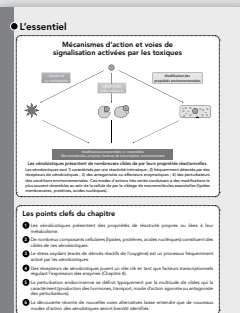
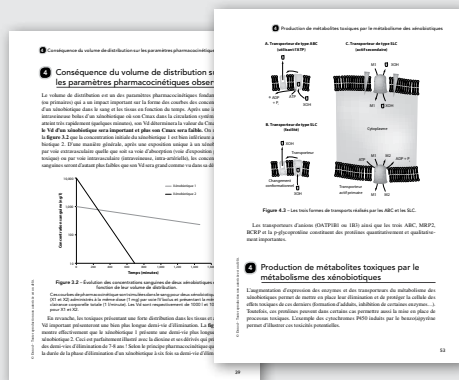
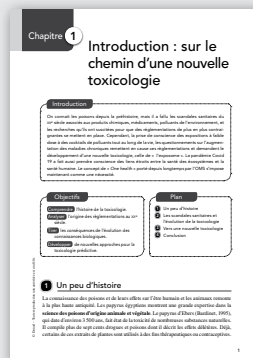
3 En fin de chapitre

- **L'essentiel** : les **points clés** pour réviser les connaissances essentielles

4 En fin d'ouvrage

- Des **sujets de synthèse** pour tester ses connaissances et s'entraîner
- Les **corrigés** des exercices

Un index



Introduction : sur le chemin d'une nouvelle toxicologie

Introduction

On connaît les poisons depuis la préhistoire, mais il a fallu les scandales sanitaires du ^{xx}e siècle associés aux produits chimiques, médicaments, polluants de l'environnement, et les recherches qu'ils ont suscitées pour que des réglementations de plus en plus contraignantes se mettent en place. Cependant, la prise de conscience des expositions à faible dose à des cocktails de polluants tout au long de la vie, les questionnements sur l'augmentation des maladies chroniques remettent en cause ces réglementations et demandent le développement d'une nouvelle toxicologie, celle de « l'exposome ». La pandémie Covid 19 a fait aussi prendre conscience des liens étroits entre la santé des écosystèmes et la santé humaine. Le concept de « *One health* » porté depuis longtemps par l'OMS s'impose maintenant comme une nécessité.

Objectifs

- Comprendre** l'histoire de la toxicologie.
- Analyser** l'origine des réglementations au ^{xx}e siècle.
- Tirer** les conséquences de l'évolution des connaissances biologiques.
- Développer** de nouvelles approches pour la toxicologie prédictive.

Plan

- 1 Un peu d'histoire
- 2 Les scandales sanitaires et l'évolution de la toxicologie
- 3 Vers une nouvelle toxicologie
- 4 Conclusion

1 Un peu d'histoire

La connaissance des poisons et de leurs effets sur l'être humain et les animaux remonte à la plus haute antiquité. Les papyrus égyptiens montrent une grande expertise dans la **science des poisons d'origine animale et végétale**. Le papyrus d'Ebers (Bardinet, 1995), qui date d'environ 3 500 ans, fait état de la toxicité de nombreuses substances naturelles. Il compile plus de sept cents drogues et poisons dont il décrit les effets délétères. Déjà, certains de ces extraits de plantes sont utilisés à des fins thérapeutiques ou contraceptives.

Le mot « toxique » est sans doute d'origine grecque, « *toxicon* » désignant les flèches empoisonnées utilisées dans la chasse. Cette pratique devait exister dès la préhistoire avec la connaissance de baies toxiques dont les extraits servaient à imprégner l'extrémité des armes, flèches ou lances et elle perdure chez certaines tribus d'Amérique centrale et de l'océan indien.

La toxicité des métaux était également connue et il était déconseillé de s'en servir sans précaution dans les ustensiles pour la préparation des aliments.

Par exemple, les effets néfastes **du cuivre** avaient été observés dès l'Antiquité car il a été l'un des premiers métaux utilisés dès la préhistoire et, en alliage avec l'étain, a donné naissance au bronze, lui-même à l'origine d'une révolution technologique caractérisant l'âge de bronze. Les anciens avaient constaté que les aliments devenaient toxiques s'ils étaient conservés trop longtemps dans des récipients en cuivre pur et avaient développé la pratique de l'étamage, c'est-à-dire le traitement de l'intérieur des récipients en cuivre par de l'étain. Mais il a fallu attendre le *xxe* siècle pour comprendre que la toxicité du cuivre était associée à ses formes oxydées : vert de gris, oxyde cuivreux, oxyde cuivrique et que l'étamage permettait de les éviter. C'est l'étude scientifique de ses propriétés qui a montré que le cuivre, outre ses remarquables capacités à conduire la chaleur, quand il est dissous dans l'eau devient un puissant antibactérien et antifongique, propriétés utilisées dans la bouillie bordelaise pour le traitement de la vigne et la lutte contre le mildiou. On l'autorise d'ailleurs en agriculture biologique à la différence de pesticides « modernes » de synthèse.

Le plomb est un autre bel exemple de cette évolution. Il s'agit là encore de l'un des métaux les plus anciennement connus et on le retrouve dans des objets datant de 6 000 à 8 000 ans avant J.-C. Or ses dangers sont observés et décrits depuis l'Antiquité et retrouvés dans des textes de l'époque romaine qui a utilisé le plomb depuis les canalisations jusqu'à la vaisselle sans prendre les précautions d'usage malgré les alertes sanitaires. Cette utilisation, constante depuis l'antiquité, s'est développée largement à l'ère industrielle avec des applications dans de nombreux produits : peintures, batteries, essence, plombages dentaires entre autres. Mais c'est également au *xxe* siècle que le saturnisme a été décrit par des médecins qui ont su mettre en relation l'intoxication au plomb chez les jeunes enfants et de graves déficits intellectuels. Aujourd'hui encore, on continue à découvrir des effets néfastes du plomb à des doses de plus en plus faibles.

Il y a donc eu très tôt dans l'histoire de l'humanité une conscience des effets néfastes de certaines substances naturelles animales et végétales qu'on a appelées poisons et de certains métaux mais cette connaissance est restée très longtemps empirique et fragmentaire. Cependant des philosophes, mathématiciens et médecins de l'antiquité comme Pythagore et Hippocrate ont introduit les **premiers concepts de la toxicologie** en se basant sur l'observation de la relation exposition/effets. Elle est à la base de l'approche scientifique qui se développera deux millénaires plus tard. C'est dans les écrits d'Hippocrate (Maréchaux, 1996) que l'on trouve les premières constatations sur la relation