

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	6
	3.4 La toxicologie des temps longs	7
	3.5 La toxicologie des cibles vulnérables	8
	4. Conclusion	8
	L'essentiel	9
2	Principales voies d'entrée des toxiques et mécanismes de contamination ou d'absorption	11
	1. Les mécanismes d'échange membranaire	14
	1.1 Les principales phases du devenir d'un xénobiotique au niveau cellulaire	14
	1.2 Les principaux mécanismes de passage des composés à travers des barrières de l'organisme	16
	1.3 Descripteurs physicochimiques du passage membranaire passif des xénobiotiques	17
	1.4 Les mécanismes de transport de composés à travers les membranes biologiques	18
	2. Superfamille des transporteurs SLC : nomenclature, classification, localisation cellulaire et tissulaire, fonctions	19
	3. Superfamille des transporteurs ABC : nomenclature, classification, localisation cellulaire et tissulaire, fonctions	20
	4. Les voies d'exposition	21
	4.1 La voie digestive	21
	4.2 La voie respiratoire : inhalation	23
	4.3 La voie cutanée ou percutanée	27
	L'essentiel	33

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	47
4	Le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques	49
1.	Les enzymes de phase I	50
1.1	Les cytochromes P450	50
1.2	Les époxyde hydrolases	53
2.	Les enzymes de phase II	53
2.1	Les glutathion-S-transférases	53
2.2	Les UDP-glucuronosyltransférases	54
2.3	Les sulfotransférases	54
2.4	Les N-acétyltransférases	54
3.	Les transporteurs de phase III	54
4.	Production de métabolites toxiques par le métabolisme des xénobiotiques	55
4.1	L'activité des CYP1 : génératrice de stress oxydant	57
4.2	L'activité des CYP1 : génératrice de métabolites toxiques	58
4.3	L'activité des CYP1 : rôle biologique des molécules « toxiques »	59
5.	Un métabolisme plus ou moins protecteur : l'apport des modèles KO	59
6.	Différences inter-espèces et intra-espèces	61
6.1	Différences intra-espèces	61
6.2	Différences inter-espèces	62
6.3	Les souris « humanisées »	62

7. Quelques exemples d'utilisation	64
7.1 Le métabolisme des amines hétérocycliques	64
7.2 Le métabolisme de la débrisoquine	66

8. Conclusion	67
----------------------	----

L'essentiel	68
--------------------	----

5 Mécanismes d'action et voies de signalisation activées par les toxiques 69

1. Mécanismes généraux modulés par les xénobiotiques	70
---	----

2. Voies de signalisation modulées par la réactivité des xénobiotiques	72
---	----

2.1 Les différentes formes de réactivité	72
--	----

2.2 Le stress oxydant	72
-----------------------	----

2.3 Une voie de signalisation en lien avec le stress oxydant : Nrf2	74
---	----

2.4 L'adductome	75
-----------------	----

3. Voies de signalisation modulées par la liaison à des récepteurs	76
---	----

3.1 Mécanismes généraux activés par les xénobiotiques à la suite de la liaison à une protéine cible	76
---	----

3.2 Mécanismes généraux d'activation des récepteurs de xénobiotiques	77
--	----

3.3 Les différents récepteurs de xénobiotiques	78
--	----

3.4 Perturbation endocrinienne et récepteurs nucléaires	82
---	----

3.5 Des voies de signalisation alternatives	83
---	----

4. Conclusion	84
----------------------	----

L'essentiel	86
--------------------	----

6 Approches méthodologiques 87

1. Modèles <i>in vivo</i> : utilisation des animaux de laboratoire	89
---	----

1.1 Les différents modèles animaux	89
------------------------------------	----

1.2 Les modalités d'exposition : voies et durée/fréquence	89
---	----

1.3 Paramètres toxicologiques étudiés	90
---------------------------------------	----

1.4 Intérêts et limites des études de toxicité chez l'animal	91
--	----

2. Modèles <i>in vitro</i> : utilisation de cultures de cellules	93
---	----

2.1 Types de cellules : cellules primaires – lignées cellulaires	93
--	----

2.2 Méthodes de culture : 2D – 3D – co-cultures	95
---	----

2.3 Paramètres toxicologiques étudiés	96
---------------------------------------	----

2.4 Intérêts et limites des cultures cellulaires	97
--	----

3. Modèles <i>in silico</i> : approche non expérimentale	98
3.1 SAR et QSAR	99
3.2 Les modèles toxicocinétiques classiques et PBPK (<i>Physiology-Based Pharmacokinetics</i>)	99
4. La toxicologie prédictive	104
4.1 Concept d'AOP	104
4.2 Stratégie d'analyses intégrées	105
5. Conclusion	105
L'essentiel	107
7 Pathologies toxiques tumorales	109
1. Introduction	109
2. Cancers liés aux xénobiotiques	117
3. Processus impliqués dans le mécanisme de carcinogénèse	117
3.1 Mécanisme d'action des carcinogènes	117
3.2 Mécanisme de cancérisation des cellules	118
3.3 Association mode d'action et cancer	129
4. Conclusions générales et perspectives	134
L'essentiel	136
8 Pathologies toxiques non tumorales	137
1. Neurotoxicité	138
1.1 Organisation du système nerveux	138
1.2 Méthodes d'étude des effets neurotoxiques	144
1.3 Mécanismes des effets neurotoxiques	147
1.4 Conclusion	155
2. Pneumotoxicité	155
2.1 Rappels anatomiques et histologiques de l'appareil respiratoire chez l'Homme	155
2.2 Physiopathologie des atteintes respiratoires aiguës et subaiguës d'origine toxique	156
2.3 Pathologies respiratoires aiguës d'origine toxique	158
2.4 Pathologies respiratoires chroniques d'origine toxique	169
3. Dermatoxicité	175
3.1 Description anatomique et histologique de la peau	175
3.2 Éléments de toxicocinétique	177

3.3 Méthodes d'études de la toxicité cutanée	177
3.4 Pathologies toxicologiques cutanées non tumorales	179
3.5 Acné	185
3.6 Troubles de la pigmentation	186
3.7 Granulome	186
4. Hématotoxicité	186
4.1 Hématopoïèse	186
4.2 Cellules sanguines circulantes	188
4.3 Hématotoxicité	190
5. Néphrotoxicité	194
5.1 Anatomie et fonctions physiologiques du rein	194
5.2 Évaluation de la fonction rénale	197
5.3 Pathologies rénales d'origine toxique	198
5.4 Conclusion	200
6. Hépatotoxicité	200
6.1 Rappels sur le foie	201
6.2 Principaux types d'atteintes hépatiques	202
6.3 Exemples de substances chimiques hépatotoxiques	205
6.4 Conclusion	207
7. Reprotoxicité et toxicité du développement	207
7.1 Physiologie de la reproduction chez l'Homme	207
7.2 Principaux systèmes hormonaux	208
7.3 Effets toxiques pour la reproduction et le développement	209
7.4 Altération de la fertilité	210
7.5 Effet sur le développement lors d'une exposition à un toxique durant la grossesse	210
7.6 Effets sur le développement consécutifs à une exposition à un toxique durant l'allaitement	212
L'essentiel	213
9 Évaluation du risque et réglementations	215
1. Valeurs de référence hors cadre réglementaire	215
1.1 Identification des dangers	218
1.2 Prise en compte de la sensibilité et de la vulnérabilité	219
1.3 Utilisation des approches QSAR, <i>in silico</i>	219
2. Définition des relations dose-réponse	220
2.1 NOAEL-LOAEL	220
2.2 Benchmark dose	220

3. Réglementations REACH et des produits phytosanitaires et biocides	223
3.1 Valeurs de référence dans le cadre du règlement REACH	224
3.2 Valeurs de référence dans le cadre des réglementations biocides et phytosanitaires	225
4. Conclusion et perspectives	226
4.1 Effet néfaste – gravité de l’effet	226
4.2 Courbes non monotones	226
4.3 VTR interne	227
4.4 Comparaison des différentes valeurs réglementaires <i>versus</i> non réglementaires	227
L’essentiel	228
Sujets de synthèse	229
Bibliographie	241
Index	251