



COURS DE MECANISMES D'ACTION DES TOXIQUES



Destinés aux étudiants de la deuxième année master

TOXICOLOGIE APPLIQUEE

Dr. TOUMI IKRAM

PREFACE

Préface

Cet ouvrage des mécanismes d'action des toxiques s'adresse aux étudiants en sciences de la nature et de la vie. Rédigé de façon concise et didactique, il est entièrement conforme au programme du diplôme de mastère toxicologie appliquée. Abondamment illustré, le cours présente toutes les notions utiles pour comprendre les mécanismes d'action des xénobiotiques en particulier ceux des médicaments. Il donne aux étudiants les bases théoriques et pratiques lui permettant de comprendre les effets des substances toxiques en intégrant des rappels anatomophysiologiques ainsi que les symptômes et les sources de variabilité de la réponse immunologique. L'ouvrage se divise en quinze chapitres qui touchent les principaux types de toxicité en se basant sur la toxicité des organes

La compréhension et l'acquisition des connaissances sont facilitées par une présentation des maquettes en couleurs afin de mettre en valeur la structure du cours et de faciliter l'apprentissage des interactions complexes avec des modèles visuels. Cet ouvrage sera enfin une source précise d'informations pour tous ceux qui s'intéressent à la toxicité.

Dr. TOWMI IKRAM

<i>Chapitre 1 : foie et toxiques</i>		Page
1	Généralité	3
2	Anatomie du foie	3
2.1	Structure de tissu hépatique	4
3	Physiologie du foie	7
4	Type d'hépatotoxicité	7
4.1	Hépatotoxicité intrinsèques	7
4.2	Hépatotoxicités idiosyncrasiques	8
4.2.1	Hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique	9
4.2.2	Hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immune	10
5	Classification des atteintes hépatiques	11
6	Mécanismes de l'hépatotoxicité	11
6.1	Formation de métabolites réactifs	11
6.2	Dysfonctionnement mitochondrial	13
6.2.1	Inhibition de l'oxydation des acides gras	13
6.2.2	Ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale	15
6.3	Accumulation des acides biliaires (La cholestase)	16
6.4	Activation du système immunitaire	17
6.5	Toxicité vasculaire	18
7	Hépatite toxique chimique	18
8	Hépatotoxicité des plantes médicinales	19
9	Facteurs favorisant l'hépatotoxicité	19
<i>Chapitre 2 : Reins et toxiques</i>		
1.	Généralité	21
2.	Rappel anatomophysiologique	21
3.	Néphrotoxicité	23

Table des matières

4. Insuffisance rénale aigue	24
4.1 Symptomatologie de la lésion rénale aiguë	25
5. Mécanismes de toxicité rénale	25
6. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA	25
6.1 Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	25
6.1.1 Causes d'IRA fonctionnelle	26
6.2 Insuffisance rénale aiguë organique	26
6.2.1 Néphropathie par nécrose tubulaire	26
6.2.2 Néphropathies tubulo-interstitielles	28
6.2.3 Néphropathies glomérulaires	29
6.2.4 Néphropathies vasculaires	30
6.2.5 Insuffisance rénale post-rénale	31
7. Caractéristiques cliniques de toxicité médicamenteuse	32

Chapitre 3 : Poumons et toxiques

1. Introduction	34
2. Rappel anatomophysiologique de l'appareil respiratoire	34
2.1 Voies respiratoires supérieures	34
2.2 Voies respiratoires inférieures	35
3. Respiration	36
3.1 La ventilation pulmonaire	36
3.2 La respiration externe	36
4. Substances toxiques inhalés	36
5. Substances toxiques respiratoires ingérés	37
6. Les tableaux cliniques	37
6.1 La trachéobronchite aiguë	37

Table des matières

6.2	L'ODTS	38
6.3	Le syndrome de Brooks	38
6.4	Les œdèmes pulmonaires toxiques	38
7.	Les altérations histologiques	39
7.1	La phase exsudative	39
7.2	La phase proliférative	39
7.3	La phase fibreuse	39
8.	Pneumotoxicité médicamenteuse	39
8.1	Atteinte des voies aériennes supérieures	40
8.2	Pneumopathie à éosinophiles	40
8.3	Bronchospasme	40
8.4	Bronchiolite oblitérante	40
8.5	Hémoptysie	41
8.6	Atteinte vasculaire avec hypertension pulmonaire	41
8.7	Domage alvéolaire diffus et l'œdème pulmonaire	41
8.8	Fibrose	41
9.	Pneumopathies d'hypersensibilité professionnelles	41
9.1	Diagnostic en milieu de travail	42
<i>Chapitre 4 : Développement fœtal et toxique</i>		
1.	Adaptations physiologiques au cours de la grossesse	44
1.1	Adaptations physiques	44
1.2	Adaptations hémodynamiques et hormonales	44
2.	Troubles de la croissance fœtale	44
3.	Risques médicamenteux chez la femme enceinte	45
3.1	Tératogénicité	45
3.1.1	Effet tératogène des principales molécules	46

Table des matières

3.1.1.1	Acide valproïque	46
3.1.1.2	Acitrétine / Etrétinate	47
3.1.1.3	Diéthylstilbestrol	47
3.1.1.4	Isotrétinoïne	48
3.1.1.5	Misoprostol	48
3.1.1.6	Mycophénolate	49
3.1.1.7	Thalidomide	49
3.1.1.8	Danazol	50
3.1.1.9	Carbimazole et Méthimazole	50
3.1.1.10	Méthotrexate et autres antimétabolites	50
3.1.1.11	Anti-vitamine K	51
3.1.1.12	Carbamazépine	51
3.2	Fœtotoxicité	51
3.2.1	Effets fœtotoxiques des principales classes thérapeutiques	52
3.2.1.1	AINS	52
3.2.1.2	IEC et sartans	52
3.2.1.3	Cyclines	52
4.	Méthodes de surveillance et de gestion des risques des médicaments pour la future mère, l'embryon, le fœtus et le nouveau-né.	52
<i>Chapitre 5 : Système nerveux et toxiques</i>		
1.	Introduction	55
2.	Rappel anatomophysiologique sur le système nerveux	55
3.	Neurotoxicité	57
4.	Syndromes neurotoxiques	58
4.1	Le syndrome cérébelleux	58
4.2	Le syndrome encéphalopathique ou syndrome psycho-organique	58
4.3	Le syndrome extrapyramidal	59

Table des matières

4.4 Le syndrome épileptique	59
4.5 Les neuropathies périphériques	59
4.6 Les neuropathies toxiques	59
4.7 Les neuropathies axonales	60
4.8 Les paires crâniennes	60
<i>Chapitre 6 : Sang et toxiques</i>	
1. Introduction	63
2. Fonctions du sang	63
2.1 Transport.	63
2.2 Régulation	63
2.3 Protection	63
3. Composition du sang	64
3.1 Cellules sanguines	65
3.1.1 Globules rouges	65
3.1.1.1 Propriétés et fonctions des érythrocytes	65
3.1.1.2 Hémoglobine	67
3.1.2 Les globules blancs ou leucocytes	67
3.1.2.1 Les granulocytes polynucléaires	67
3.1.2.2 Les monocytes	67
3.1.2.3 Les lymphocytes	67
3.1.3 Les plaquettes	67
4. Plasma sanguin	68
5. Hématotoxicité	68
5.1 Degré de contamination aux produits chimiques toxiques	68
5.2 Myélotoxicité	69
5.2.1 Risques encourus	69
5.2.1.1 Anémie	69

Table des matières

5.2.1.2 Leucopénie	69
5.3 Effets toxiques sur l'hémopoïèse	69
5.4 Mécanisme des effets hématotoxiques	70
5.4.1 Toxicité hématologique du plomb	70
5.4.2 Toxicité hématologique du Benzène	71
5.4.2.1 Troubles hématologiques non malins	71
5.4.2.2 Hémopathies malignes et lymphopathies	72
5.4.3 Hémolyse toxiques	72
5.4.4 Effets toxiques sur les plaquettes	72

Chapitre 7 : Effets perturbateurs endocriniens

1. Introduction	75
2. Système endocrinien	75
3. Hormone	75
4. Rôles des hormones	76
5. Perturbateur endocrinien	77
5.1 Définition	77
5.2 Classification des perturbateurs endocriniens	77
5.2.1 Les substances naturelles	77
5.2.2 Les substances de synthèses	77
5.2.3 Les substances anthropiques	78
6. Sources des perturbateurs endocriniens	78
7. Mécanismes de perturbation	78
7.1 Effet agoniste	78
7.2 Effet antagoniste	79
7.3 Effet de blocage	79
8. Voies d'expositions et effets générales	79

Table des matières

Chapitre 8 : Cœur-vaisseaux et toxiques

1. Généralité sur le système cardiovasculaire	82
2. Toxicité cardiaque des médicaments anti-cancéreux	82
3. Effets cardiovasculaires à court terme des particules atmosphériques	83
4. Effets cardiaques des traitements antiviraux	84
5. Myocardite toxique	84
6. Manifestations cardiovasculaires de l'intoxication au monoxyde de carbone	85

Chapitre 9 : Peau et toxiques

1. Généralité sur la peau	88
2. Couches de la peau	88
2.1 Épiderme	88
2.1.1 Cellules squameuses	89
2.1.2 Mélanocytes et autres cellules	89
2.1.3 Les cellules de Langerhans	89
2.2 Derme	90
2.3 Tissu sous-cutané	90
3. Principales manifestations toxiques	90
3.1 Irritation	90
3.2 Corrosion	91
3.3 La cancérogénicité	91
3.4 Allergie	

Chapitre 10 : Fertilité et toxiques

1. Introduction	95
2. Définition de la fertilité	96
3. Toxicité des médicaments de la chimiothérapie	96
4. Toxicité de la radiothérapie	97

Table des matières

5. Facteurs de risque impliqués dans la fertilité	97
5.1 Consommation de tabac	97
5.2 Consommation d'alcool	97
5.3 Surpoids / Obésité	97
5.4 Métaux lourds	98
5.5 Pesticides	98

Chapitre 11 : Epidémiologie de la reproduction

1. Introduction	100
2. Indications tubaires	100
3. Indications masculines	100
4. Toxiques	101
5. Effet de la toxicité sur le développement embryofœtal	102

Chapitre 12 : Tests de toxicologie

1. Introduction	105
2. Tests de drogue salivaires	105
3. Tests urinaires	105
4. Evaluation de la toxicité aiguë par voie locale	106
5. Tests de toxicité in vitro	106
5.1 Détermination de la dose minimale mortelle	106
5.2 Détermination de la dose létale 50	106
6. Essais de Cytotoxicité in Vitro	106
6.1 Avantages des cultures de cellules humaines pour prévoir la toxicité	106
6.2 Alternatives aux tests d'irritabilité	107
6.3 Etudes humaines	107
6.4 Enquête épidémiologiques	107
7. Evaluation de la toxicité chronique	107
8. Essais d'évaluation de la toxicité par administration répétée	107

Table des matières

9. Examens de toxicité fœtale	108
-------------------------------	-----

Chapitre 13 : Stress oxydant

1. Introduction	110
2. Définition	110
3. Antioxydant	111
4. Modifications oxydatives	111
4.1 Oxydation des chaînes latérales des acides aminés	111
4.2 Oxydation de la chaîne polypeptidique	111
4.3 Formation de protéines carbonylées	111

Chapitre 14 : mécanismes inflammatoires

1. Définition	114
2. Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire	114
3. Différentes étapes de la réaction inflammatoire	114
3.1 Réaction vasculo-exsudative	114
3.1.1 Congestion active	115
3.1.2 Œdème inflammatoire	115
3.1.3 Diapédèse leucocytaire	116
3.2 Réaction cellulaire	116
3.3 Détersion	117
3.4 Réparation et cicatrisation	117
4. Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques	117
4.1 Variétés d'inflammations aiguës	117
4.1.1 Inflammation congestive et œdémateuse	117
4.1.2 Inflammation hémorragique	117
4.1.3 Inflammation fibrineuse	117
4.1.4 Inflammation thrombosante	117
4.1.5 Inflammation purulente ou suppurée	118

Table des matières

4.1.6	Inflammation gangréneuse	118
4.2	Variétés d'inflammations chroniques	118
4.2.1	Fibrose	119
4.2.2	Sclérose	119
5.	Réactions inflammatoires à corps étrangers	119
5.1	Infections mycobactériennes	120
5.1.1	Le granulome inflammatoire	120
5.1.2	L'inflammation " spécifique "	120
5.2	Inflammation liée aux infections virales	120
5.3	Inflammations d'origine parasitaire et mycotique	120
5.3.1	L'inflammation d'origine parasitaire	120
5.3.2	L'inflammation d'origine mycotique	121
6.	Pathologies auto-immunes	121
7.	Pathologies des greffes et transplantation de cellules tissus et organes.	121
8.	Exploration biologiques du syndrome inflammatoire	121
8.1	Tests d'orientation	121
8.1.1	Vitesse de sédimentation	121
8.1.2	Electrophorèse des protéines	122
8.1.3	Numération formule sanguine FNS	122
8.2	Tests spécifiques	122
9.	Prise en charge thérapeutiques de l'inflammation	123
9.1.1	Anti-inflammatoires	123
9.2	Blocage du TNFA ou de L'IL-1	123
<i>Chapitre 15 : Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et toxiques</i>		
1.	Généralité	125

Table des matières

2. xénobiotique	125
3. Métabolisme des xénobiotiques	125
4. Cytochromes P450	126
5. Polymorphismes génétiques des enzymes	127

Chapitre : 1

Foie et toxiques

Chapitre 1 : Foie et toxique

1. Généralité

L'hépatotoxicité : est définie comme le pouvoir qu'un xénobiotique (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie. Un xénobiotique peut non seulement produire directement des effets toxiques par ses propriétés physiques mais aussi indirectement. Une réactivité chimique intrinsèque est possible lorsque le métabolisme hépatique aboutit à la production locale de structure radicalaire à forte réactivité chimique conduisant à une nécrose hépatique.

Le foie assure une grande part du catabolisme des xénobiotiques grâce à son équipement enzymatique, sa localisation anatomique et sa vascularisation abondante. Ce processus, appelé détoxification, a pour but de rendre ces xénobiotiques plus hydrophiles, afin de faciliter leur élimination. Ces particularités du foie en font néanmoins une cible pour les composés toxiques. En effet, bien que la plupart des réactions de catabolisme conduisent à la production d'un composé moins toxique que la molécule dont ce dernier est issu, il est relativement fréquent que ces modifications conduisent à un métabolite plus toxique.

Plus d'un tiers des hépatites fulminantes est clairement la conséquence de la prise ou de l'exposition à des toxiques ou médicaments. De plus, lorsque l'origine de l'hépatite n'a pas pu être déterminée, une étiologie toxique au sens large reste possible puisque plus de 300 médicaments ont été incriminés dans la genèse d'hépatites fulminantes, sans compter les plantes, champignons, solvants et produits illicites.

2. Anatomie du foie

Le Foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Ses dimensions sont en moyenne de 16 cm de haut, 28 cm de large et 8 cm d'épaisseur. Son poids est d'un peu plus de 1,5 kg. Il appartient au système digestif et assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes. Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au-dessus du duodénum et de l'angle colique droit (figure 1).

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte).

Le foie se divise en quatre lobes inégaux ; le lobe hépatique droit est le plus volumineux, le lobe hépatique gauche est la partie la plus étroite de l'organe. Entre ces deux lobes majeurs, on distingue le lobe carré et le lobe caudé. La vésicule biliaire est attachée au foie à la limite

du lobe carré et du lobe hépatique droit. Le lobe carré et le lobe caudé sont séparés par un sillon appelé le hile du foie. C'est au niveau du hile que la veine porte et l'artère hépatique pénètrent dans le foie, et que passent des canaux biliaires majeurs (figure 2).

Chaque lobe du foie est divisé en deux segments ; on compte 8 segments en tout. Ces divisions anatomiques sont importantes pour les interventions chirurgicales : lorsqu'une partie du foie est endommagée et doit être extraite, la résection suit souvent ces contours anatomiques (figure 3).

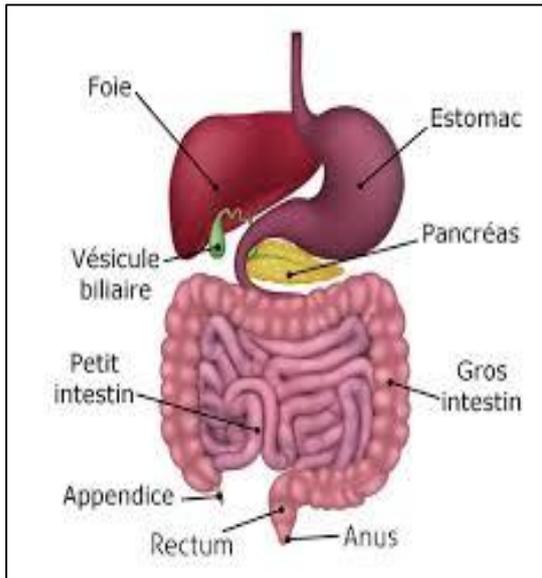


Figure 1 : le foie dans l'appareil digestif

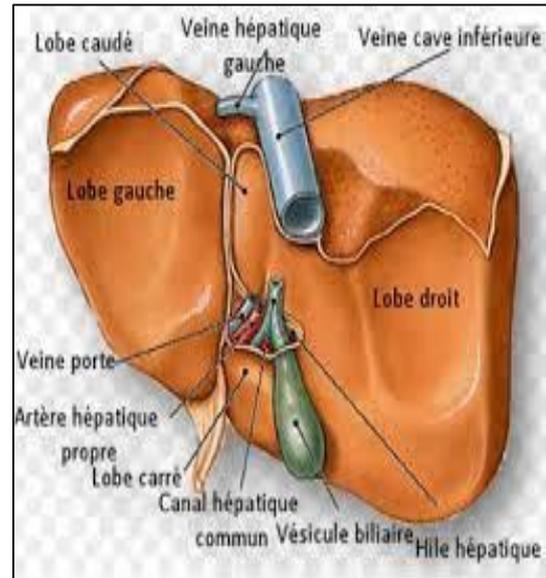


Figure 2 : lobes du foie

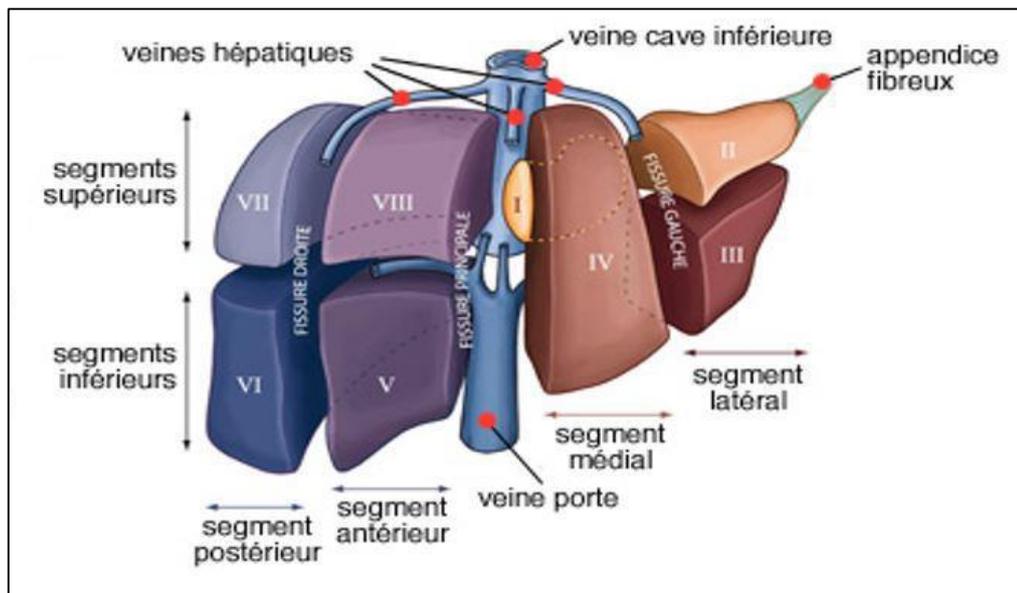


Figure 3 : segments hépatique

2.1 Structure de tissu hépatique

Le foie est composé de différents types cellulaires : les hépatocytes (60 à 65% des cellules hépatiques), les cellules endothéliales sinusoidales (15 à 20 %), les cellules de Kupffer (8 à

12 %), les cellules stellaires ou de Ito (3 à 8 %), les cholangiocytes (cellules épithéliales constituant le canal biliaire, 3 à 5%) et les cellules dendritiques hépatiques (moins de 1 %). Les cellules endothéliales sinusoidales forment les sinusoides. C'est à ce niveau que le sang artériel et portal se mélange, fournissant l'oxygène et les nutriments aux différentes cellules constituant le foie. Les hépatocytes sont des cellules hautement spécialisées. Elles remplissent la plupart des fonctions métaboliques hépatiques. Ce sont des cellules dites polarisées, c'est-à-dire que leurs membranes plasmiques selon leurs positions, nommées basales ou apicales, présentent des fonctions différentes (figure 4).

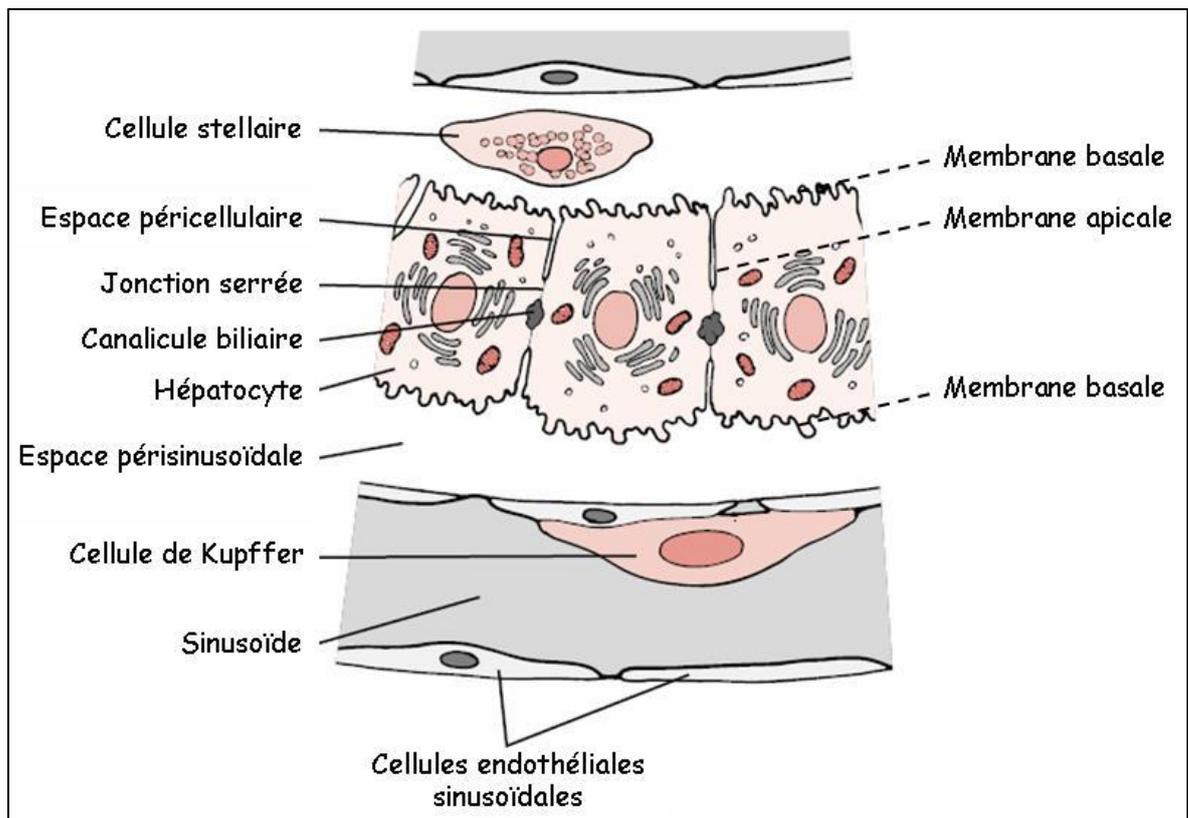


Figure 4 : Localisation des différents types cellulaires constituant le foie.

Histologiquement, le parenchyme hépatique est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine centrolobulaire. Les branches de l'artère hépatique et de la veine porte sont situées aux angles des limites du lobule dans les espaces portes. Le sang venant des espaces portes converge, par les sinusoides situées entre les travées hépatocytaires, vers une petite veine hépatique terminale (veine centrolobulaire), dans chaque lobule. Les veines centrolobulaires se jettent dans la veine sus-hépatique (figure 5 et 6). La circulation est réalisée de manière centripète, de l'espace porte vers la veine centro-lobulaire alors que la bile circule de manière centrifuge vers les espaces portes. La bile est synthétisée par tous les hépatocytes et excrétée dans un système de minuscules canalicules qui forment un réseau anastomosé entre les hépatocytes.

Les canalicules n'ont pas de paroi propre mais se présentent sous forme de fins conduits ménagés entre les hépatocytes, les parois des canalicules étant formées par les membranes plasmiques de hépatocytes.

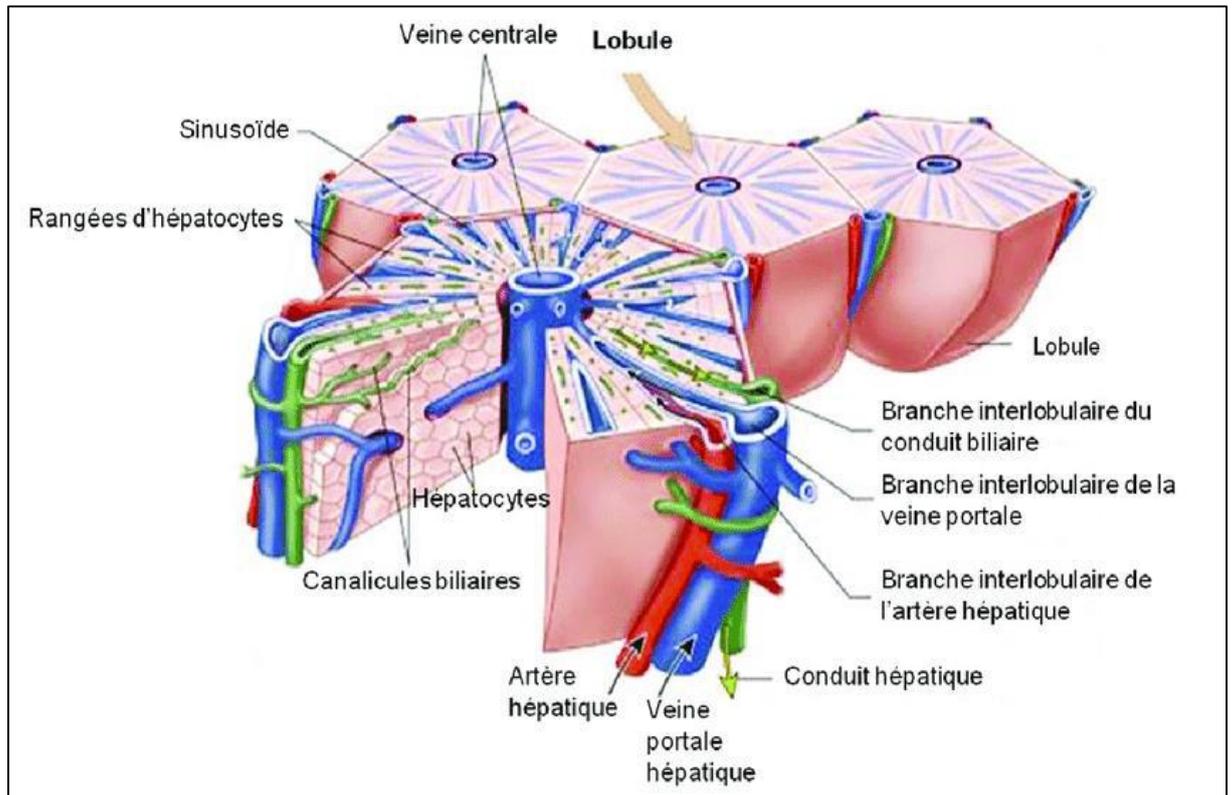


Figure 6 : Structure d'un lobule hépatique

3. Physiologie du foie

Du fait de ses capacités de stockage et de synthèse, le foie a un rôle clef dans la régulation du métabolisme énergétique de l'organisme. Il adapte son action selon le statut nutritionnel de celui-ci et est la plaque tournante connectant différents tissus tels que le muscle squelettique et le tissu adipeux.

L'organisme dépend de l'alimentation pour son approvisionnement en source d'énergie. Comme la prise de nourriture est discontinue et entrecoupée de périodes plus ou moins longues de jeûne, l'organisme a besoin de stocker l'apport en nutriments excédentaire (glucose, acide gras et aminoacides) afin de pouvoir l'utiliser par la suite. Cette réserve d'énergie est conservée sous forme de glycogène pour le glucose, sous forme de protéines pour les acides aminés, dans le foie et les muscles squelettiques, et sous forme de TGs pour les acides gras, dans le foie et le tissu adipeux blanc (WAT, White adipose tissue). Au cours du jeûne, le foie est le principal producteur de sources d'énergies. Pour cela, il synthétise du glucose et des corps cétoniques (beta-hydroxybutarate, acétoacétate et acétone). Il exporte dans la circulation sanguine ces composés afin qu'ils soient utilisés par les autres organes.

Le tissu adipeux blanc et les muscles vont également mobiliser leurs réserves et libérer dans la circulation différents composés. Le foie va jouer un rôle central en les captant et en les utilisant afin de produire le glucose et les corps cétoniques.

Le foie est l'organe central de détoxification permettant à l'organisme d'éliminer des substances endogènes ou exogènes (dites xénobiotiques). Alors que les substances hydro-solubles peuvent être directement éliminées par les reins, les substances lipophiles doivent au préalable être transformées par le foie.

Le foie constitue une des premières lignes de défense immunitaire, après l'intestin, contre les différents pathogènes et toxines. Il contient de nombreuses cellules du système immunitaire inné, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et les cellules NK (natural killer). Il permet également de mettre en place un seuil de tolérance contre les antigènes issus de l'alimentation.

Le foie stocke de nombreux composés, (fer, vitamines) qui sont ensuite libérés dans la circulation selon les besoins de l'organisme. Le foie est également un organe où a lieu la synthèse d'un grand nombre de protéines utiles à l'ensemble de l'organisme. Il s'agit notamment de l'albumine, la transferrine, les lipoprotéines mais aussi des protéines reliées au système immunitaire, ainsi que la plupart des facteurs impliqués dans la régulation de la coagulation.

4. Type d'hépatotoxicité

Les hépatotoxicités liées aux xénobiotiques, comme les médicaments, les substances d'origine naturelle et les agents chimiques, constituent une cause importante d'atteinte hépatique. Elles constituent un véritable défi pour les cliniciens, l'industrie pharmaceutique, et les agences de santé.

4.1 Hépatotoxicité intrinsèques (dose dépendante)

Les hépatotoxicités intrinsèques font référence aux xénobiotiques capables de causer une nécrose hépatocellulaire prévisible et reproductible chez l'homme, lorsqu'une dose seuil est dépassée (surdosage). Elles ont pour origine la substance elle-même ou l'un de ses métabolites. La période de latence entre l'exposition et le début de l'hépatotoxicité est brève, de quelques heures à quelques jours. Dans ce cas, l'hépatite est prévisible, très précoce, sans signe d'hypersensibilité et son évolution est souvent fatale sans transplantation hépatique. Le prototype est l'intoxication au paracétamol lors d'une tentative de suicide. Ce surdosage peut être aussi involontaire et facilité par un cofacteur comme la consommation régulière et excessive d'alcool (figure 7).

4.2 Hépatotoxicités idiosyncrasiques

Contrairement aux hépatotoxicités intrinsèques, les hépatotoxicités idiosyncrasiques ne concernent que certains sujets qui présentent des facteurs individuels de sensibilité. La période de latence entre exposition au médicament et réaction toxique est dans ce cas variable, généralement entre un et trois mois, bien que des atteintes aient été rapportées comme ayant une latence pouvant aller jusqu'à un an. Selon l'American College of Gastroenterology, ces hépatotoxicités seraient le résultat d'interactions complexes entre l'environnement, le xénobiotique et l'hôte (facteurs génétiques, âge, sexe, facteurs immunitaires, maladies pré-existantes). Deux types d'hépatotoxicités idiosyncrasiques sont cependant distinguées : métaboliques ou à médiation immune (figure 7).

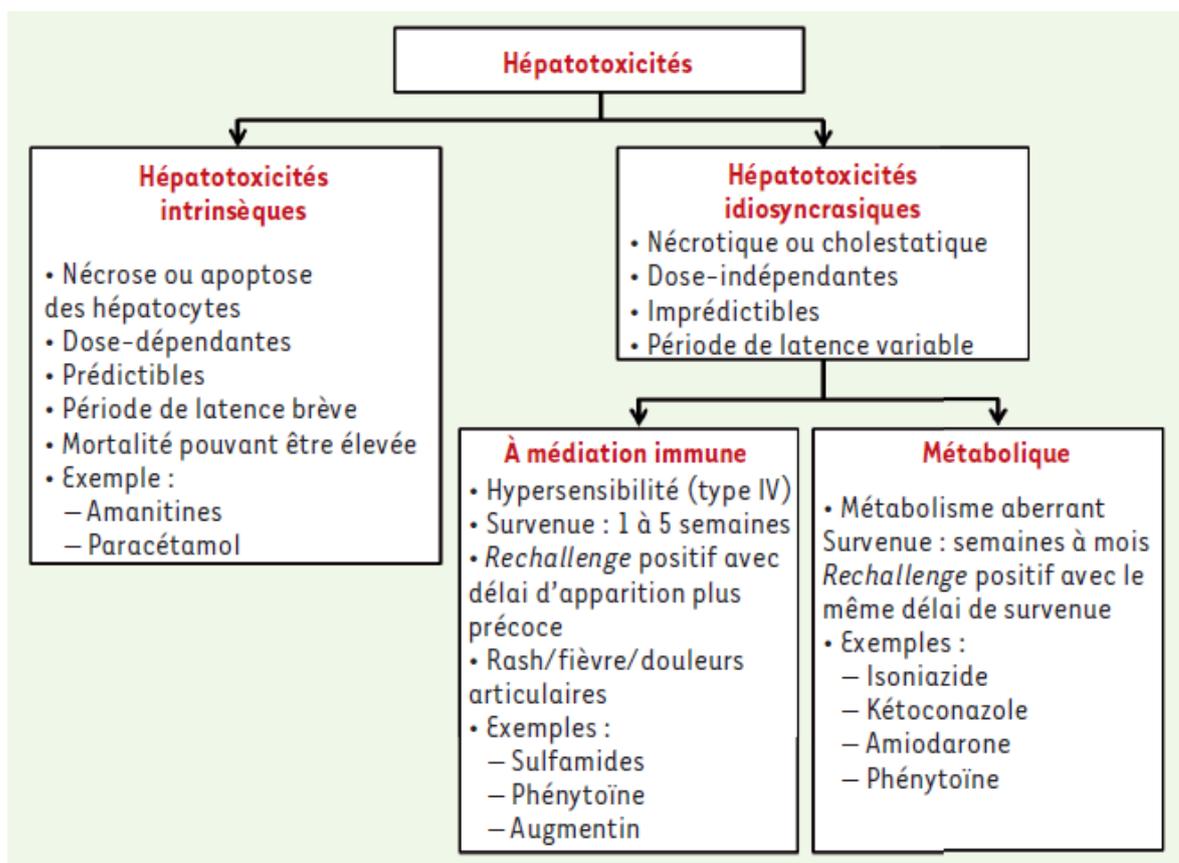


Figure 7 : type d'hépatotoxicité

4.2.1 Hépatotoxicité idiosyncrasique métabolique

Des déterminants génétiques, à l'origine de métabolismes aberrants, ont été incriminés dans le développement de ces toxicités. Une accumulation locale de métabolites toxiques, altérant les protéines, les lipides et l'ADN, a été suggérée. Ces modifications biochimiques produiraient un stress oxydant à l'origine d'un déséquilibre de la balance redox et de la peroxydation lipidique, entraînant la nécrose des hépatocytes. Les mitochondries, les

microtubules et le réticulum endoplasmique peuvent également être affectés, altérant la signalisation cellulaire. La régulation des transporteurs d'efflux est également altérée et des mécanismes immunologiques ont été mis en évidence. Ainsi, des néoantigènes peuvent être formés à la suite de l'interaction du métabolite avec des protéines exprimées par l'hépatocyte, pouvant conduire à une immunogénicité et une activation du système immunitaire. Cependant, aucune manifestation d'hypersensibilité n'est observée en pratique médicale. L'amiodarone, le diclofenac ou le valproate de sodium sont des médicaments connus pour induire ce type d'hépatotoxicité.

4.2.2 Hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immune

Les hépatotoxicités idiosyncrasiques à médiation immune HIMI (figure 8) constituent les formes d'hépatotoxicité les moins bien connues. Elles sont rares : elles concernent moins de 1 sujet sur 10 000 pour les atteintes sévères. Leur caractère imprévisible ne permet pas de les identifier avant les dernières étapes du développement clinique. La détermination des susceptibilités individuelles conduisant à la survenue des HIMI est nécessaire pour en comprendre les mécanismes. Ces susceptibilités peuvent être phénotypiques ou génétiques, concernant des gènes de l'immunité ou impliqués dans le métabolisme des médicaments. Ces atteintes peuvent être accompagnées de signes cliniques et histologiques révélant une hypersensibilité. Ainsi, des éruptions cutanées (rashes), accompagnées de fièvre, de douleurs articulaires (de type inflammatoire), d'adénopathies, et d'une augmentation du nombre de granulocytes éosinophiles dans le sang, peuvent être observés. Des infiltrats leucocytaires dans le foie ont également été décrits. Chez les individus développant ces hépatotoxicités, la durée d'exposition médicamenteuse est en général d'une à huit semaines. La récurrence des symptômes en cas de ré-administration survient après la prise d'une ou deux doses.

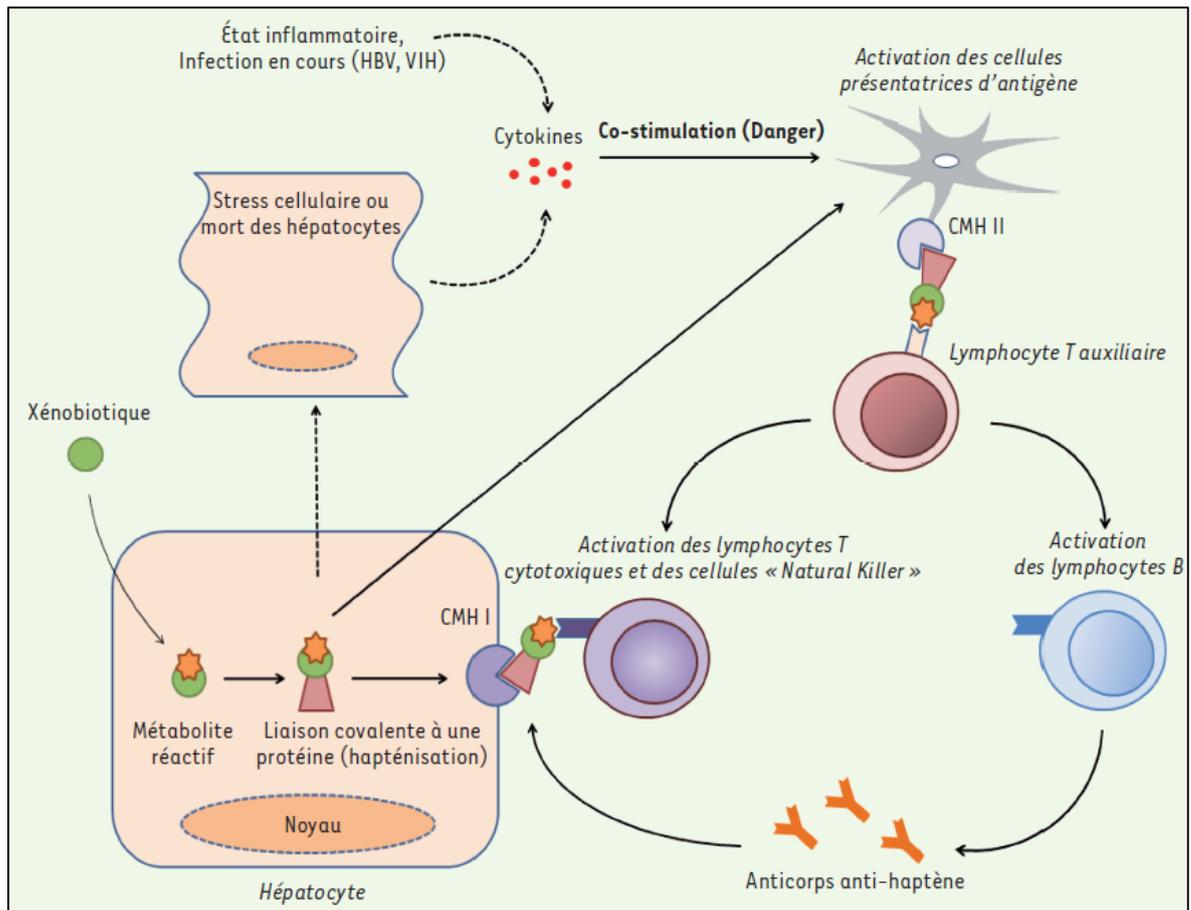


Figure 8 : Mécanismes d' hépatotoxicité idiosyncrasique à médiation immunitaire.

5. Classification des atteintes hépatiques

L'atteinte hépatique est classée en cytolitique, cholestatique ou mixte selon la valeur du rapport (exprimé en multiple de la normale) :

$$R = \text{valeur de l'ALAT} / \text{valeur des phosphatases alcalines}$$

- Une atteinte cytolitique se traduit par une élévation isolée des transaminases hépatiques (ou $R \geq 5$).
- Une atteinte cholestatique se traduit par une élévation isolée des phosphatases alcalines (ou $R \leq 2$).

Une hépatite est considérée comme aiguë lorsque les bilans hépatiques présentent des anomalies durant trois mois successifs. Elle sera désignée comme chronique si ces anomalies persistent au-delà de 3 mois.

6 Mécanismes de l'hépatotoxicité

6.1 Formation de métabolites réactifs (hépatite cytolitique)

De nombreux médicaments sont métabolisés au sein de l'organisme, et en particulier au niveau du foie. Ce métabolisme peut comprendre plusieurs étapes incluant une biotransformation par les cytochromes P450 et la conjugaison du métabolite généré avec une

molécule endogène (acide glucuronique, sulfate, acétate, glycine, etc.). En général, ce métabolisme rend les médicaments plus solubles en phase aqueuse, permettant une meilleure élimination par voie urinaire et biliaire. La biotransformation par le cytochrome P450 génère habituellement un métabolite stable, mais, dans certains cas, il peut y avoir formation d'un métabolite « réactif ».

Les conséquences délétères de la formation en grande quantité d'un métabolite réactif sont variées, et les travaux expérimentaux ont permis d'identifier plusieurs événements importants qui peuvent concourir à la mort des hépatocytes. Un premier événement important est la fixation covalente du métabolite réactif à l'ADN qui entraîne des altérations susceptibles d'activer p53, une protéine qui peut orienter la cellule vers la mort cellulaire par une voie dite « mitochondriale » si les lésions de l'ADN sont trop abondantes (figure 9). Le deuxième événement jouant un rôle majeur dans la toxicité cellulaire des métabolites réactifs est le stress oxydant.

En effet, la fixation massive de ces métabolites au glutathion (grâce à son groupement thiol-SH) va entraîner une diminution des stocks de cette molécule antioxydante. Le glutathion est une molécule qui joue un rôle majeur dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et des xénobiotiques, étant donné que c'est un cofacteur de plusieurs enzymes cytosoliques et mitochondriales, telles que les glutathion peroxydases et les glutathion transférases.

La diminution des réserves cellulaires de glutathion va alors progressivement entraîner un stress oxydant puisque les ERO constamment générées dans certains compartiments cellulaires (tels que les mitochondries) ne sont plus suffisamment éliminées. L'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH^-) sont les principales ERO générées au sein des cellules. Les ERO en excès vont ensuite attaquer secondairement différentes molécules telles que les protéines, les acides nucléiques (incluant l'ADN mitochondrial) et les lipides.

L'attaque des lipides par les ERO constitue le processus de peroxydation lipidique qui consiste notamment en une dégradation des acides gras insaturés en molécules aldéhydiques telles que le malondialdéhyde et le 4-hydroxynonéal. Ces molécules sont elles-mêmes extrêmement réactives et toxiques et peuvent alors attaquer des protéines et l'ADN. Ainsi, certains métabolites réactifs vont pouvoir altérer des constituants cellulaires directement par fixation covalente sur une protéine ou l'ADN, mais aussi indirectement par l'intermédiaire du stress oxydant et de la peroxydation lipidique (figure 9).

Enfin, les ERO et certains produits de la peroxydation lipidique peuvent altérer les fonctions et la structure des mitochondries, en particulier en perturbant la perméabilité de leurs membranes, ce qui peut aboutir à la mort cellulaire. Le stress oxydant secondaire à la diminution des stocks de glutathion induit également une augmentation du calcium intracellulaire. En effet, ce stress induit l'inhibition d'une enzyme localisée dans la membrane plasmique (la calcium-adénosine triphosphatase [ATPase] ou PMCA) qui joue un rôle majeur dans l'expulsion du calcium hors de la cellule.

L'élévation du calcium dans la cellule est un événement qui peut alors aboutir à la mort des hépatocytes par nécrose, ou par apoptose (appelée également mort cellulaire programmée), par des mécanismes impliquant des altérations mitochondriales. L'augmentation du calcium intracellulaire active de plus différentes enzymes telles que des protéases, des phospholipases et des endonucléases, ce qui peut participer également à l'induction de la mort cellulaire.

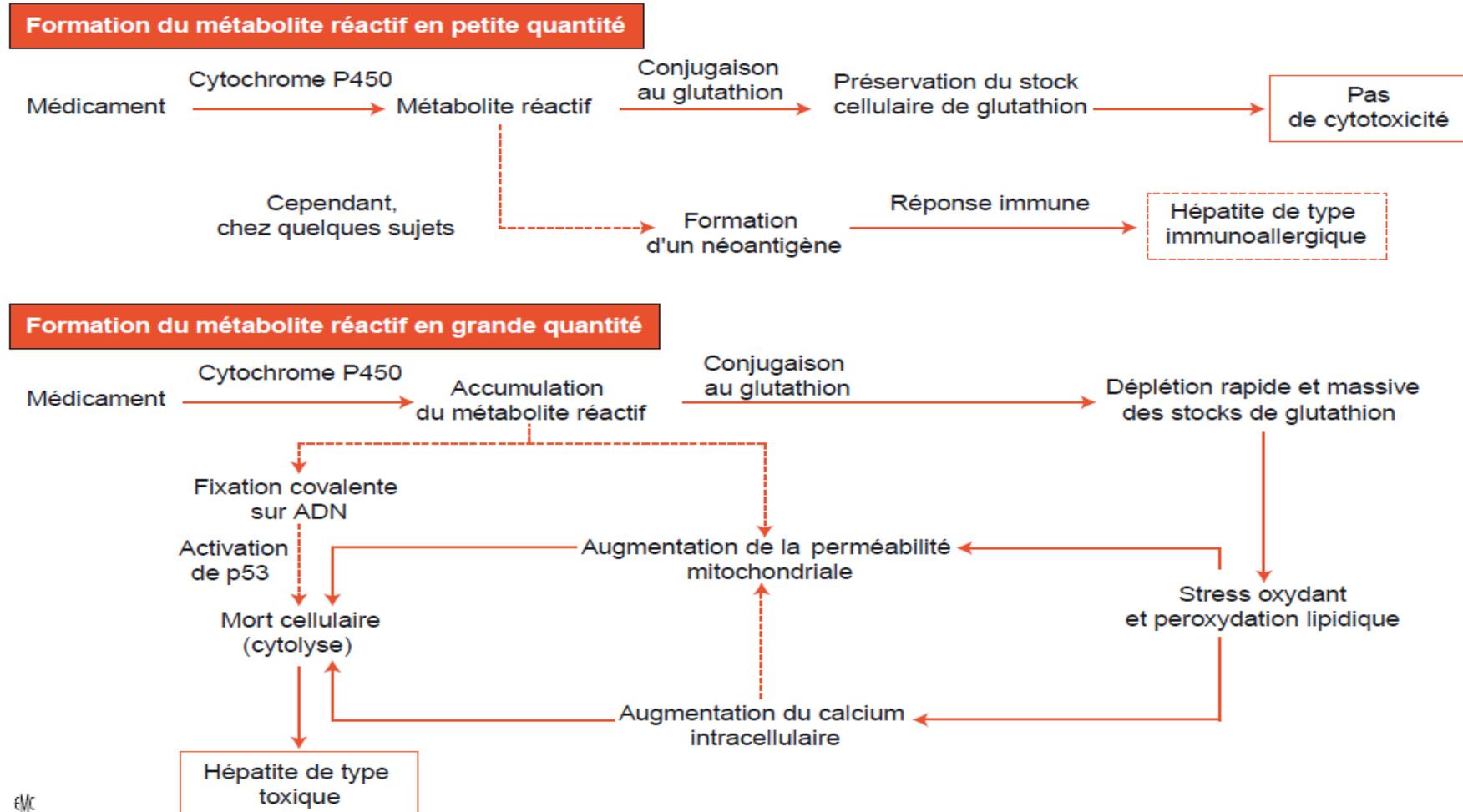
6.2 Dysfonctionnement mitochondrial

6.2.1 Inhibition de l'oxydation des acides gras

Certains médicaments, tels que l'acide valproïque, l'ibuprofène, la tianeptine, l'amiodarone, la stavudine (d4T) et le tamoxifène sont capables d'inhiber la b-oxydation mitochondriale des acides gras. Bien que ces médicaments inhibent la dégradation des acides gras par différents mécanismes, la principale conséquence de l'inhibition de la b-oxydation dans l'hépatocyte est l'accumulation des acides gras sous forme libre, ou estérifiés en triglycérides.

Cette accumulation de lipides, également appelée stéatose, peut être associée à la mort cellulaire. En effet, lorsqu'elle est sévère, l'inhibition de la b-oxydation mitochondriale peut entraîner une déplétion des stocks d'ATP, indispensables à la survie cellulaire. De plus, la mort cellulaire pourrait être également favorisée par l'accumulation des acides gras libres qui présentent de nombreux effets délétères, en particulier au niveau mitochondrial

L'inhibition de la b-oxydation mitochondriale induit classiquement une stéatose dite microvésiculaire, plus grave et se traduit par l'accumulation de plusieurs petites gouttelettes lipidiques dispersées dans le cytoplasme de l'hépatocyte, laissant le noyau en position centrale. Elle entraîne alors une insuffisance hépatique non réversible (figure 10).



EMC

Figure 9: Conséquences physiopathologiques de la génération d'un métabolite réactif au niveau des hépatocytes.

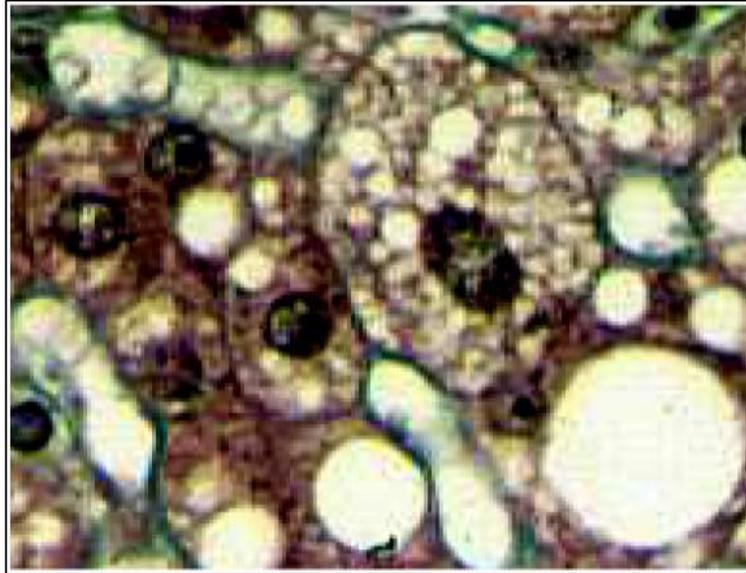


Figure 10 : Stéatose micro-vacuolaire

La stéatose macrovésiculaire est caractérisée par la présence d'une goutte de graisse de grande taille et déviant le noyau de l'hépatocyte en périphérie (figure 11), elle s'observe lors de l'intoxication alcoolique ou lors de la prise de corticoïdes. Il est important de souligner que la stéatose hépatique est fréquemment retrouvée chez les sujets présentant une obésité et un diabète de type 2.

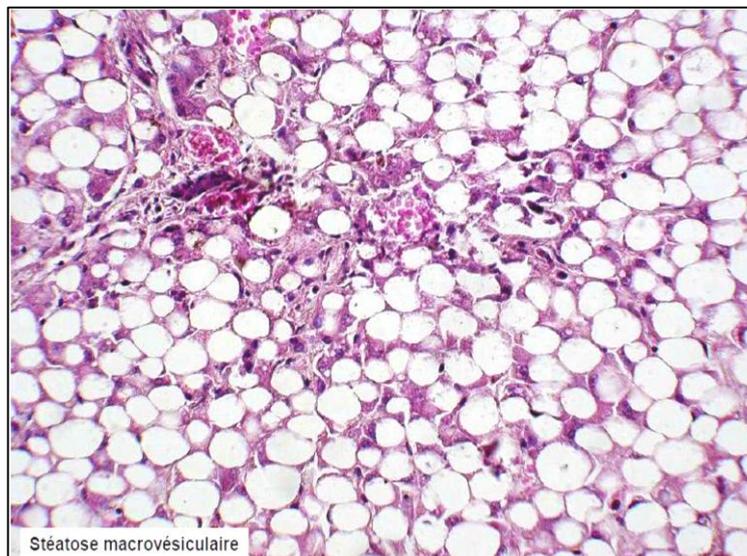


Figure 11 : Stéatose macro-vacuolaire

6.2.2 Ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale

Il existe, au niveau des membranes mitochondriales, plusieurs protéines dont l'arrangement spatial constitue un « pore », qui est à l'état fermé dans des conditions physiologiques. Les protéines voltage-dépendant anion channel (VDAC), adénine nucléotide translocase (ANT)

et cyclophylène D sont trois constituants importants de ce pore, encore appelé « pore de transition de perméabilité mitochondriale » (PTPM). Certains médicaments sont capables d'entraîner une ouverture du PTPM, comme par exemple le diclofénac, l'acide salicylique, le nimésulide et l'acide valproïque. Le métabolite réactif du paracétamol, peuvent également induire une ouverture de ce pore. Cependant, les mécanismes précis par lesquels ces molécules induisent l'ouverture du PTPM ne sont pas encore connus. Les conséquences de l'ouverture du PTPM peuvent être dramatiques pour l'homéostasie cellulaire, en particulier en provoquant la mort des hépatocytes, par nécrose ou par apoptose, en fonction du nombre de mitochondries impliquées. En effet, l'augmentation de la perméabilité de la membrane interne va être associée à une profonde perturbation de la phosphorylation oxydative ayant pour conséquence une chute de la synthèse d'ATP. Si de nombreuses mitochondries subissent l'ouverture du PTPM, la chute des stocks d'ATP est importante et entraîne la mort de la cellule par nécrose, en particulier par l'intermédiaire d'une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium.

6.3 Accumulation des acides biliaires (La cholestase)

Elle peut résulter d'une toxicité directe sur les canaux biliaires ou d'une interaction avec les fonctions de sécrétion biliaire, notamment avec les transporteurs d'acides biliaires, d'anion organique, de glutathion, de phospholipides et de cholestérol, déclenchant une stase de ces substances. Cependant, une cause idiosyncrasique est également possible (figure 12).

De nombreux médicaments sont capables d'induire une cholestase, tels que les stéroïdes anabolisants, les oestrogènes, les androgènes et les contraceptifs oraux, mais également avec les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, les AINS, les macrolides, la ciclosporine, la rifampicine et l'amiodarone.

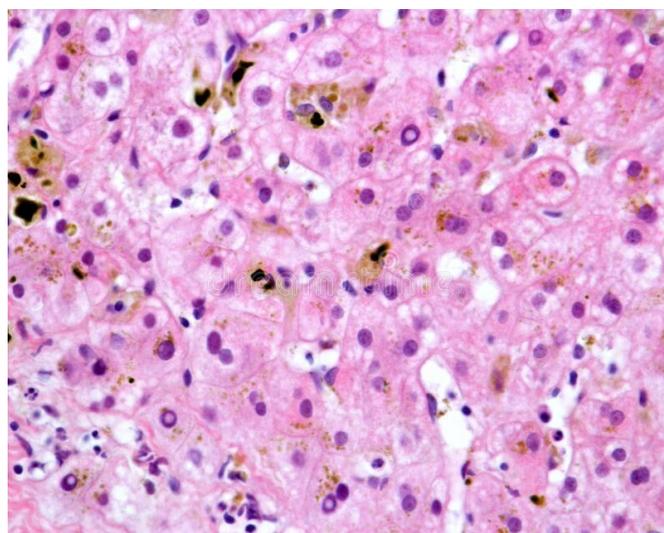


Figure 12 : Cholestase hépatique.

La cholestase peut être extra hépatique et due à une obstruction biliaire à l'extérieur du foie (calculs, tumeurs, atresie des voies biliaires ou cholangite sclérosante) ou intra hépatique avec altération de l'hépatocyte causée par des médicaments, des déficits génétiques en transporteurs, des infections ou une cirrhose biliaire primitive.

Le glibenclamide, la rifampicine, l'érythromycine et la chlorpromazine peuvent être responsable d'une cholestase par inhibition des transporteurs d'acides biliaires (protéines BSEP (bile salt export pump) et MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2)). La cholestase peut résulter également d'une toxicité directe suite à la formation de métabolites réactifs dans les hépatocytes. D'autres mécanismes peuvent également être mis en évidence : Le diclofénac, le tacrolimus et la cimétidine sont responsables de l'altération de la dynamique des canalicules biliaires en inhibant MLCK (Myosin Light-Chain Kinase) ce qui diminue les taux de myosine phosphorylée et par conséquent atténue la contraction.

6.4 Activation du système immunitaire (Hépatites immunoallergiques)

Ce sont des hépatites rares, sans relation effet-dose dont les délais d'apparition sont relativement longs. Ce type d'atteinte est caractérisé par la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des malades ainsi que par une réaction rapide et aggravée lors de ré-administration de la molécule après guérison.

Les Hépatites immunoallergiques sont fréquemment liées à une réaction dirigée contre un néoantigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur des constituants de l'hépatocyte présents sur la membrane plasmique. Ces néoantigènes déclenchent l'activation des cellules T auxiliaires qui, par la production de cytokines, activent les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules Natural Killer et les lymphocytes B, producteurs d'anticorps. Néanmoins, tous les haptènes ne provoquent pas de lésions hépatocytaires, ce qui suggère que d'autres facteurs sensibilisants doivent jouer un rôle : infection, syndrome inflammatoire, lésion hépatique pré-existante...

Les néoantigènes peuvent encore induire la formation d'autoanticorps dirigés contre différentes formes de cytochrome P450, comme par exemple, les autoanticorps anti-CYP2E1 dans les hépatites à l'halothane. Il n'est pas clairement établi que ces autoanticorps sont des acteurs plutôt que de simples témoins des lésions hépatiques.

La production de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires est augmentée au cours des hépatopathies médicamenteuses (ROI, NO, TNF-alpha, IL-1...) et elles pourraient participer à l'aggravation des lésions. Les cellules de Kupffer peuvent aussi être activées et intervenir par leurs capacités de phagocytose et de production de nombreux médiateurs de l'inflammation. Mais la réponse immunitaire non spécifique produit aussi des

médiateurs anti-inflammatoires. La modulation de cette réponse pourrait par conséquent avoir soit un rôle délétère soit au contraire un rôle protecteur

6.5 Toxicité vasculaire

La toxicité vasculaire hépatique peut se manifester d'abord par l'atteinte des sinusoides et entraîner des phénomènes de dilatation voire de destruction des cellules endothéliales conduisant à la péliose (dilatations kystiques remplies de sang). Les dérivés stéroïdiques, l'azathioprine et les dérivés de l'arsenic en sont les plus souvent responsables. La veine centro-lobulaire peut se retrouver obstruée lors de maladie veino-occlusive.

7 Hépatite toxique chimique

Les hydrocarbures halogénés (chloroforme, trichloroéthylène, perchloroéthylène. . .) sont pourvoyeurs d'hépatotoxicité. Le plus emblématique d'entre eux est le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Le CCl₄ est à l'origine d'une nécrose hépatocytaire centrolobulaire accompagnée d'ictère et de nécrose tubulaire rénale, généralement précédée de manifestations transitoires neurologiques (vertiges, troubles visuels, confusion) et digestives (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées).

Les expositions chroniques aux solvants sont à l'origine de cirrhose micro et macronodulaire. Le phosphore blanc contenu dans certains raticides ou poudres de détonateur est fréquemment utilisé dans les pays du tiers monde au cours de tentatives de suicide. Après une phase initiale de troubles digestifs, il induit une hépatite stéatosique médiolobulaire associée à une nécrose tubulaire rénale et à une psychose toxique.

En effet, contrairement aux médicaments où généralement le temps d'exposition et la dose peuvent être facilement déterminés, il n'en est pas de même pour les agents chimiques. En effet, dans l'immense majorité des cas, l'exposition à l'agent chimique est inconnue de l'individu, la durée d'exposition ne peut être déterminée, le degré d'exposition non plus, l'exposition peut être discontinue. L'effet sur l'organisme peut être décalé. C'est particulièrement vrai lorsqu'il existe une atteinte chronique du foie. La relation de cause à effet est donc difficile à établir.

Les mécanismes de toxicité des agents industriels sont similaires à ceux des médicaments classiques avec la formation de métabolites réactifs, de radicaux libres entraînant différentes lésions cellulaires.

Enfin, certains produits industriels ou domestiques (fongicides, insecticides ou raticides) contenant des composés inorganiques de l'arsenic, du thallium ou des borates sont à l'origine d'atteintes hépatiques toxiques graves de mauvais pronostic. L'exposition chronique à ces agents peut être à l'origine d'évolution vers une cirrhose.

L'Agence nationale américaine responsable du contrôle des agents chimiques a récemment listé 667 agents chimiques dont 228 sont référencés comme potentiellement toxiques pour le foie, soit sur la base d'expérimentations animales ou bien d'observations cliniques.

8 Hépatotoxicité des plantes médicinales

L'hépatotoxicité des alcaloïdes présente dans plus de 350 espèces végétales est connue depuis plus de 40 ans. L'empoisonnement est endémique en Afrique et en Amérique centrale où les alcaloïdes toxiques sont ingérés sous forme d'infusions, de décoctions ou même de lavements. Une intoxication endémique a également été notée en Inde et en Afghanistan, résultant d'une contamination de farines par des plantes contenant ces alcaloïdes toxiques. La principale lésion induite par les alcaloïdes de la pyrrolizidine est la maladie veino-occlusive. La symptomatologie peut être aiguë, se caractérisant par une douleur abdominale brutale, une ascite, une hépatomégalie et une augmentation marquée des transaminases. La biopsie hépatique à ce stade montre une nécrose centro-lobulaire hémorragique sans inflammation, liée à une atteinte aiguë des veines centrolobulaires. Lorsque les lésions restent limitées, l'évolution se fait vers une guérison complète. A l'inverse, lorsqu'elles sont étendues, on peut observer une insuffisance hépato-cellulaire pouvant être mortelle.

9 Facteurs favorisant l'hépatotoxicité

L'hépatotoxicité des médicaments peut être favorisée par différents facteurs :

1. Facteurs physiologiques et nutritionnels : Pour certains médicaments, des facteurs physiologiques tels que l'âge, le sexe et la grossesse peuvent favoriser l'hépatotoxicité.
2. Le jeûne et la dénutrition qui diminuent les capacités de détoxification (baisse du glutathion)
3. L'induction enzymatique qui peut augmenter la transformation d'un autre médicament en métabolite réactif (rifampicine et isoniazide ou alcoolisme chronique et paracétamol)
4. Les facteurs génétiques
 - Une faible capacité d'acétylation (sulfamides et hydralazine),
 - La déficience en P450 2D6 (perhexiline),
 - Une déficience de la capacité d'oxydation de la méphénytoïne (liée au P450 2C19)
 - Une déficience dans les mécanismes de détoxification des métabolites réactifs

Chapitre : 2

Reins et toxiques

Chapitre 2 : Reins et toxiques

1. Généralité

L'appareil rénal et urinaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes qui ont pour fonction de filtrer les résidus du sang et de former, de stocker et d'excréter l'urine. Ces organes sont essentiels au maintien de l'homéostasie par le contrôle de l'équilibre hydrique, de l'équilibre acido-basique et de la pression artérielle

Au cours du processus de filtration des déchets du sang, les reins peuvent être exposés à des concentrations élevées de substances toxiques d'origine endogène et exogène. De nombreuses substances chimiques exercent une action toxique sur le rein. Les lésions rénales induites peuvent être aiguës ou chroniques, intéresser les diverses structures du rein et résulter d'un mécanisme de toxicité directe, ou indirecte de type immunologique.

2. Rappel anatomophysiologique

Le rein humain est un organe complexe qui filtre les résidus du sang grâce à la production d'urine. Les reins assurent également plusieurs autres fonctions vitales, notamment le maintien de l'homéostasie, la régulation de la pression artérielle et de la pression osmotique, ainsi que l'équilibre acido-basique. Le rein reçoit 25% du débit sanguin cardiaque, (dont 1/5 est directement délivré aux glomérules) ce qui le rend vulnérable aux toxines endogènes et exogènes. Les reins sont situés de chaque côté de la colonne vertébrale dans la région lombaire. Chacun des deux reins pèse environ 150 g et a environ 12 cm de hauteur pour 6 cm de largeur.

L'intérieure des reins se divise en trois parties (figure 12) :

- Le cortex, la partie la plus externe. De couleur pâle et d'environ 1 cm d'épaisseur, il recouvre la médullaire.
- La médullaire, au centre, est de couleur brun rouge. Elle renferme des millions d'unités de filtrations, les néphrons. Ces structures sont dotées d'un glomérule, petite sphère où s'effectue la filtration du sang et l'élaboration de l'urine. Ils sont également constitués de tubules directement impliqués dans la modification de la composition de l'urine.
- Les calices et le bassinet sont des cavités collectrices d'urine. Les calices reçoivent l'urine depuis les néphrons qui est ensuite déversée dans le bassinet. L'urine s'écoule ensuite par les uretères jusqu'à la vessie, où elle sera stockée avant d'être évacuée.

Le bord interne des reins est marqué par une échancrure, le hile rénal où aboutissent les vaisseaux sanguins et nerfs rénaux ainsi que les uretères. Le sang « usagé » arrive aux reins par l'artère rénale, qui est une ramification de l'aorte abdominale. Cette artère rénale se divise ensuite à l'intérieur du rein. Le sang qui en ressort est acheminé à la veine cave inférieure par la veine

rénale. Les reins reçoivent 1,2 litre de sang par minute, ce qui représente environ un quart du volume sanguin total.

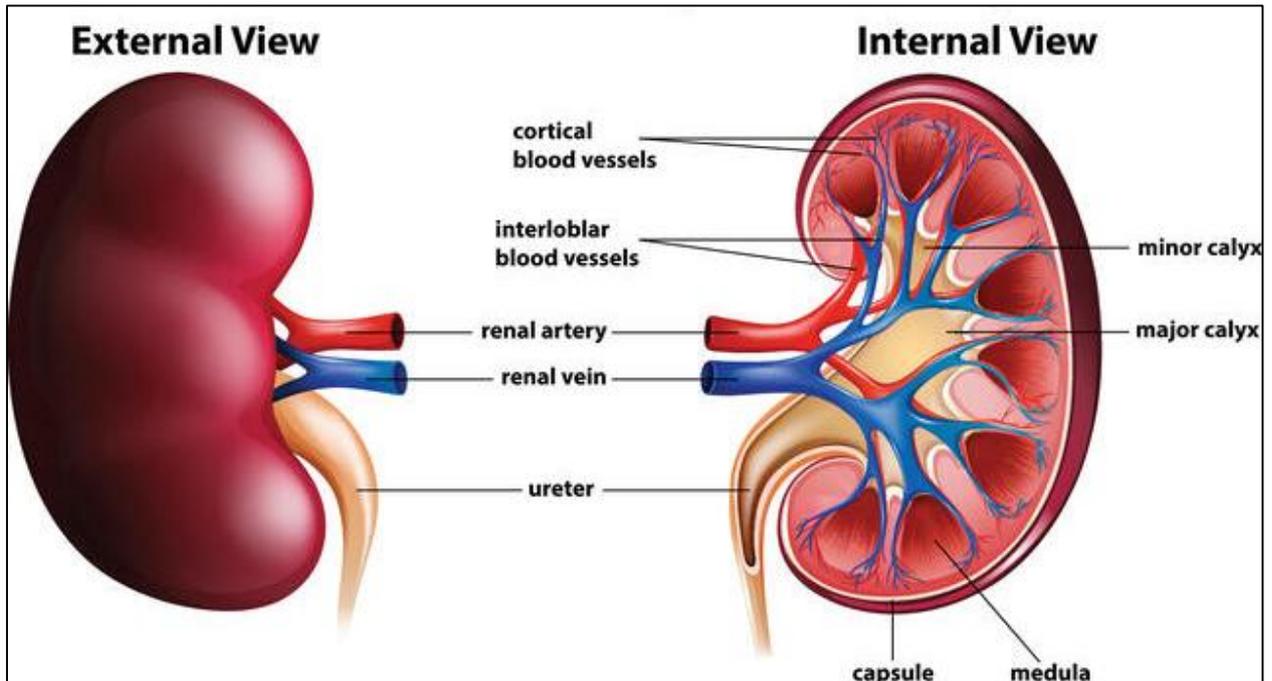


Figure 12 : anatomie du rein

La figure 13 montre un néphron dans ses rapports avec le cortex et la médullaire du rein.

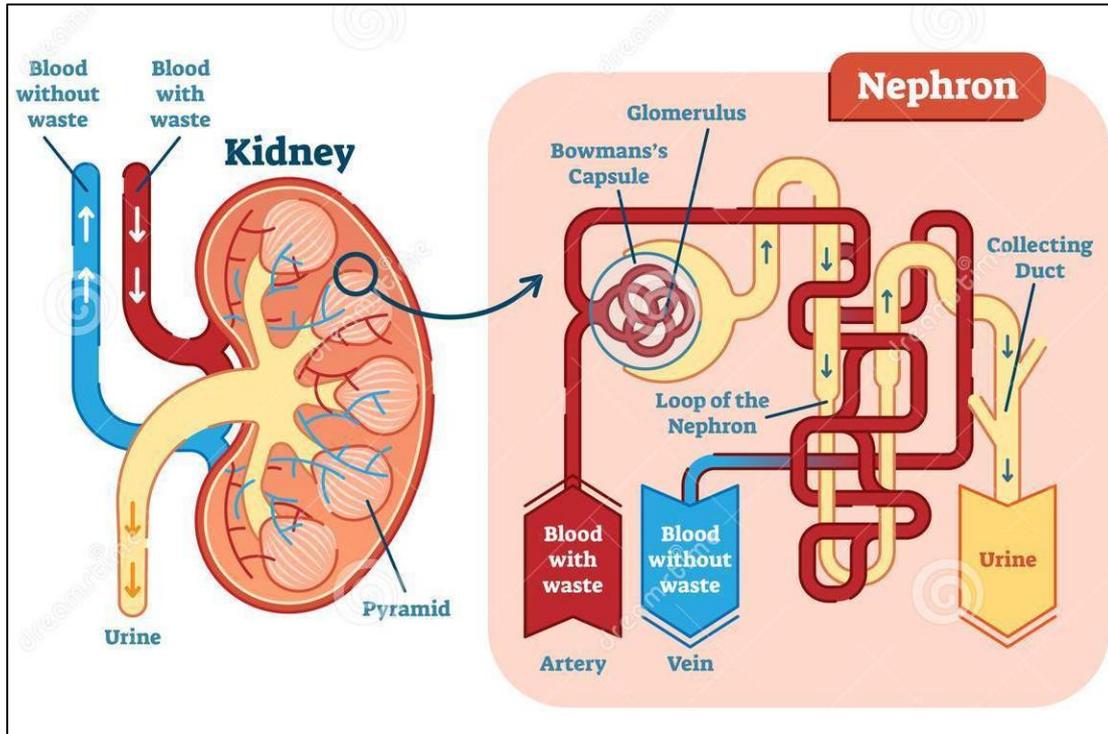


Figure 13 : Néphron

Les reins ont quatre grandes fonctions (figure 14) :

- L'élaboration de l'urine à partir de la filtration du sang. Lorsque le sang arrive aux reins par l'artère rénale, il passe à travers les néphrons où il est débarrassé de certaines substances. Les déchets (urée, acide urique ou créatinine et résidus de médicaments) et les éléments en excès sont éliminés dans l'urine. Cette filtration permet en même temps de contrôler la teneur en eau et en ions (sodium, potassium, calcium...) du sang et de la maintenir à l'équilibre. En 24 heures, ce sont 150 à 180 litres de plasma sanguin qui sont filtrés pour la production d'environ 1 litre à 1,8 litres d'urine. L'urine est au final composée d'eau et de solutés (sodium, potassium, urée, créatinine...). Certaines substances ne sont pas, chez un patient sain, présentes dans l'urine (glucose, protéines, globules rouges, globules blanc, bile).
- La sécrétion de rénine, une enzyme qui participe à la régulation de la pression artérielle.
- La sécrétion d'érythropoïétine (EPO), une hormone qui stimule la formation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse.
- La transformation de la vitamine D en sa forme active.

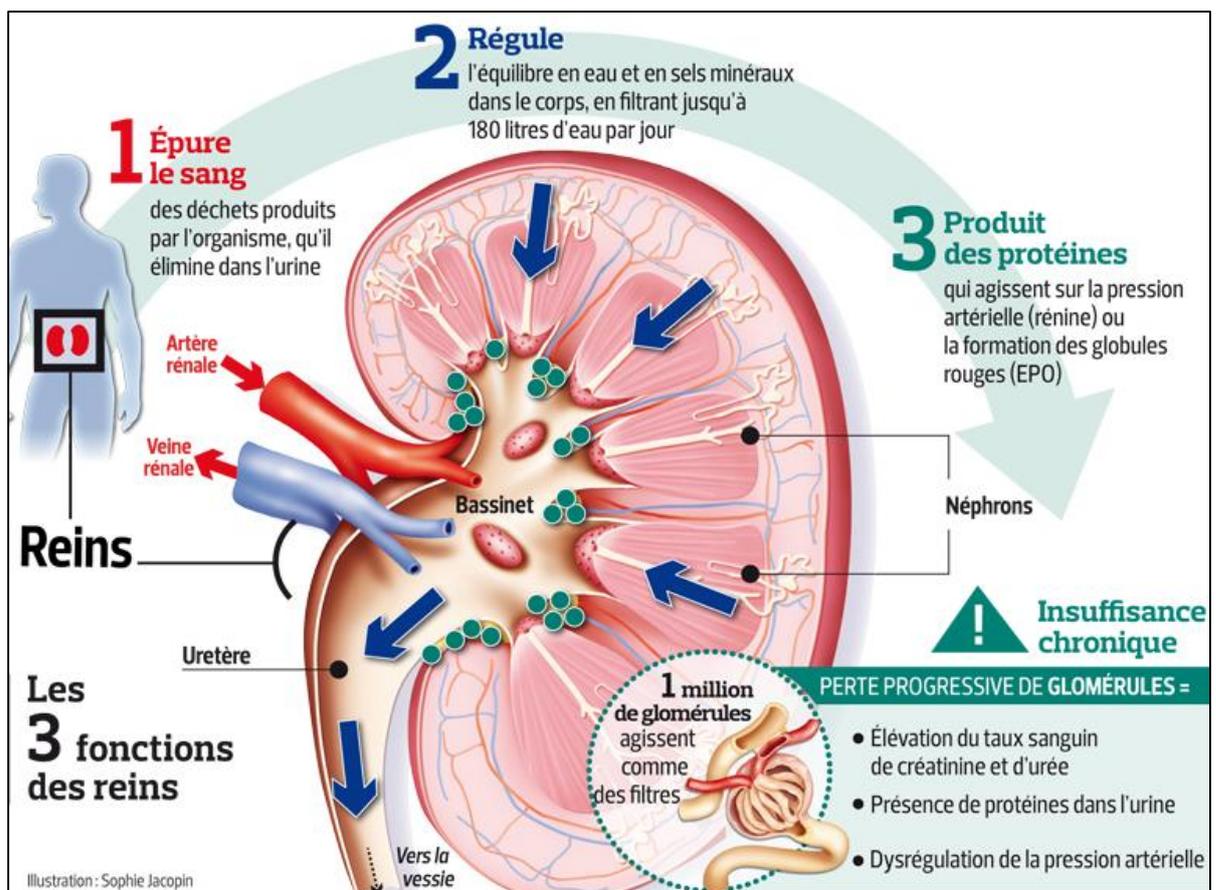


Figure 14 : fonction des reins

3. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents

chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration. Les lésions rénales induites peuvent être réversibles ou définitives et intéresser le glomérule, le tubule et l'interstitium, ces deux dernières structures étant les plus fréquemment impliquées. Une atteinte vasculaire directe peut être parfois en cause et l'ischémie rénale qui en résulte générer des lésions tubulo-interstitielles secondaires (figure 14).

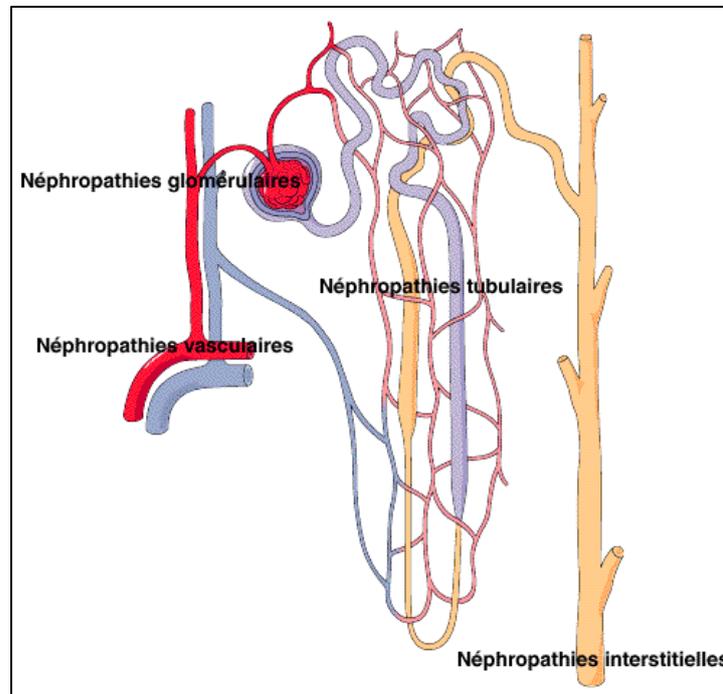


Figure 14 : Différentes néphropathies

4. Insuffisance rénale aiguë (IRA)

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une diminution du débit de filtration glomérulaire d'apparition rapide entraînant une urémie et des troubles hydro-électrolytiques mettant en jeu le pronostic vital à court terme. L'IRA est liée à une altération brusque des capacités d'excrétion du rein entraînant une rétention azotée et de nombreux troubles hydro-électrolytiques. Elle peut être anurique ou à diurèse conservée (diurèse > 500 mL/24 h). Les signes révélateurs d'IRA sont d'apparition plus tardive : nausées, vomissements, céphalées, diarrhées et troubles visuels.

Contrairement à l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'IRA se caractérise par une élévation de la créatininémie récente, avec notion de fonction rénale normale auparavant, des reins de taille normale, l'absence d'anémie et l'absence d'hypocalcémie. L'IRA est une élévation significative et récente (< 1 mois) de la créatininémie. Il faut toujours faire préciser si cette IRA est à diurèse conservée (> 500 mL/24 h) ou oligo-anurique (100– 500 mL/24 h) ou anurique (< 100 mL/24 h).

4.1 Symptomatologie de la lésion rénale aiguë

Initialement, la prise de poids et des œdèmes périphériques peuvent être les seuls signes retrouvés. Souvent, les symptômes prédominants sont ceux d'une maladie sous-jacente ou dus à une intervention chirurgicale qui précipite une détérioration rénale. Les symptômes de l'urémie peuvent se développer plus tard suite à l'accumulation des produits azotés. Ces symptômes comprennent : Anorexie, Nausées, Vomissements, Faiblesse musculaire, Secousses myocloniques, Convulsions, Confusion, Coma.

Un astérisis et une hyperréflexie peuvent être présents à l'examen. Des douleurs thoraciques (qui s'aggravent lors de l'inspiration ou en position couchée), un frottement péricardique et des symptômes de tamponnade péricardique peuvent survenir si une péricardite urémique est présente. Une accumulation de liquide dans les poumons peut entraîner une dyspnée et l'apparition de râles crépitants à l'auscultation.

D'autres signes dépendent de la cause. L'urine peut être de couleur marron dans la glomérulonéphrite ou la myoglobinurie. La vessie peut être palpée ou percutée en cas d'obstruction basse du col vésical. L'angle costovertébral peut être sensible si le rein augmente brutalement de volume.

5. Mécanismes de toxicité rénale

Il est classique de distinguer les mécanismes de toxicité directe dose-dépendants des mécanismes indirects de type immunologique le plus souvent non dose-dépendants. Cette classification a toutefois l'inconvénient de privilégier un concept mono-factoriel de l'atteinte rénale d'origine toxique aux dépens d'un concept plurifactoriel prenant en compte la possible synergie de plusieurs substances néphrotoxiques ou de facteurs de susceptibilité individuelle.

6. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA sont d'une part les mécanismes intervenant dans la survenue de l'IRA, d'autre part les phénomènes physiopathologiques expliquant les conséquences de l'IRA.

6.1 Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

Une origine fonctionnelle est retrouvée dans environ 40 à 50% des cas d'IRA. Le mécanisme de l'insuffisance rénale est une chute de la pression de filtration dans le glomérule du fait d'anomalies hémodynamiques systémiques et d'une vasoconstriction rénale. Au cours de l'IRA fonctionnelle, il n'y a pas d'atteinte structurelle du rein.

Cette forme, encore appelée IRA « pré-rénale », est caractérisée par une diminution de la filtration glomérulaire due au fait que les conditions hémodynamiques du fonctionnement rénal sont altérées : la pression de filtration régnant dans les capillaires glomérulaires est diminuée, en

raison d'une hypotension artérielle systémique importante. Il existe, en outre, une vaso-constriction des artéioles glomérulaires, diminuant le débit sanguin rénal.

Les situations cliniques associées à l'IRA fonctionnelle sont principalement l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque en bas débit, les états de choc. De plus, l'âge élevé et les médicaments modifiant l'hémodynamique rénale augmentent le risque d'IRA fonctionnelle car ils empêchent les mécanismes de régulation du rein contre ces anomalies hémodynamiques systémiques : anti inflammatoire non stéroïdien (AINS), inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

Les situations à risque d'IRA fonctionnelle s'associent toutes à une activation du système rénine angiotensine aldostérone et de la sécrétion d'ADH. Aussi, les effets rénaux de l'aldostérone et de l'ADH sont observés : rétention sodée et excrétion potassique (aldostérone), réabsorption d'eau et donc concentration des urines (ADH)

6.1.1 Causes d'IRA fonctionnelle

- ✓ Diminution des volumes intra-vasculaires : hémorragie aigue, pertes hydro-sodées: cutanées, digestives, rénales.
- ✓ Séquestration dans un troisième secteur : pancréatite aigüe, cirrhose décompensée syndrome néphrotique, iléus.
- ✓ Diminution des performances cardiaques : insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, tamponnade. Lorsque l'IRA est purement fonctionnelle le rein reste anatomiquement sain. L'IRA est rapidement réversible, dès que les conditions hémodynamiques sont restaurées.

6.2 Insuffisance rénale aiguë organique

Les atteintes parenchymateuses, ou lésionnelles, ou organiques, concernent également 40-45% des patients. La très grande majorité des formes parenchymateuses (90%) sont le fait d'agressions rénales d'origine systémiques (cf. infra), plus rarement (10%) une atteinte spécifique rénale est observée.

Dans cette forme d'IRA, encore appelée IRA « d'origine rénale », une lésion rénale est à l'origine de la défaillance brutale de la fonction rénale. La lésion peut être : - une nécrose tubulaire aiguë ; - une lésion interstitielle aiguë ; - une lésion glomérulaire aiguë ; - une lésion vasculaire (atteinte artériolocapillaire intrarénale ou obstruction des artères ou des veines rénales).

6.2.1 Néphropathie par nécrose tubulaire (ou tubulopathie aiguë)

Ces agressions rénales d'origine systémique sont très fréquentes (figure 15) ; ischémiques, toxiques ou inflammatoires Elles se manifestent le plus souvent par des troubles hydroélectrolytiques. La toxicité tubulaire peut ne s'exprimer que sous la forme d'une tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi).

La présence d'une enzymurie (N-acétylglucosaminidase, retinol binding protein, b-2-microglobuline, a-1-microglobuline) atteste également d'une souffrance tubulaire. La nécrose tubulaire aiguë est classiquement, représentée par la phase d'insuffisance rénale aiguë dont la durée est plus ou moins prolongée en fonction de la sévérité de l'atteinte. Il n'existe ni protéinurie ni hématurie.

En revanche, l'apparition de cylindres tubulaires granuleux dans le sédiment urinaire conforte le diagnostic de la nécrose tubulaire aiguë. L'étude anatomopathologique met en évidence la perte de la bordure en brosse et des jonctions serrées intercellulaires, la vacuolisation, la desquamation des cellules formant des débris pouvant bloquer la lumière des tubules.

La 2e phase de la nécrose tubulaire aiguë correspond à la phase de régénération des cellules tubulaires entraînant la restauration de la capacité d'épuration et une diminution de la créatininémie. Les principaux médicaments impliqués sont : les antibiotiques, les produits de contraste iodés, la ciclosporine, le tacrolimus, l'amphotéricine B et le foscarnet.

Les principales causes sont :

- ✓ Etats de choc, hypovolémie même sans choc, insuffisance cardiaque en bas débit, lorsque sévères et/ou prolongées (l'association diurétique + AINS + IEC chez une personne âgée est assez efficace pour aboutir à une anurie prolongée...).
- ✓ Sepsis sévère, même sans choc septique
- ✓ Chirurgie lourde, en d'autant plus si clampage aortique/rénal
- ✓ Néphrotoxiques directs : produit de contraste iodé, aminoside,
- ✓ Pancréatite aiguë
- ✓ Circulation extra corporelle
- ✓ Coagulation intra vasculaire disséminée
- ✓ Rhabdomyolyse (urine porto, CPK et myoglobine élevés)
- ✓ Hémolyse
- ✓ Arrêt cardiaque réanimé

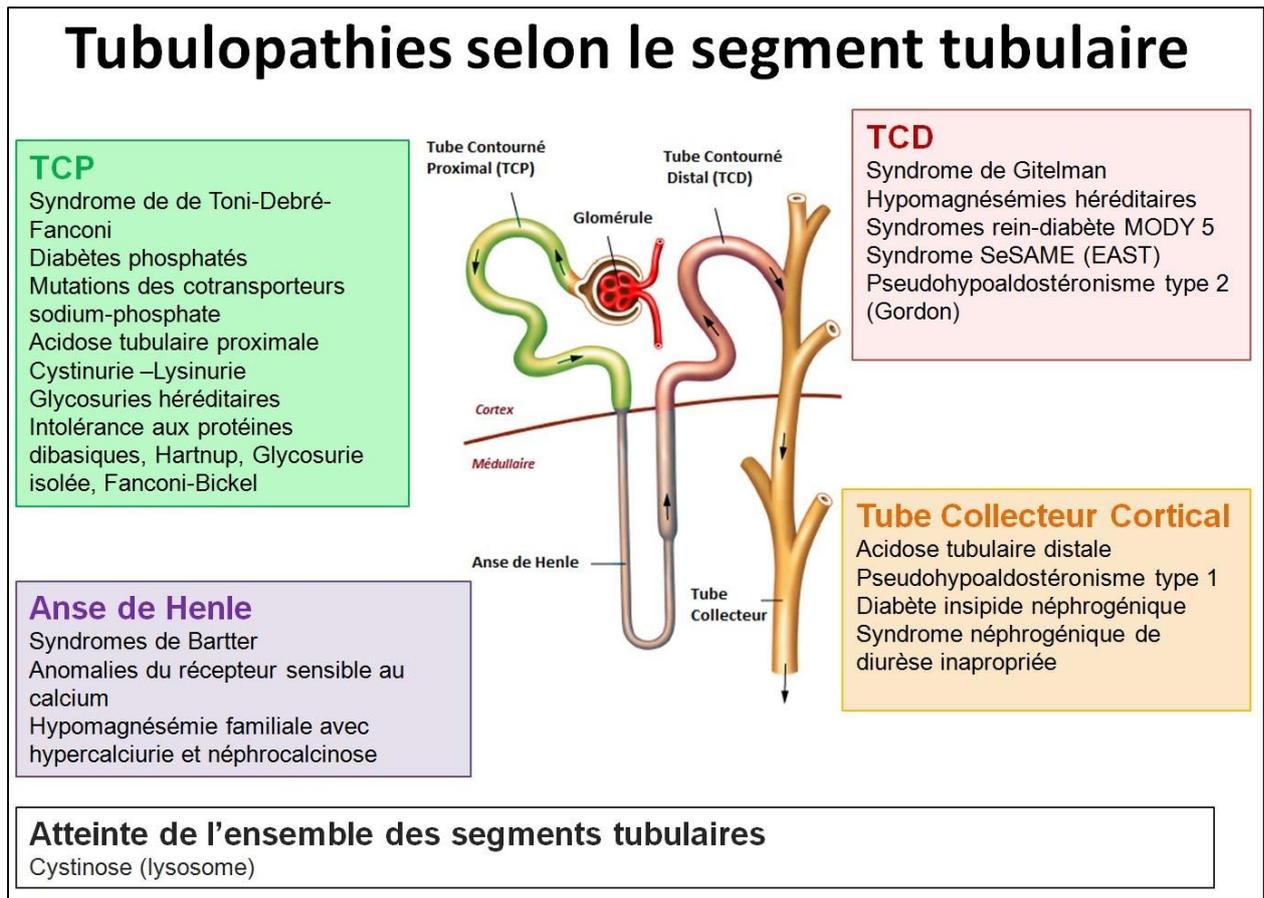


Figure 15 : Tubulopathies

6.2.2 Néphropathies tubulo-interstitielles

Les néphropathies tubulo-interstitielles sont généralement secondaires à un mécanisme immunoallergique, avec des manifestations extrarénales (fièvre, éruption cutanée, arthralgies, ictère, thrombopénie, hémolyse auto-immune, hyperéosinophilie, hyperéosinophilurie) associées à une insuffisance rénale aiguë.

La biopsie rénale, élément majeur du diagnostic, montre un infiltrat composé de cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes, éosinophiles, plasmocytes). L'évolution est en général favorable surtout si le diagnostic est précoce, ce qui permet l'exclusion rapide de l'agent causal. La corticothérapie peut être proposée (1 mg/kg/j pendant 4 semaines) sans qu'aucune étude contrôlée n'ait étayé son indication. Chaque médicament peut en théorie être responsable de ce type d'atteinte rénale.

Les causes principales sont :

- ✓ Pyélonéphrite infectieuse bilatérale (ou néphrite interstitielle bactérienne) ou sur rein fonctionnel unique.
- ✓ NTIA immuno-allergique. Le mécanisme est ici une réaction allergique à un médicament ou à une substance exogène non médicamenteuse et non pas une atteinte toxique directe. La liste

des médicaments possiblement impliqués est extrêmement longue, on peut pour l'exemple citer les β lactamines, sulfamides.

- ✓ Tubulopathie myélomateuse, par précipitation de chaînes légères dans le myélome multiple.
- ✓ Nombreuses autres causes : Sarcoïdose, Syndrome de Sjögren, Lupus...

6.2.3 Néphropathies glomérulaires

Les néphropathies glomérulaires (figure 16) sont responsables d'anomalies lésionnelles et biologiques dont les conséquences sont la réduction de la surface de filtration glomérulaire et du débit de filtration, des troubles de la perméabilité glomérulaire responsables de la protéinurie et de l'hématurie, et enfin une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium. Elles ne sont pas les plus courantes et sont très souvent secondaires à des processus immunologiques. À la différence des néphropathies interstitielles aiguës, il s'agit de néphropathies sans signes extrarénaux de la lignée allergique, Histologiquement, dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une glomérulonéphrite extra membraneuse.

Les AINS, les sels d'or et la D-pénicillamine en sont les principales causes. Les médicaments peuvent également être la cause de néphropathies à lésions glomérulaires minimales (lithium), de lésions de hyalinose segmentaire et focale (interférons) et de glomérulonéphrites rapidement progressives (rifampicine). L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du médicament. L'efficacité des corticoïdes n'est pas démontrée.

Les causes de ce syndrome sont :

- Vascularites à anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ou ANCA). Tous les âges peuvent être touchés avec un pic autour de 60 ans. Il existe trois entités :
 - ✓ granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener) : atteinte ORL (destruction de la paroi nasale, sinusite), rénale (GNRP) et pulmonaire (hémorragie intra alvéolaire), les ANCA sont de spécificités anti-protéinase 3 (PR3).
 - ✓ polyangéite microscopique : atteinte rénale, pulmonaire et neurologique (multinévrites), les ANCA sont de spécificités anti-myéloperoxydase (MPO).
 - ✓ polyangéite granulomateuse à éosinophiles (ex maladie de Churg et Strauss) : atteinte pulmonaire principale avec asthme corticodépendant et hyperéosinophilie. Cette atteinte est citée ici par principe mais ne donne pas fréquemment d'atteinte rénale.
- Maladie de Goodpasture par anticorps anti membrane basale glomérulaire (anti-MBG). Touche les hommes et femmes de 20 à 60 ans : GNRP+hémorragie intra alvéolaire. La présence dans le sang de cet anticorps permet le diagnostic. Le traitement est le même que pour les vascularites à ANCA mais les échanges plasmatiques sont constants.
- Lupus érythémateux aigu disséminé (atteinte rénale de classe III/IV)

- ✓ Foyers infectieux bactériens profonds (endocardite, infections de prothèse...)
- ✓ Purpura rhumatoïde
- ✓ Cryoglobulinémie

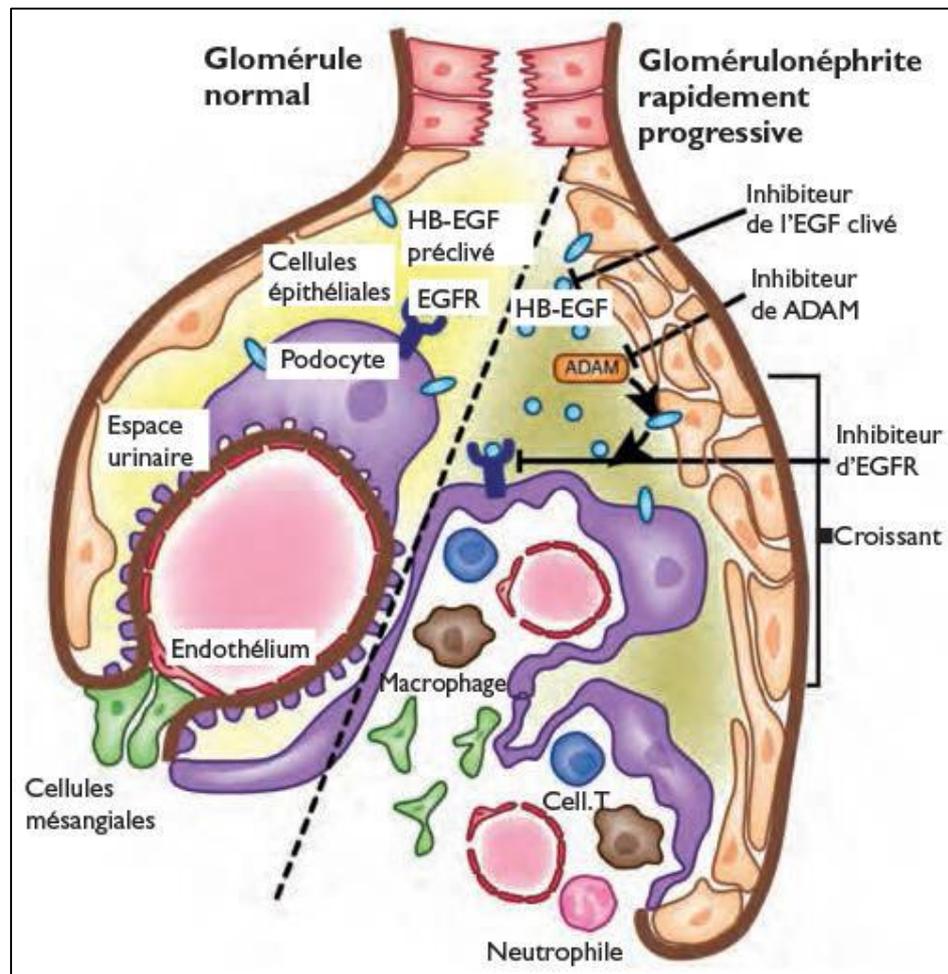


Figure 16 : néphropathies glomérulaires

6.2.4 Néphropathies vasculaires

Rares, elles sont représentées par l'occlusion aiguë des artères rénales et la maladie athéro-embolique rénale. Le pronostic des IRA organiques est très dépendant de la nature des lésions rénales et des possibilités de réparation du parenchyme rénal qui y sont liées.

- Dans les tubulopathies aiguës pures, la guérison de la lésion rénale et de l'IRA survient en une à quatre semaines, un peu plus tardivement dans les formes très sévères.
- Dans les cas où une nécrose corticale est associée une insuffisance rénale définitive s'installe.
- Dans les néphropathies interstitielles aiguës, la guérison des lésions rénales et de l'IRA est habituelle.
- Dans les glomérulopathies aiguës, l'évolution des lésions rénales et de l'IRA est variable ; elle est fréquemment défavorable dans les néphropathies vasculaires.

6.2.5 Insuffisance rénale post-rénale (Néphropathie obstructive)

L'insuffisance rénale post-rénale (Néphropathie obstructive) est due à l'obstruction des parties collectrices et évacuatrices de l'appareil urinaire. Une obstruction peut également se produire au niveau microscopique dans les tubules lorsqu'un matériau cristallin ou protéique précipite.

L'obstruction dans les tubules ou plus en périphérie du flux d'ultrafiltrat augmente la pression dans l'espace urinaire du glomérule, réduisant ainsi le taux de filtration glomérulaire. Une obstruction affecte également le flux sanguin rénal, augmentant initialement le débit et la pression dans le capillaire glomérulaire par réduction de la résistance artériolaire afférente. Cependant, le flux sanguin rénal diminue progressivement dans les 3 à 4 heures, et en 24 heures, il diminue à < 50% de la normale du fait de l'augmentation de la résistance des vaisseaux rénaux. Après la levée d'une obstruction de 24 heures, une augmentation de la résistance rénovasculaire peut persister jusqu'à une semaine avant un retour à la normale.

Afin de produire une insuffisance rénale aiguë, une obstruction au niveau de l'uretère exige l'atteinte des deux uretères sauf si le patient ne possède plus qu'un seul rein fonctionnel. Chez l'adulte, l'obstruction à l'évacuation vésicale causée par une hypertrophie de la prostate est la cause la plus fréquente de rétention brutale et souvent totale d'urine.

Les causes de cette IRA doivent être recherchées dans la plupart des cas d'insuffisance rénale aiguë. Immédiatement après une miction, une échographie de la vessie est effectuée au lit du patient (ou bien une sonde urétrale est mise en place), afin de déterminer la quantité résiduelle d'urine dans la vessie. Un volume urinaire résiduel post-mictionnel > 200 mL évoque une obstruction de l'évacuation vésicale, bien qu'une faiblesse du détrusor et une vessie neurogène puissent également être en cause. La sonde urinaire, si elle est posée, peut être laissée en place pour surveiller précisément la production d'urine en réponse à des thérapies, mais la sonde sera enlevée chez les patients anuriques (en l'absence d'obstruction de la vessie) pour diminuer le risque d'infection.

Une échographie rénale est ensuite réalisée afin de diagnostiquer un éventuel obstacle. Cependant, la sensibilité de l'échographie dans le diagnostic d'une obstruction n'est que de 80 à 85% car le système collecteur n'est pas toujours dilaté, en particulier en phase aiguë, l'uretère est englobé (p. ex., en cas de fibrose ou de tumeur maligne rétropéritonéale) ou si le patient présente une hypovolémie concomitante. En cas de suspicion importante d'obstruction, une TDM sans injection de produit de contraste peut établir le siège de l'obstruction et orienter le traitement.

Le sédiment urinaire peut permettre de déterminer l'étiologie. Un sédiment urinaire normal se retrouve durant une insuffisance rénale aiguë prérénale et parfois durant une uropathie obstructive. En cas de lésion tubulaire rénale, le sédiment est caractérisé par la présence de cellules

tubulaires, de cylindres de cellules tubulaires et de nombreux cylindres granuleux (souvent pigmentés bruns). La présence d'éosinophiles dans les urines peut indiquer une néphrite tubulo-interstitielle allergique, mais la précision diagnostique de ce signe est limitée. La présence de cylindres de globules rouges et de globules rouges dysmorphiques indique une vascularite ou une glomérulonéphrite mais ils sont rares en cas de nécrose tubulaire aiguë.

7. Caractéristiques cliniques de toxicité médicamenteuse

Les néphropathies médicamenteuses sont généralement des atteintes rénales aiguës qui ne persistent que le temps du traitement. Cependant, certaines évoluent vers l'atteinte rénale chronique et peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale. La néphrotoxicité aiguë d'un médicament peut se présenter cliniquement de multiples façons (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des principales formes d'atteinte rénale suite à l'administration d'un médicament.

Type d'atteinte	Signes évocateurs
Insuffisance rénale aiguë organique par nécrose tubulaire aiguë	Osmolarité urinaire basse (< 300 mOsm/l), fraction d'excrétion sodée > 2 %, cylindres granuleux et cellules épithéliales tubulaires nécrosées dans le sédiment urinaire
Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë	Fièvre, rash cutané, hyperéosinophilie, cylindres leucocytaires et éosinophilurie
Néphropathie interstitielle chronique	Leucocyturie, prise médicamenteuse au long cours
Glomérulopathie	Syndrome oedémateux, protéinurie modérée à sévère, hématurie, cylindres hématiques
Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	Osmolarité urinaire élevée (> 500 mOsm/l), fraction d'excrétion sodée < 1 %, sédiment urinaire normal
Microangiopathie thrombotique	Fièvre, anémie hémolytique (élévation des LDH, schizocytes), thrombocytopénie
Insuffisance rénale aiguë par rhabdomyolyse	Élévation des CPK
Obstacle intrarénal ou urétéral	Dilatation des voies excrétrices (non systématique)

Chapitre : 3

Poumons et toxiques

Chapitre 3 : Poumons et toxiques

1. Introduction

Le « poumon toxique » comprend les manifestations aiguës broncho-pulmonaires liées à l'inhalation ou à l'ingestion de substances toxiques. Il s'agit d'une pathologie sévère. De très nombreuses substances peuvent engendrer cette pathologie, qu'elles soient inhalées (fumées ou vapeurs) ou ingérées par voie digestive.

2. Rappel anatomophysiologique de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire (figure 17) est un ensemble d'organes et de tissus qui participent à la respiration, c'est-à-dire aux échanges d'O₂ et de CO₂ entre les cellules et le milieu extérieur. La majeure partie de l'appareil respiratoire est logée dans la cage thoracique. Les poumons sont reliés d'une part au milieu extérieur par un ensemble de conduits qui assurent le passage de l'air, et d'autre part aux cellules par le biais du système circulatoire. Chaque organe, chaque tissu de l'appareil respiratoire présente une structure particulièrement bien adaptée à sa fonction. L'appareil respiratoire est composé :

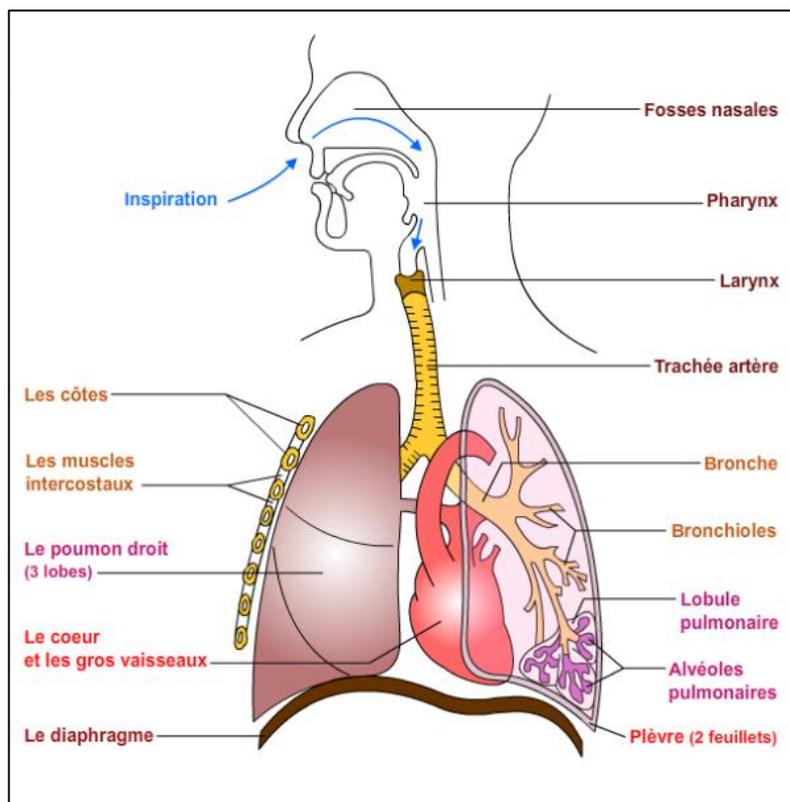


Figure 17 : Appareil respiratoire

2.1 Voies respiratoires supérieures

- Le nez comprend une partie externe avec deux narines qui communiquent avec l'extérieur et une partie interne logée dans le crâne au-dessus de la bouche. Elle communique antérieurement avec la partie externe et postérieurement avec le pharynx par les choanes (narine internes).

- Le pharynx s'étend des choanes jusqu'à la partie inférieure du larynx. Il est situé en arrière des cavités nasales, de la cavité buccale et du larynx.

2.2 Voies respiratoires inférieures

- Le larynx relie le pharynx à la trachée. Il est soutenu par des pièces cartilagineuses.
- La trachée est située devant l'oesophage. Elle s'étend du larynx à la cinquième vertèbre thoracique où elle se divise en deux bronches souches. La trachée est le principal segment extra-pulmonaire de l'appareil respiratoire. C'est un conduit cylindrique, aplati en arrière, où le cartilage fait défaut. Les pièces cartilagineuses sont empilées les unes sur les autres et séparées par un tissu conjonctif très glandulaire.
- La bronche souche droite, plus verticale que la gauche va vers le poumon droit. Elle se divise en trois bronches lobaires dans chacun des trois lobes pulmonaires. La bronche gauche va vers le poumon gauche et se divise en deux bronches lobaires dans les deux lobes pulmonaires.
- Les bronches lobaires se divisent en bronches segmentaires. Il y a 10 bronches segmentaires par poumon qui se divisent en un grand nombre de bronches inter lobulaires. En pénétrant dans les lobules elles se transforment en bronchioles proprement dites, terminales et enfin respiratoires.
- Les poumons sont des organes pairs situés dans la cavité thoracique. Ils sont divisés en lobes par des scissures. Les lobes sont divisés en segments qui comprennent de très nombreux lobules (figure 18).
- Deux feuillets ou membranes pleurales protègent les poumons : la plèvre pariétale plaquée contre la paroi thoracique et la plèvre viscérale plaquée contre les poumons eux-mêmes. Entre les deux feuillets, une cavité pleurale contenant un liquide lubrifiant permet le glissement de l'un sur l'autre au cours de la respiration.

Le rôle essentiel de l'appareil respiratoire est d'assurer la respiration, c'est à dire d'amener l'O₂ aux cellules de l'organisme et d'évacuer le CO₂ produit au cours des activités cellulaires.

L'appareil respiratoire comprend :

- Une zone conductrice qui conduit l'air dans les poumons (nez, pharynx, larynx, bronches et bronchioles)
- Une zone respiratoire où s'effectuent les échanges gazeux (canaux alvéolaires et alvéoles)

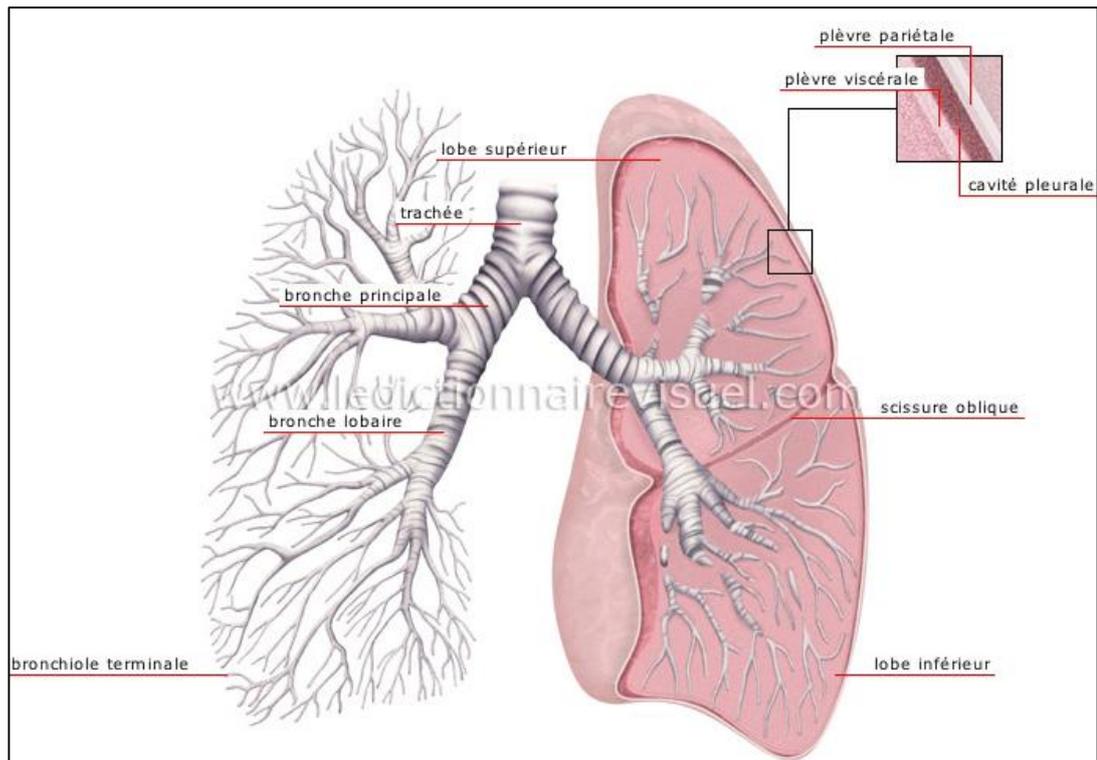


Figure 18 : Structure des poumons

3. Respiration

La respiration se traduit par la mise en œuvre de trois processus :

3.1 La ventilation pulmonaire

L'air vient dans les poumons lorsque la pression y est inférieure à celle de l'air atmosphérique. C'est ce qui se produit à l'inspiration avec l'augmentation de volume des poumons. L'air sort des poumons lorsque la pression y est supérieure à celle de l'air atmosphérique. C'est ce qui se produit à l'expiration avec la diminution de volume des poumons.

3.2 La respiration externe (pulmonaire)

La respiration externe est l'échange d'O₂ et de CO₂ entre les alvéoles et les capillaires sanguins pulmonaires. Elle entraîne la conversion du sang désoxygéné (pauvre en O₂) en provenance du cœur en sang oxygéné (riche en O₂) retournant au cœur. Ce processus a lieu à l'inspiration en raison de la pression en O₂ élevée de l'air atmosphérique. Le CO₂ suit le chemin inverse en raison de la pression en CO₂ plus faible de l'air atmosphérique.

Le diaphragme est un muscle situé sous les poumons. Il s'abaisse pendant l'inspiration, pour laisser les poumons se distendre, et se relève pendant l'expiration, pour aider les poumons à expulser l'air. Il n'est pas considéré comme une composante de l'appareil respiratoire.

4. Substances toxiques inhalés

Citons entre autres lors de combustions ou lors de causes accidentelles : les halogènes (chlore, brome, fluor) ; les vapeurs nitreuses (tirs au fond des mines) : NO₂, N₂O, N₂O₃ ; l'oxyde de

carbone (CO) ; H₂S (hydrogène sulfuré) ; le formol (aldéhyde formique); SO₂ (dioxyde de soufre) ; l'ammoniac; les fumées métalliques : cadmium, vanadium, nickel. Toutes ces différentes substances ont une action suffocante, irritante et hautement toxique pour les bronches et les alvéoles pulmonaires, ce qui entraîne la destruction des épithéliums respiratoires.

5. Substances toxiques respiratoires ingérés

Citons : le pétrole et ses dérivés; l'acétone ; les organochlorés ; les organophosphorés; les carbamates hétérocycliques. Il faut en rapprocher le syndrome de Mendelson (inhalation de liquide gastrique acide). Un autre groupe enfin est représenté par des médicaments : narcotiques, barbituriques, salicylés, colchicine et surtout l'héroïne.

Les toxiques ingérés agissent en trois phases successives : une phase digestive avec lésions des muqueuses digestives gastro-intestinales type gastro-entérite aiguë hémorragique ; une phase rénale avec néphropathie toxique anurique ; une phase pulmonaire avec tableau d'œdème lésionnel.

6. Les tableaux cliniques

On peut décrire quatre tableaux cliniques principaux : la trachéobronchite aiguë hémorragique ; l'œdème lésionnel responsable du SDRA ou « hypoxémie réfractaire » ; l'organic dust toxic syndrome (ODTS) ou syndrome de Do Pico (1986) ; et le syndrome de Brooks (1985).

6.1 La trachéobronchite aiguë

Une inflammation des bronches et de la trachée liée à l'inhalation de substances toxiques (figure 19) : le tableau clinique est aigu et succède rapidement à l'inhalation du toxique volatil, caractérisé par l'association de dyspnée intense, de toux incoercible, de cyanose, d'expectoration muqueuse et hémorragique. Il y a destruction de la muqueuse respiratoire.

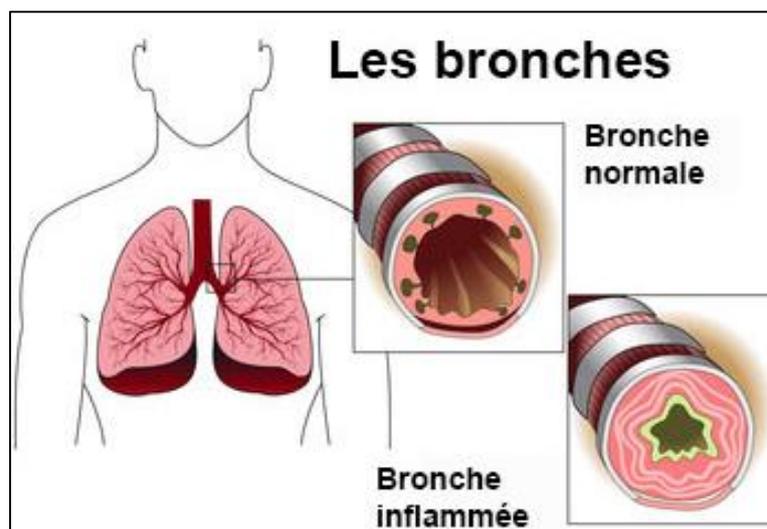


Figure 19 : inflammation des bronches

6.2 L'ODTS, encore appelé « maladie des silos »

Organic Dust Toxic Syndrome rappelle celui d'une alvéolite aiguë : fièvre, toux, dyspnée, expectoration muco-purulente ; l'auscultation révèle l'existence de râles à la fois crépitants et bronchiques. Le cliché thoracique peut mettre en évidence un aspect en « verre dépoli » avec des opacités floues périhilaires.

6.3 Le syndrome de Brooks

C'est un asthme aigu (figure 20), d'installation brutale, lié à l'inhalation, le plus souvent accidentelle, et à forte concentration en milieu professionnel, d'une substance toxique irritante sous forme gazeuse. Cet épisode peut perdurer sous forme d'un asthme vrai, sévère, de longue durée.

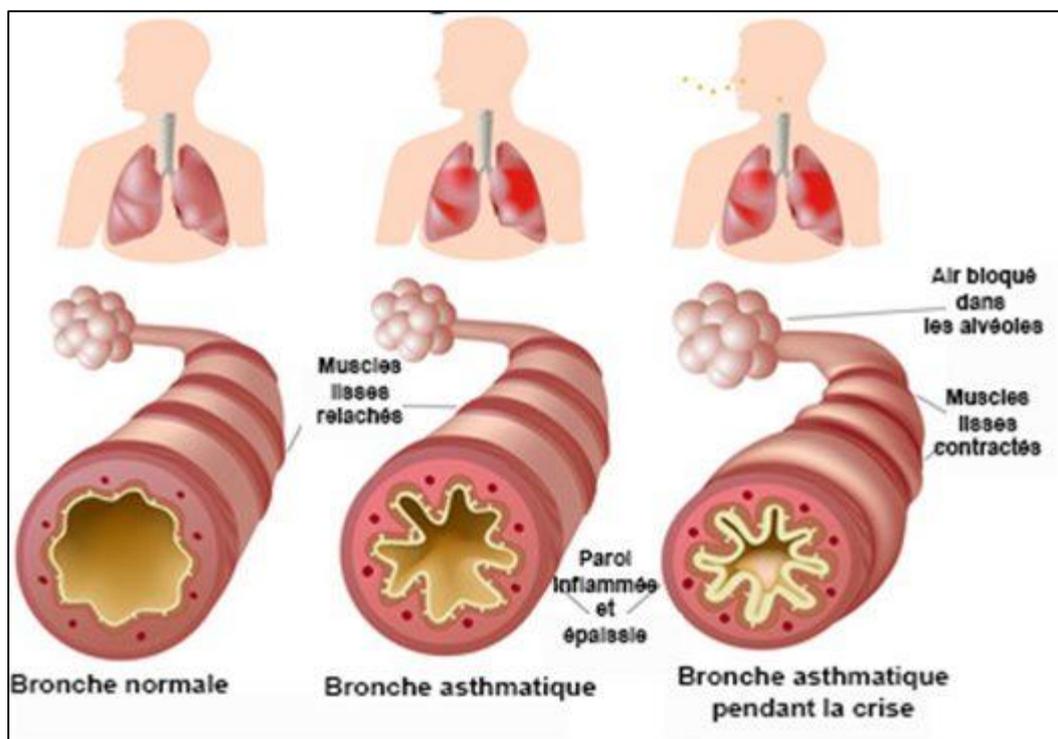


Figure 20 : Branche Asthmatique

6.4 Les œdèmes pulmonaires toxiques

Il s'agit d'une pneumopathie diffuse, exsudative, inflammatoire, fibrosante, hypoxémiante, d'apparition brutale et d'évolution redoutable, souvent irréversible et conduisant à la mort. Elle s'oppose à l'œdème mécanique et transudatif du cardiaque, le plus souvent résolutif sous traitement. Ces œdèmes lésionnels sont caractérisés par une condensation parenchymateuse pulmonaire liée au comblement alvéolaire ; une diminution de la compliance pulmonaire ; une hypoxémie réfractaire. Ils évoluent vers une fibrose aiguë de type interstitiel et la mort.

7. Les altérations histologiques

Apparaissent quelques heures après l'introduction de l'agent toxique inducteur : elles se constituent en trois phases successives : exsudative, proliférative, fibreuse.

7.1 La phase exsudative

Située entre la 6^e heure et le 4^e jour, elle commence par une congestion vasculaire avec vasodilatation capillaire. Il s'en suit une transsudation sanguine responsable d'un oedème hémorragique qui distend l'interstitium (stade interstitiel) ; puis il y a nécrose et desquamation dans la lumière alvéolaire des pneumocytes de type I (membraneux) de l'épithélium alvéolaire ; puis des pneumocytes de type II (granuleux) et des cellules endothéliales. Il y a afflux intracapillaire de polynucléaires neutrophiles et s'y forment des thrombifibrino-plaquettaires. L'oedème alvéolaire se constitue secondairement.

7.2 La phase proliférative

Elle a lieu entre le 3^e et le 8^e jour. L'épithélium alvéolaire est le siège d'une métaplasie cubique. C'est à ce stade que se constituent les « membranes hyalines », formées de débris cellulaires, de fibrine, de protéines plasmatiques, de surfactant dénaturé. Elles obstruent les bronchioles, les canaux alvéolaires, la lumière des alvéoles. Il y a collapsus alvéolaire. L'interstitium pariéto-alvéolaire est oedématié, bourré de cellules inflammatoires. La membrane basale de l'alvéole est altérée.

7.3 La phase fibreuse

Elle débute à partir du 8^e jour. Il se développe une fibrose mutilante qui infiltre l'interstitium et les espaces alvéolaires. Les fibroblastes colonisent les membranes hyalines. Les capillaires pulmonaires sont obstrués par les thrombi.

8. Pneumotoxicité médicamenteuse

De nombreux médicaments sont responsables d'une toxicité pulmonaire conduisant à une insuffisance respiratoire aiguë (IRA). Leur incidence est mal évaluée et largement sous-estimée. Le nombre d'admissions hospitalières en relation avec une toxicité médicamenteuse pulmonaire est en augmentation constante (+140 % en 10 ans) même si cette variation importante est en partie liée à une meilleure sensibilisation au diagnostic, et il est probable qu'il ne cessera d'augmenter avec le vieillissement de la population

La mortalité des IRA médicamenteuses est très élevée, entre 40 et 70 %. Les thérapies ciblées en oncologie, malgré leur « nom enchanteur », en cas de toxicité pulmonaire, induisent toujours une forte mortalité de l'ordre de 50 %.

Les tableaux histopathologiques dépendent en grande partie des mécanismes de toxicité. Dans certains cas, il s'agit d'une toxicité directe de la molécule qui peut s'accumuler dans le poumon.

Elle dépend de la dose et de l'âge. Elle entraîne une destruction des pneumocytes qui tentent de se multiplier. Dans d'autres cas, il s'agit d'une toxicité des métabolites qui se lie à des macromolécules et entraînent des dysfonctionnements cellulaires avec production de radicaux libres, provoquant un processus inflammatoire. Celui-ci peut guérir ou provoquer la formation de fibrose. La toxicité est parfois totalement indépendante de la dose en raison de l'incapacité de l'individu à métaboliser le médicament : c'est l'idiosyncrasie.

8.1 Atteinte des voies aériennes supérieures

L'obstruction des voies aériennes supérieures peut être en rapport avec un angio-oedème. Cliniquement, il s'agit d'une IRA qui s'installe en une dizaine d'heures, caractérisée par une dyspnée inspiratoire associée à un oedème des lèvres, de la langue, une odynophagie, un stridor et des troubles de la salivation, pouvant conduire à l'intubation. La cause la plus fréquente est l'introduction récente d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais des cas sont rapportés après plusieurs années de traitement. D'autres médicaments peuvent être responsables d'une IRA par obstruction des voies aériennes supérieures, relevant de différents mécanismes : anaphylaxie (aspirine, pénicilline) ; compression par hématomes sous anticoagulants.

8.2 Pneumopathie à éosinophiles

Il s'agit également d'un tableau très fréquent : plus d'une centaine de médicaments ont déjà été incriminés. Elle est définie par l'association de symptômes pulmonaires et d'une hyperéosinophilie périphérique ou au lavage broncho-alvéolaire. L'imagerie est très évocatrice dans environ 50 % des cas, lorsqu'elle montre des opacités alvéolaires périphériques bilatérales symétriques prédominant dans les régions moyennes. On rencontre cet aspect avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la minocycline, la sulfasalazine, certains anti-dépresseurs ou anti-convulsivants.

8.3 Bronchospasme

Cliniquement, le tableau se traduit par une IRA survenant quelques minutes à quelques heures après la prise médicamenteuse, associant des sibilants et parfois des signes systémiques : hypotension, signes cutanés (rash, urticaire, angiooedème), fièvre une prise récente de bêtabloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens responsables dans près de 8 % des cas de l'aggravation de l'asthme

8.4 Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée ou La BOOP

La bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP) est caractérisée par un rétrécissement concentrique et un comblement des alvéoles par un tissu formé d'éléments mononucléés et de fibroblastes. Cette manifestation peut être secondaire à une prise médicamenteuse (D-pénicillamine, amiodarone), à une infection bactérienne ou virale (*Mycoplasma pneumoniae*, VIH), à une maladie systémique telle une polyarthrite rhumatoïde.

8.5 Hémoptysie

Au cours des premiers essais de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules par bévacizumab, des hémoptysies fatales ont été rapportées, survenant particulièrement en cas de cancers épidermoïdes de localisation centrale conduisant à une contre-indication de cette molécule dans ce type histologique. Actuellement, cette complication survient chez moins de 1% des patients recevant ce traitement pour un adénocarcinome pulmonaire favorisé par une radiothérapie en cours. Récemment, il a été rapporté une hémoptysie fatale après un traitement par crizotinib pour un cancer pulmonaire associé à un réarrangement du gène ALK.

8.6 Atteinte vasculaire avec hypertension pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire iatrogène s'observe, après une chimiothérapie telle que le dasatinib, dans le cadre d'une maladie veino-occlusive après la prise d'agents alkylants, ou d'une microangiopathie thrombotique avec atteinte rénale rapportée. L'évolution est souvent mortelle à court terme ; elle peut cependant être favorable après l'arrêt de la chimiothérapie.

8.7 Dommage alvéolaire diffus et l'œdème pulmonaire

Il s'agit d'une augmentation de la perméabilité capillaire parfois associée à une hémorragie alvéolaire. À une phase exudative avec extravasation et membranes hyalines succède une phase de réparation avec prolifération de pneumocytes de type II et de fibroblastes. Le lavage alvéolaire retrouve des pneumocytes de type II avec des atypies marquées.

8.8 Fibrose

Elle survient de façon insidieuse ou rapidement progressive. Elle peut continuer à évoluer malgré l'arrêt du médicament en cause. L'imagerie montre des opacités interstitielles avec verre dépoli et apparition progressive de signe de distorsion et de rayon de miel. Ce tableau est rencontré en particulier avec les cytotoxiques mais également avec l'amiodarone.

9. Pneumopathies d'hypersensibilité professionnelles

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) autrefois dénommées alvéolites allergiques extrinsèques, sont des pathologies immunologiques allergiques, non IgE médiées, en relation avec l'exposition à de nombreuses substances organiques et quelques substances chimiques de bas poids moléculaire. D'après les données épidémiologiques disponibles, la prévalence de cette maladie reste rare, les formes les plus fréquentes étant la maladie du « poumon de fermier », celle « des éleveurs d'oiseaux » et les PHS aux fluides de coupe contaminées par des microorganismes.

Une définition antérieure de 2003 précisait ainsi qu'il s'agissait « d'une pathologie pulmonaire associant toux et dyspnée, et résultant d'une inhalation d'un antigène auquel le sujet était préalablement sensibilisé ». Une définition plus précise a été suggérée peu de temps après par Cormier et Lacasse comme suit : « la PHS est une réponse inappropriée à l'inhalation d'antigènes,

entraînant une dyspnée, un syndrome restrictif, des images d'infiltrats interstitiels en imagerie en relation avec l'accumulation dans le poumon de grandes quantités de lymphocytes T activés ». Une définition différente a été proposée récemment par l'EAACI décrivant les PHS comme « une pathologie immunologique pulmonaire avec des conséquences et des présentations cliniques variées, résultant d'une inflammation lymphocytaire, et fréquemment granulomateuse, des bronches périphériques, des alvéoles et du tissu interstitiel adjacent, en relation avec une réaction allergique non IgE médiée vis-à-vis de nombreux agents organiques ou de substances chimiques de bas poids moléculaire présents dans l'environnement ». De la même manière, les principaux critères diagnostiques ont été modifiés au cours du temps, tenant compte à la fois de ces différentes définitions, mais également de l'évolution des moyens diagnostiques et en particulier de la tomodensitométrie thoracique.

9.1 Diagnostic en milieu de travail

Le diagnostic d'une PHS en milieu de travail sera difficile à obtenir d'emblée. Celui-ci va donc reposer essentiellement sur l'interprétation correcte des symptômes respiratoires chez un sujet exposé à des allergènes et sur la mise en œuvre des premiers examens complémentaires. Le premier faisceau d'arguments en faveur d'une PHS est avant tout clinique. L'existence de symptômes respiratoires quelques heures après une exposition à une forte concentration d'allergènes, en particulier de micro-organismes, et ce d'autant plus que ces manifestations se répètent, devra faire évoquer le diagnostic, ainsi que celui de syndrome toxique des poussières organiques (ODTS). La difficulté viendra dans ce cas de la négligence de ces symptômes par le salarié, qui bien souvent ne les rapportera pas du fait d'une évolution spontanée favorable, ou du caractère sporadique de l'exposition professionnelle, à distance de toute visite de santé au travail. Il importe donc que chez les sujets exposés à de tels environnements, la recherche des principaux symptômes de PHS soit systématique. Une autre difficulté enfin peut survenir lorsque l'exposition professionnelle n'est pas connue, soit parce qu'elle est inhabituelle (dégâts des eaux, colonisation des ateliers par des pigeons par exemple), soit parce qu'elle n'a pas été relevée (contamination des fluides de coupe). À un stade de PHS chronique, bien que tardif pour la mise en œuvre de la prévention, c'est la toux ou la dyspnée chez un sujet exposé, ou qui a été exposé, qui devra retenir l'attention. Dans ce cas, la constatation de râles crépitants est un bon élément d'orientation, même s'il peut là aussi venir à manquer.

Chapitre : 4

**Développement
fœtal et toxique**

Chapitre 4 : Développement fœtal et toxique

1. Adaptations physiologiques au cours de la grossesse

Dès le début de la grossesse, de nombreuses adaptations physiologiques ont lieu chez la mère afin de créer un environnement favorable à l'implantation de l'embryon. Les modifications au cours de la grossesse ont pour but un développement et une croissance correcte du fœtus, une adaptation de la mère à l'état gravidique et une préparation de la mère à l'accouchement.

1.1 Adaptations physiques

En plus des changements morphologiques notables, la grossesse s'accompagne d'une prise de poids. Elle comprend le poids du fœtus (entre 2,5 et 4 kg à la naissance), le poids du placenta, le liquide amniotique mais aussi une accumulation de graisses.

1.2 Adaptations hémodynamiques et hormonales

Le système urinaire est stimulé, la filtration glomérulaire est accrue et les reins produisent plus d'urine pour éliminer les déchets du fœtus. La fréquence respiratoire s'accélère, et le système digestif est ralenti. Le volume d'eau corporelle augmente, vers la 32^{ème} semaine de grossesse le volume sanguin total subit une hausse d'environ 25 à 40%. Le débit cardiaque augmente mais la pression artérielle diminue grâce à la chute des résistances vasculaires en périphérie.

Pendant la grossesse, les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes ou sexuelles varient et la concentration en ocytocine augmente progressivement. L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) est une glycoprotéine qui est produite par le trophoblaste pour maintenir le corps jaune. Sa sécrétion permet la production de progestérone qui a pour rôle de maintenir l'utérus à un état quiescent. Les concentrations en β -hCG passent de 0 à 26300 mUI à la 36^{ème} semaine de grossesse. Les concentrations en œstradiol (x 250), en progestérone (x 1000) et en prolactine (x 15) augmentent fortement entre le moment de la conception et la 36^{ème} semaine de grossesse. Les concentrations lipidiques comme les triglycérides et le cholestérol augmentent (x 2 à 3 fois pour les triglycérides pendant la grossesse). En revanche, la glycémie diminue, et la sécrétion d'insuline augmente. Globalement, pendant la grossesse le métabolisme basal est augmenté (de 15 à 30 %)

2. Troubles de la croissance fœtale

Pendant les 9 mois de grossesse, le fœtus croît de manière régulière. Les facteurs influençant la croissance fœtale sont : l'environnement utérin maternel, le fonctionnement du placenta et le transfert des nutriments de la mère vers le fœtus. La croissance fœtale est influencée par le patrimoine génétique des parents et par les origines ethniques. Des normes de poids et de taille ont été déterminées pour chaque espèce.

Chez l'Homme, à 39 semaines de grossesse le poids de naissance normal est compris entre 2,820 et 3,900 kg. Des courbes de croissance standardisées ont été établies pour permettre de déterminer si le fœtus grandit de manière adaptée (Appropriate for Gestational Age, AGA), présente un retard de croissance intra-utérin (Small for Gestational Age, SGA), ou a une croissance accélérée (Large for Gestational Age, LGA). Si le poids du fœtus est au-delà du 90ème percentile, il est considéré comme LGA, et s'il est en dessous du 10ème percentile il est considéré comme SGA.

Au niveau hormonal, la croissance fœtale est régulée en grande partie par l'insuline. L'insuline ne traverse pas la barrière hémato-placentaire, elle est donc produite par le pancréas du fœtus (dès la 8ème semaine de grossesse).

Les récepteurs hépatiques à l'insuline apparaissent entre 19 et 25 semaines de grossesse. Les IGF-1 et IGF-2 (Insulinlike Growth Factors) sont exprimés dans tous les tissus fœtaux. L'IGF-2 est le facteur de croissance principal in utero. Il permet la croissance fœtale, la croissance placentaire, et agit sur le transfert des nutriments.

La surexpression de l'IGF-2 est plutôt corrélée à une accélération de la croissance fœtale. L'hyperinsulinisme, les excès de nutriments (acides gras libres, triglycérides, ou glucose) et les altérations de la fonction placentaire (débit sanguin utéro-placentaire ou transport de nutriments) peuvent aussi altérer la croissance de la descendance.

3. Risques médicamenteux chez la femme enceinte : tératogénicité et fœtotoxicité

3.1 Tératogénicité

Les effets délétères que peut induire une exposition médicamenteuse varient en fonction du stade de la grossesse en raison des différentes phases du développement embryonnaire puis fœtal (Figure 20) La 5ème semaine d'aménorrhée (SA) marque le début de l'organogénèse. Avant cette période, les échanges avec la mère étant infimes, les 15 expositions avant la 5ème SA sont peu à même de provoquer des malformations. Néanmoins, en cas d'exposition à des substances à toxicité élevée, on peut observer des effets embryotoxiques ; l'œuf subit une lyse complète entraînant une fausse couche.

L'œuf dispose cependant d'une grande capacité de régénération totale, illustrée par exemple en cas de scission complète de l'œuf aboutissant au développement complet de deux zygotes capables de se régénérer pour donner des vrais jumeaux. Dès la 5ème SA, le contact entre la circulation sanguine maternelle et fœtale se met en place via le trophoblaste, futur placenta.

Il s'agit donc de la période de vulnérabilité maximale pour l'embryon. Tous les organes ne se développent pas en même temps, le système nerveux et le système cardiaque sont les premiers à se mettre en place afin d'alimenter les différents territoires qui vont ensuite poursuivre leur développement.

La grande majorité des organes vont se différencier entre la 6^{ème} et 10^{ème} SA, expliquant pourquoi les périodes à risque tératogène couvrent presque toutes cet intervalle. Dans cette période, de faibles modifications exogènes sur l'embryon peuvent entraîner des effets importants sur le développement complet d'un organe amenant à des agénésies complètes ou partielles par exemple. La phase suivante permettant le développement et la maturation des organes est la morphogénèse qui va se poursuivre jusqu'à la fin de période embryonnaire et même au-delà. L'embryon devient fœtus au début du 3^{ème} mois de la grossesse.

Il est moins sensible aux substances tératogènes, et peut même être immunisé à celles-ci lorsqu'elles ont un effet sur la formation de l'organe et non sur sa maturation. C'est le cas par exemple des tératogènes à risque de spina bifida qui deviendront inactifs une fois la bonne fermeture du tube neural.

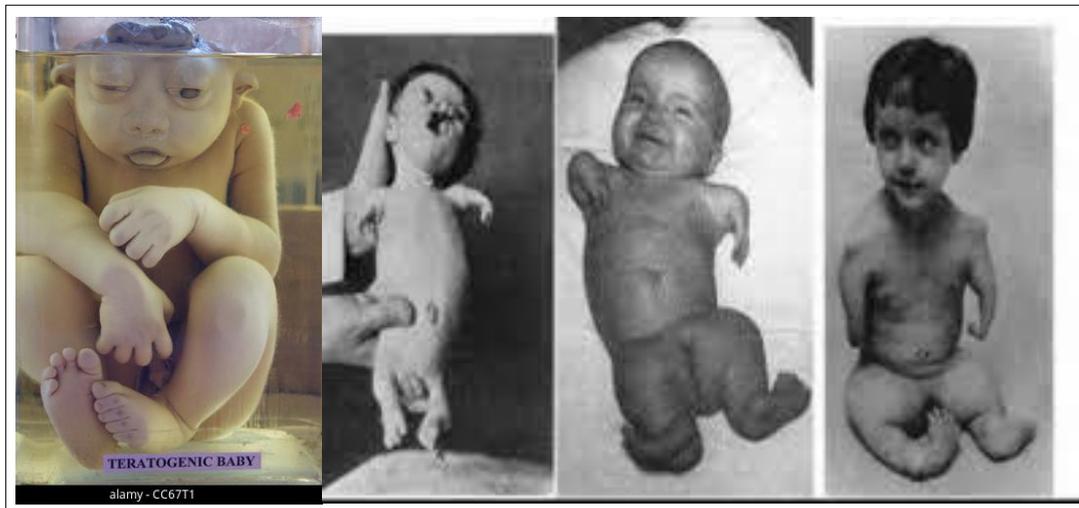


Figure 20 : effets tératogène

3.1.1 Effet tératogène des principales molécules

3.1.1.1 Acide valproïque

Les manifestations faciales caractéristiques sont : un front haut/large avec un rétrécissement bifrontal, une craniosynostose métopique, un épicanthus, une déficience médiane des sourcils, un sillon infra-orbitaire, un nez retroussé, petit et large, un philtrum long et plat, une lèvre supérieure longue avec des bords vermillons fins, une lèvre inférieure épaisse et les coins de la bouche tombants (figure 21).

Les anomalies congénitales associées à la maladie incluent des anomalies du tube neural (spina bifida ouvert), des anomalies cardiaques congénitales (communication interventriculaire), des fentes buccales, des anomalies génitales (hypospadias avec cryptorchidie) et des anomalies des membres. Plus rarement, une hernie ombilicale et inguinale, une trachéomalacie, un mamelon surnuméraire, des côtes bifides et des malformations du rayon préaxial des pieds peuvent être observés.

Les enfants souffrant d'embryofoetopathie au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement, telles qu'une diminution de la fonction cognitive (surtout au niveau des facultés verbales), un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, des troubles de l'apprentissage et souvent des difficultés de communication de type trouble du spectre.



Figure 21 : Embryo-foetopathie au valproate

3.1.1.2 Acitrétine / Etrétinate

Nombreuses anomalies congénitales incluant des anomalies du système nerveux central (avec retard neuro-développemental), des nerfs optiques ou de la rétine, craniofaciales (microcéphalie, dysmorphie faciale avec épicanthus, arête nasale basse, narines antéversées, palais haut et fente palatine, micrognathie), et auriculaires (microtie/antotie, oreilles en forme d'anse de tasse, surdité neurosensorielle bilatérale).

Des troubles thymiques et cardiaques (anomalie du canal atrioventriculaire, malformation cardiaque conotruncale, arcs aortiques anormaux) sont aussi observés, ainsi que des anomalies sévères des membres supérieurs.

3.1.1.3 Diéthylstilbestrol

Malformations de l'appareil reproducteur, une diminution de la fertilité et un risque accru pour les jeunes femmes de développer un carcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus. Les anomalies génitales rapportées incluent un utérus hypoplasique en forme de T (figure 22) et d'autres anomalies utéro-tubaires augmentant le risque de fausses couches chez les femmes, ainsi que des kystes de l'épididyme, un micropénis, une cryptorchidie ou une hypoplasie testiculaire chez les hommes (figure 23).

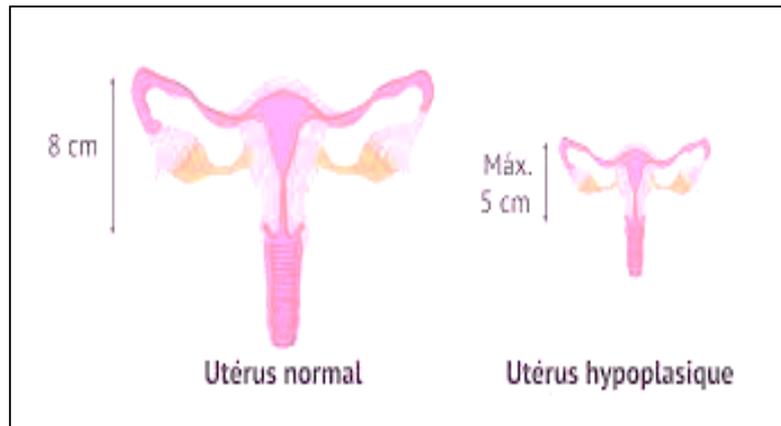


Figure 22 : utérus hypoplasique en forme de T

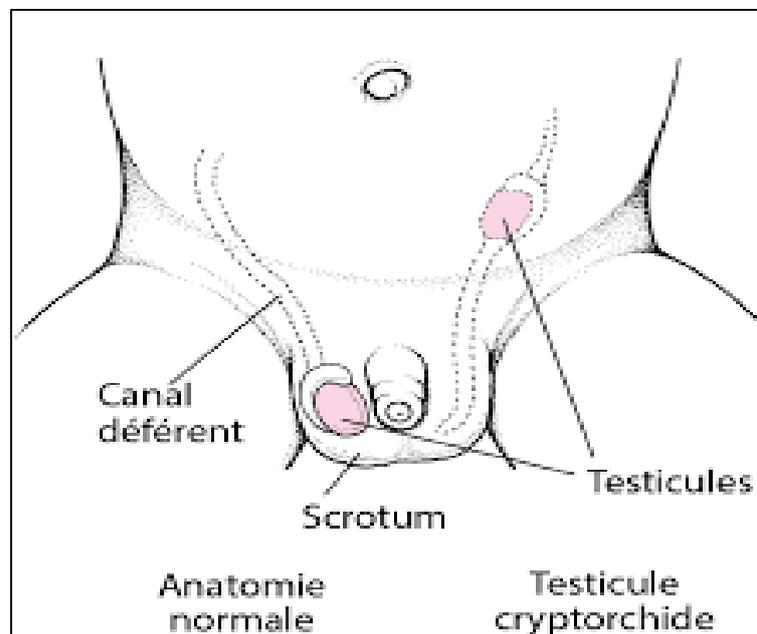


Figure 22 : cryptorchidie

3.1.1.4 Isotrétinoïne

Malformations telles qu'hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies des oreilles, cardiopathies conotruncales et anomalies des membres. Il existe également un risque de fausse-couche et de naissance prématurée. L'exposition in utero à l'isotrétinoïne peut également affecter le comportement de l'enfant à naître.

3.1.1.5 Misoprostol

Anomalies des noyaux des paires crâniennes : syndrome de Moebius (paralysie le plus souvent bilatérale, des 6^{ème} et 7^{ème} nerf crâniens avec parfois atteinte d'autres paires crâniennes), trismus sévère avec rétrognathie. Des anomalies de membres : arthrogrypose, pieds bots, anomalies réductionnelles distales, « anneaux de constriction », syndactylies ou camptodactylies. Quelques cas d'hydrocéphalie associée aux anomalies précédentes.

3.1.1.6 Mycophénolate

Anomalies de l'oreille externe allant de l'hypoplasie (microtie) à l'absence complète d'oreille externe (anotie) presque toujours associée à une hypoplasie ou une atrésie du conduit auditif (atrésie auditive) pouvant à l'extrême entraîner une surdité (figure 23). Une fente labio-palatine avec micrognathisme est souvent observée. Une fente craniofaciale aberrante a été observée dans un cas. Des anomalies oculaires telles qu'une microphthalmie et un colobome irien ou choriorétinien sont aussi fréquents et peuvent entraîner des troubles de la vue voire un handicap visuel sévère. Des anomalies des extrémités des membres (hypoplasie unguéale des orteils) et des malformations cardiaques, rénales et/ou cérébrales peuvent aussi exister. Une atrésie de l'oesophage, une hernie diaphragmatique congénitale et des anomalies vertébrales ont été décrites dans quelques cas. Il peut exister un déficit intellectuel léger.

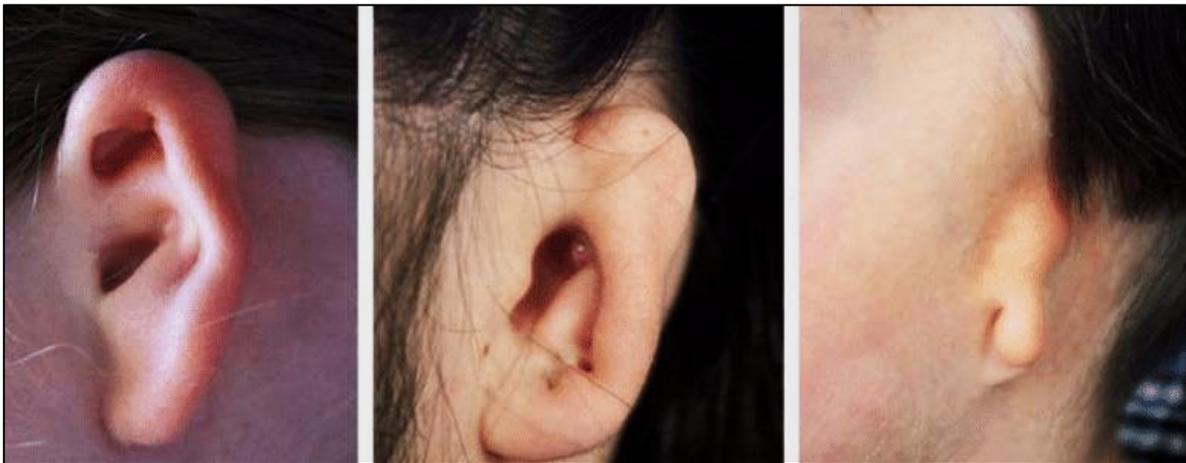


Figure 23 : microtie

3.1.1.7 Thalidomide

Malformations réductionnelles des membres représentées principalement par des phocomélies, c'est-à-dire par l'absence de segments intermédiaires des membres (humérus et/ou avant-bras, fémur et/ou jambe), avec présence de la portion distale (doigts/mains ou orteils/pieds), normale ou non. Les malformations des membres peuvent aussi être préaxiales, incluant diverses anomalies des pouces telles qu'absence, triphalagisme ou duplication. D'autres malformations structurales ont été observées chez des enfants exposés au cours des deux premiers mois de grossesse : hémangiome facial, atrésie oesophagienne ou duodénale, tétralogie de Fallot, agénésie rénale et anomalies de l'oreille externe (anotie ou microtie). Dans environ 20% des grossesses exposées pendant la période d'organogenèse les enfants naissent avec des malformations. Le suivi à long terme des enfants exposés in utero montre une augmentation du risque de syndrome de Möebius (diplégie faciale) et de certaines formes d'autisme.

3.1.1.8 Danazol

Malformations chez le fœtus féminin à type de virilisation associant une clitomégalie, fusion des lèvres et formation de sinus urogénital.

3.1.1.9 Carbimazole et Méthimazole

Malformations associant une atrésie des choanes, une atrésie œsophagienne (figure 24), un omphalocèle, des anomalies du canal omphalo-mésentérique, une cardiopathie congénitale (telle qu'une communication interventriculaire), des malformations rénales et une aplasie cutanée (voir ces termes). D'autres signes peuvent être observés, dont une dysmorphie faciale (fentes palpébrales étroites obliques en haut et en dehors, arête nasale large avec un petit nez, front large) et une athélie/hypothélie.

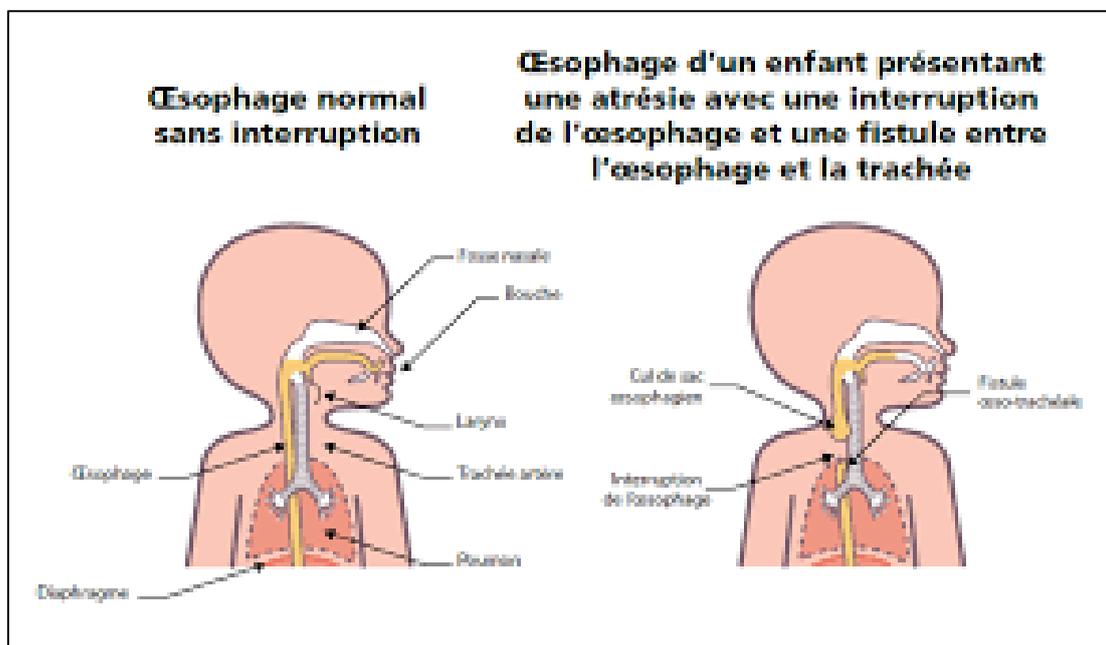


Figure 24 : atrésie œsophagienne

3.1.1.10 Méthotrexate et autres antimétabolites

Malformations associant une petite taille, des anomalies crâniennes (retard d'ossification de la voûte du crâne, craniosynostose et crâne en trèfle), dysmorphie faciale (hypertélorisme, racine du nez large, yeux proéminents, micrognathie, oreilles malformées), fente palatine, hydrocéphalie, anomalie des membres (brièveté, défauts d'ossification, pied bot, hypodactylie, syndactylie, orteils et ongles hypoplasiques) et anomalie du tube neural. Quelques cas de malformations cardiaques ont été décrits : tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire et communications inter-ventriculaires. Les anomalies cérébrales sont occasionnelles : agénésie du corps calleux, hypoplasie du cervelet et parfois holosprosencephalie. Le développement psychomoteur est généralement normal mais quelques cas de déficit intellectuel allant de léger à sévère ont été décrits.

3.1.1.11 Anti-vitamine K

Malformations associant une hypoplasie nasale et des anomalies squelettiques, incluant des membres et des doigts courts (brachydactylie), ainsi que des épiphyses ponctuées. Une exposition tardive au cours de la grossesse induit une foetopathie à la warfarine, avec des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, déficit intellectuel, spasticité, hypotonie) ou oculaires (microphthalmie, cataracte, atrophie optique), une perte foetale et un foetus mort-né. Les signes additionnels rapportés après une exposition à la warfarine in utero incluent une dysmorphie faciale (fente labiale et/ou palatine, oreilles malformées), une atrésie ou une sténose choanale, une coarctation de l'aorte, un situs inversus totalis, des poumons bilobés et une dysplasie de la ligne médiane ventrale.

3.1.1.12 Carbamazépine

Malformations associant une dysmorphie faciale rappelant celle de l'embryofoetopathie au valproate, comprenant un épicanthus, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, un nez court, une micrognathie et une hypoplasie malaire, ainsi qu'une dysplasie unguéale et des anomalies majeures dont une fente labiale/palatine, des anomalies du tube neural et des anomalies cardiaques. L'exposition in utero à la carbamazépine combinée au valproate est associée à un retard significatif du développement (affectant surtout l'intelligence verbale) et à un taux élevé d'anomalies congénitales

3.2 Fœtotoxicité

Au début de son développement, le fœtus reste susceptible à certaines substances tératogènes puisque des organes tels que le cerveau, continuent leur maturation très tardivement au cours de la grossesse. La thalidomide est un bon exemple puisque son effet tératogène le plus connu est l'altération de la formation des membres qui arrive pendant la période embryonnaire uniquement. Cependant la thalidomide possède aussi un effet sur le stade fœtal puisqu'elle exerce en plus un effet délétère sur la maturation cérébrale pouvant entraîner des retards mentaux dans le cas d'une exposition durant la vie fœtale. Parmi les organes ayant une sensibilité tardive, on retrouve aussi les yeux, les dents, les oreilles et les organes génitaux qui peuvent subir des effets tératogènes tardifs dont les conséquences seront moindres qu'en période d'embryogénèse mais pourront entraîner des dysfonctionnements plus ou moins partiels de l'organe. D'autres mécanismes sont spécifiques d'une exposition durant la vie fœtale puisqu'ils interviennent sur des structures qui doivent être formées.

3.2.1 Effets fœtotoxiques des principales classes thérapeutiques

3.2.1.1 AINS

Fermeture anténatale du canal artériel pouvant entraîner une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire pouvant aboutir à un décès néonatal. Insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, transitoire ou définitive avec risque de mort fœtale in utero ou de décès néonatal. La diminution de la fonction rénale peut induire un oligohydramnios ou dans sa forme la plus sévère un anamnios complet.

3.2.1.2 IEC et sartans

Atteinte de la fonction rénale avec diminution du liquide amniotique (oligoamnios voire anamnios) pouvant être associée à un retard d'ossification de la voûte du crâne, et entraîner une mort fœtale in utero. À la naissance, le nouveau-né peut développer une insuffisance rénale irréversible, une hypotension, une hyperkaliémie.

3.2.1.3 Cyclines

Dyschromie dentaire des futures dents de lait.



Figure 25 : Dyschromie dentaire

4. Méthodes de surveillance et de gestion des risques des médicaments pour la future mère, l'embryon, le fœtus et le nouveau-né.

L'évaluation du risque des médicaments pour la femme enceinte, l'embryon, le fœtus, le nouveau-né et l'enfant peut correspondre à deux situations :

- il peut s'agir d'une évaluation individuelle du risque, mettant en présence une femme enceinte et son médecin, ce dernier devant évaluer le risque d'une prise médicamenteuse qui a déjà eu lieu, ou le risque du médicament qu'il souhaite prescrire. Cette situation pose le difficile problème pour le praticien, de l'accès à une information de qualité et de l'extrapolation des données populationnelles à une situation individuelle ;

- il peut aussi s'agir de l'évaluation et de la gestion du risque des médicaments à l'échelon d'une population, qui pose éventuellement une question de santé publique et dans ce cas la problématique est bien différente.

Chapitre : 5

Systeme nerveux et toxique

Chapitre 5 : Système nerveux et toxiques

1. Introduction

La vulnérabilité du système nerveux aux effets des substances chimiques a été examinée depuis de nombreuses années sous les angles épidémiologique, toxicologique et clinique. Le risque d'atteintes neurotoxiques constitue aujourd'hui un enjeu scientifique majeur en termes de santé publique. On se heurte à des incertitudes considérables quant à l'étendue des risques neurotoxiques directs et indirects imputables à certains agents présents dans l'environnement.

Pour de nombreuses substances, on ne sait pas vraiment s'il existe des seuils de nocivité. Le potentiel neurotoxique de l'ensemble des substances chimiques auxquelles les populations sont exposées est loin d'avoir été entièrement exploré. Des substances largement répandues, et que l'on a longtemps considérées comme étant d'une totale innocuité, ont révélé leur propension à la nocivité. Ce constat est exacerbé par l'augmentation de l'espérance de vie et par le vieillissement de la population, plus vulnérable aux affections neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

Dans la plupart des cas, les symptômes d'intoxication neurologique sont subtils et la détérioration des fonctions nerveuses est progressive. De plus, des dysfonctions mentales et émotionnelles peuvent se développer graduellement et passer inaperçues pendant des années. Les effets neurotoxiques sont cumulatifs, car les cellules du cerveau ne peuvent se régénérer. Il n'y a pas de cellules cérébrales de la douleur pour avertir des risques imminents dont les causes sont très souvent inconnues. Qui plus est, le déclin mental et émotionnel causé par la neurotoxicité est fréquemment attribué au processus normal de vieillissement. Bien que certaines substances neurotoxiques aient une affinité particulière pour certains secteurs du système nerveux, les effets de la majorité d'entre elles sont diffus, s'attaquant aux processus cellulaires impliqués dans le transport membranaire, aux réactions chimiques intracellulaires et à la libération de substances sécrétaires.

2. Rappel anatomophysiologique sur le système nerveux

Le système nerveux est un réseau complexe de nerfs et de cellules nerveuses (neurones) qui font circuler des signaux et des messages provenant du cerveau et de la moelle épinière vers différentes parties du corps, et vice versa. Il est constitué du système nerveux central et du système nerveux périphérique

Les systèmes nerveux somatique et autonome (ou végétatif) constituent les deux composantes du système nerveux périphérique qui transmet les informations entre les organes et le système nerveux central. Le système nerveux autonome (ou végétatif) est responsable des fonctions automatiques de l'organisme (digestion, rythme cardiaque, transpiration...). Il comprend deux

systèmes : le système nerveux sympathique et parasympathique (figure 26). Ces deux systèmes contrôlent l'activité des organes internes par des actions opposées. Leurs fibres communiquent avec les cellules des muscles lisses (présents dans la paroi de nombreux organes), du muscle cardiaque, des glandes et des cellules du système immunitaire.

Le système sympathique répond au stress en préparant à l'action alors que le système parasympathique amène un ralentissement général des fonctions de l'organisme. L'activité de ce dernier est favorisée par la relaxation.

Le système nerveux partage avec le système endocrinien (par la sécrétion hormonale) la tâche de régler et de maintenir l'homéostasie. C'est à l'aide de ces systèmes que l'organisme peut s'adapter à des environnements divers, tout en maintenant le milieu interne constant. Toutefois, quand les stress toxiques perdurent, les altérations de ces systèmes peuvent entraîner des dysfonctions.

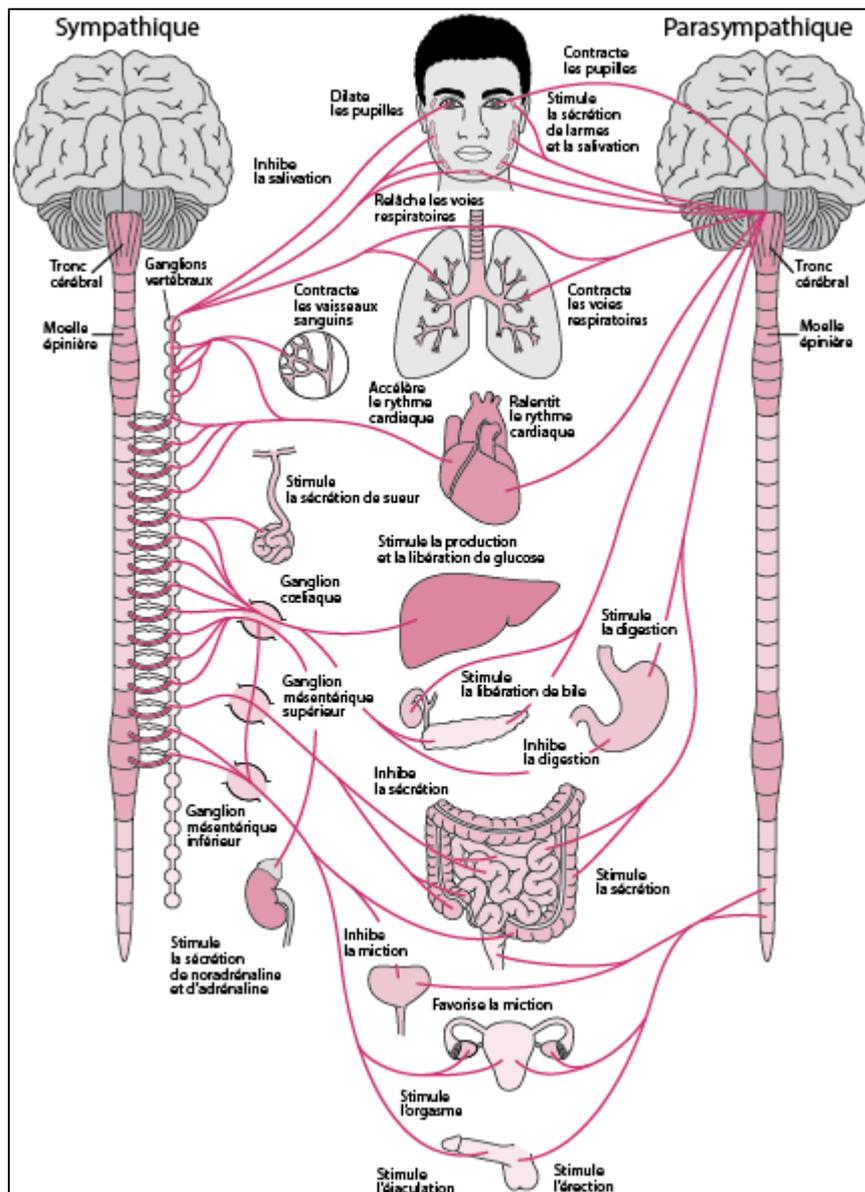


Figure 26 : système nerveux sympathique et parasympathique

Les cellules nerveuses (figure 27) sont les unités fonctionnelles du système nerveux qui en compterait environ 10 milliards. Celles-ci sont appelées neurones ou cellules gliales. Alors que les neurones peuvent se diviser et sont essentiellement porteurs de messages, les cellules gliales ne peuvent se diviser et constituent le tissu de soutien physique des neurones auxquelles elles fournissent, notamment, des éléments nutritifs.

Au nombre des fonctions normales du neurone figurent la synthèse des protéines, le transport à l'intérieur des axones, la transmission synaptique et la formation et l'entretien de la myéline, une substance qui forme un manchon autour de certaines fibres nerveuses.

Le neurotransmetteur, substance libérée des terminaisons des axones par l'intervention du potentiel d'action, est une des façons par lesquelles les cellules communiquent entre elles. Un déséquilibre au niveau des neurotransmetteurs peut jouer un rôle important dans l'apparition de certaines maladies, comme la dépression et la maladie de Parkinson.

En effet, plusieurs troubles psychiatriques ou neurologiques découlent de modifications chimiques dans la neurotransmission.

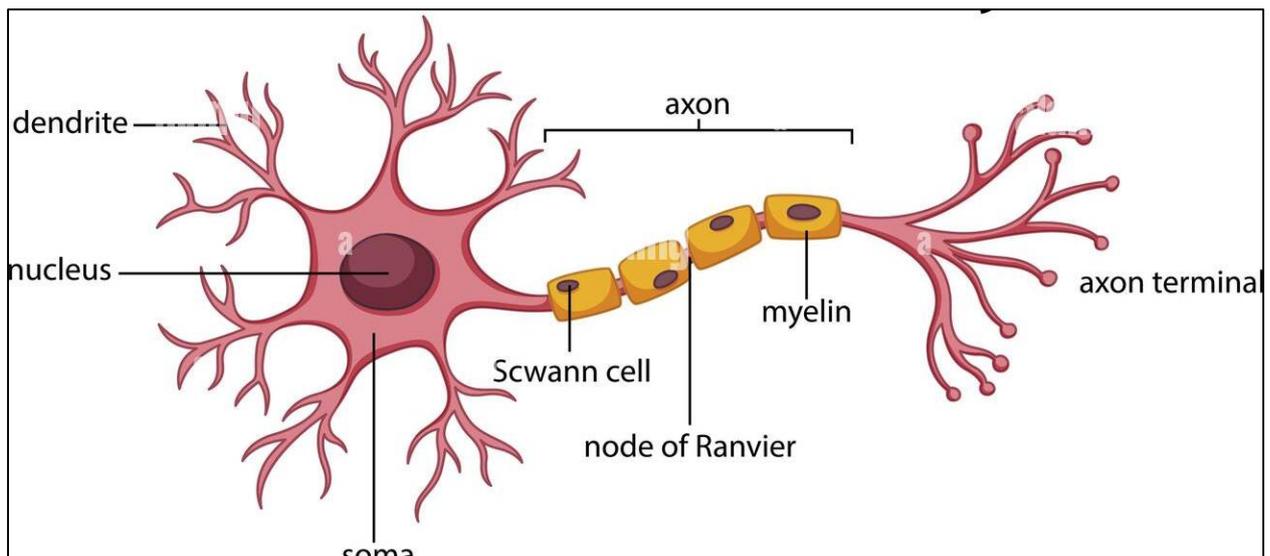


Figure 27 : cellules nerveuses

3. Neurotoxicité

La neurotoxicité peut être définie comme la capacité de provoquer des effets néfastes sur le système nerveux central, les nerfs périphériques ou les organes sensoriels. Elle se manifeste généralement par des symptômes et des effets. Comme pour l'ensemble des substances toxiques, ces effets dépendent des caractéristiques propres des substances (structure chimique et physique, présence d'impuretés), des conditions d'exposition (dose, durée, fréquence et voie d'exposition), des facteurs inhérents à l'individu (bagage génétique, âge, sexe et système immunitaire) et de facteurs environnementaux (température, humidité et lumière).

Une substance chimique est reconnue comme neurotoxique si elle est capable d'induire un état de dysfonction nerveuse temporaire ou persistant ou, encore, une altération de la structure chimique ou physique du système nerveux.

L'exposition aiguë, ou à faible dose, à un neurotoxique peut donner lieu à des symptômes subjectifs tels les céphalées, la nausée, les étourdissements, mais l'effet est souvent réversible. Ceci n'est pas nécessairement le cas des expositions aiguës à forte dose ou des expositions chroniques à faible dose qui sont souvent associées à des altérations irréversibles.

Parmi les substances neurotoxiques les plus connues, on retrouve plusieurs métaux, dont le plomb, le mercure, le manganèse, ainsi que des composés organiques de synthèse comprenant des pesticides et des solvants industriels. Certains produits chimiques neurotoxiques se présentent aussi sous forme gazeuse. Par exemple, le phosgène et le cyanure d'hydrogène, utilisés comme gaz de combat, sont extrêmement toxiques même à faible dose. Quant au dioxyde de carbone, il requiert une exposition prolongée à forte dose.

4. Syndromes neurotoxiques

Les syndromes neurotoxiques peuvent se diviser en syndromes du SNC et du SNP. Par suite de la susceptibilité de certains groupes de neurones à des substances particulières, les syndromes du SNC seront eux-mêmes divisés selon le système neuroanatomique atteint. On aura ici les atteintes cérébelleuses, les atteintes des ganglions de la base et les atteintes de l'encéphale, en général. Certaines intoxications auront tendance à se présenter comme étant des syndromes épileptiques.

4.1 Le syndrome cérébelleux

Il se caractérise par une incoordination des membres qui se traduit par une imprécision des mouvements, une démarche ébrieuse et des troubles de l'équilibre. Les agents susceptibles de le provoquer incluent des métaux (bismuth, manganèse, mercure, thallium, zinc, étain, lithium), des pesticides (organophosphorés), des gaz (monoxyde de carbone, chlorure de méthyle) et tous les solvants.

4.2 Le syndrome encéphalopathique ou syndrome psycho-organique

Il est caractérisé par des changements de personnalité, une perte de mémoire et de la fatigue. La dépression peut aussi y être associée, mais elle constitue une entité controversée. Les agents susceptibles de produire ce syndrome sont les métaux (aluminium, antimoine, bismuth, plomb, manganèse, mercure, étain, lithium), les pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), les gaz (sulfure d'hydrogène, monoxyde de carbone, chlorure de méthyle, oxyde d'éthylène, oxyde nitrique) et tous les solvants.

Une conférence internationale a proposé une classification des syndromes associés à une exposition aux solvants selon la sévérité de l'atteinte

4.3 Le syndrome extrapyramidal

Il se caractérise par une augmentation du tonus musculaire ou par une rigidité, un ralentissement et une diminution de l'amplitude des mouvements et une perte d'équilibre. Contrairement à la maladie de Parkinson, les tremblements sont rares.

Les agents susceptibles de causer ce syndrome incluent des métaux (bismuth, plomb, manganèse, mercure, thallium, bromures, zinc, aluminium, lithium), des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), des gaz (sulfure d'hydrogène, monoxyde de carbone, chlorure de méthyle) et certains solvants (méthanol, toluène, trichloroéthane, disulfure de carbone).

4.4 Le syndrome épileptique

Il est généralement caractérisé par des crises épileptiques d'une durée de trois à cinq minutes avec perte de conscience, des mouvements cloniques des membres, de l'incontinence et de la confusion lors du retour à la conscience. Ce syndrome est associé à l'exposition à des métaux (aluminium, antimoine, thallium, plomb, mercure, étain, lithium), à des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), à des gaz (sulfure d'hydrogène, monoxyde de carbone, chlorure de méthyle) et à certains solvants (méthanol, éthylène glycol, benzène).

4.5 Les neuropathies périphériques

Elles peuvent se traduire par des pertes de sensations, des pertes de force, des troubles du système nerveux avec une diminution de la tension artérielle, un oedème des membres inférieurs et une dysfonction érectile.

Les neuropathies périphériques (figure 28) peuvent découler d'une exposition à des métaux (or, thallium, plomb, mercure, lithium, étain), à un métalloïde, l'arsenic, à des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), à des gaz (oxyde de carbone, disulfure de carbone, oxyde d'éthylène, oxyde nitrique) et à des solvants (n-hexane, méthyl n-butyl cétone).

4.6 Les neuropathies toxiques

Elles provoquent généralement une polynévrite ou, quelquefois, une mononévrite qui s'accompagne de dysesthésies, mais rarement de déficit de la force musculaire.

Les neuropathies toxiques surviennent de façon concomitante avec l'exposition, et les symptômes diminuent généralement après la cessation de l'exposition. Les neuropathies toxiques peuvent être différenciées par un électromyogramme.

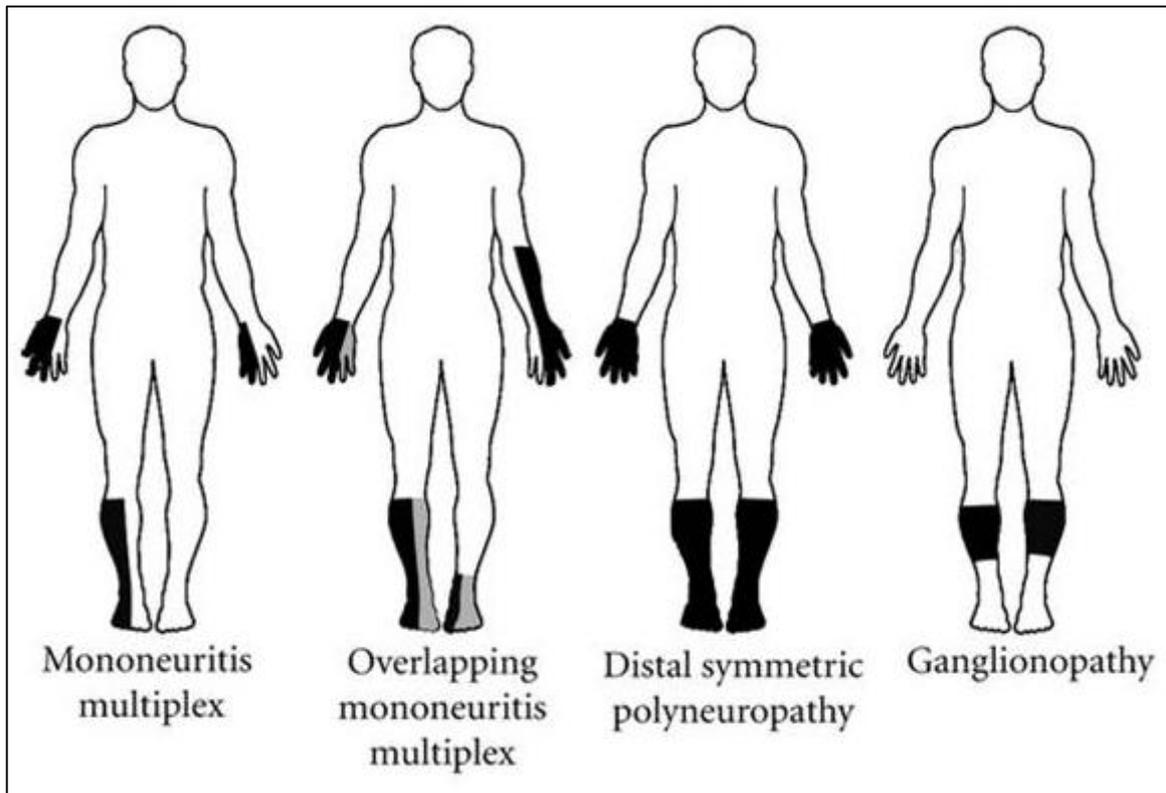


Figure 28 : neuropathies périphériques

4.7 Les neuropathies axonales

Elles sont plus fréquentes, se caractérisent par une diminution du signal électrique, tandis que les neuropathies démyélinisantes, plus rares, se manifestent plutôt par un ralentissement de la progression de l'influx nerveux. Les neuropathies des paires crâniennes sont associées à des intoxications par les métaux (or, thallium, plomb, mercure, bromures, bismuth), à des pesticides (organophosphorés, organochlorés, carbamates), à des gaz (disulfure de carbone, oxyde nitrique) et à des solvants (n-hexane, méthyl n-butyl cétone, méthanol, éthylène glycol, trichloroéthane, benzène, toluène).

4.8 Les paires crâniennes

Elles comprennent les nerfs responsables de l'odorat, de la vision, des mouvements extraoculaires, du toucher facial, de l'expression faciale, de l'ouïe, de la déglutition et du goût, de l'élévation des épaules, des mouvements de la langue (figure 29). On attribue certains troubles neuropsychiatriques à l'exposition à des substances neurotoxiques depuis de nombreuses années. L'exposition aiguë à de fortes doses de métaux lourds, de solvants organiques et de pesticides peut, sous certaines conditions, provoquer le délire. La «démence manganique» a été observée sur des sujets exposés depuis longtemps au manganèse, et le «syndrome du chapelier fou», bien connu, est une intoxication.

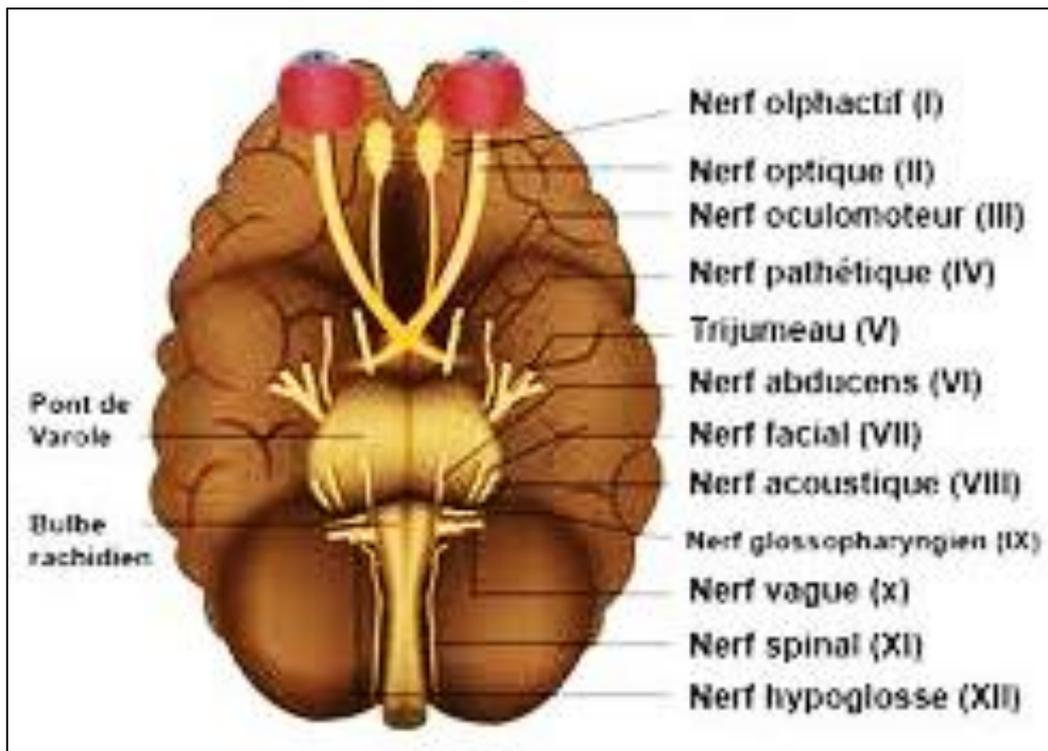


Figure 29 : paires crâniennes

Chapitre : 6

Sang et toxique

Chapitre 6 : Sang et toxiques

1. Introduction

Le sang est un tissu fluide circulant dans les vaisseaux, d'odeur fade et de saveur salée. Bien qu'à l'œil nu le sang fraîchement prélevé paraisse totalement liquide il est en fait composé de cellules qui flottent dans une substance liquide jaune ambrée, le plasma. Le sang n'a pas d'unité morphologique, car il est constitué de nombreux éléments. Il n'a pas d'individualité physiologique, car il a de multiples fonctions.

Les cellules différenciées baignent dans le liquide interstitiel, (ou intercellulaire), qui accomplit pour elles ces fonctions vitales. Lorsque le liquide interstitiel circule dans les vaisseaux lymphatiques, on l'appelle lymphe. Par liquide extracellulaire on entend tous les liquides qui se trouvent à l'extérieur des cellules, notamment le liquide interstitiel, le plasma sanguin (la partie liquide du sang), la lymphe et l'humeur aqueuse de l'œil.

Le sang, le cœur et les vaisseaux sanguins forment le système cardiovasculaire. La lymphe, les vaisseaux lymphatiques qui la transportent, ainsi que les structures et les organes qui contiennent le tissu lymphoïde (lymphatique) formé de grosses masses de globules blancs appelés lymphocytes constituent le système lymphatique.

2. Fonctions du sang

2.1 Transport.

Le sang transporte l'oxygène des poumons vers les cellules de l'organisme et le gaz carbonique des cellules vers les poumons. Il apporte également aux cellules les nutriments en provenance du tube digestif et les hormones sécrétées par les glandes endocrines. Finalement, il débarrasse les cellules de des déchets qu'elles produisent.

2.2 Régulation

Le sang régularise le pH au moyen de systèmes tampons ; il règle aussi la température corporelle grâce aux propriétés d'absorption de chaleur et de refroidissement de son contenu aqueux. De plus, le surplus de chaleur corporelle est transporté par le sang jusqu'à la peau d'où il est éliminé dans l'environnement. La pression osmotique du sang influence aussi la teneur en eau des cellules, surtout par l'intermédiaire des ions et des protéines dissous dans le sang.

2.3 Protection

Le sang protège l'organisme contre les pertes sanguines grâce au mécanisme de la coagulation. Il contient, en outre, des globules blancs phagocytaires et des protéines plasmatiques spécialisées, dont les anticorps, l'interféron et le complément, qui défendent l'organisme contre les toxines et les microbes étrangers

3. Composition du sang

Le sang n'est pas seulement un liquide, mais est constitué de plusieurs composants. Si on laisse du sang frais reposer un certain temps dans une éprouvette, ses différents composants vont commencer à se séparer les uns des autres le sang est composé de cellules sanguine et de plasma (Figure 30).

Les cellules du sang ne se développent pas dans le sang lui-même mais dans la moelle osseuse : chez l'adulte dans les os plats (sternum et crête iliaque), chez les enfants également dans les os longs (ex.: tibia). Environ 180 millions de globules rouges sont produits chaque minute. Une fois adultes, les cellules parviennent dans le sang pour y accomplir leurs tâches (Figure 31).

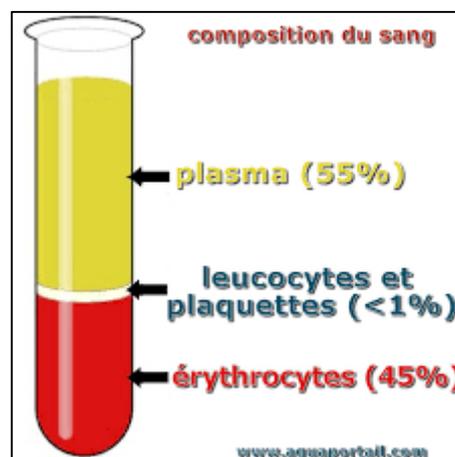


Figure 30 : composition du sang

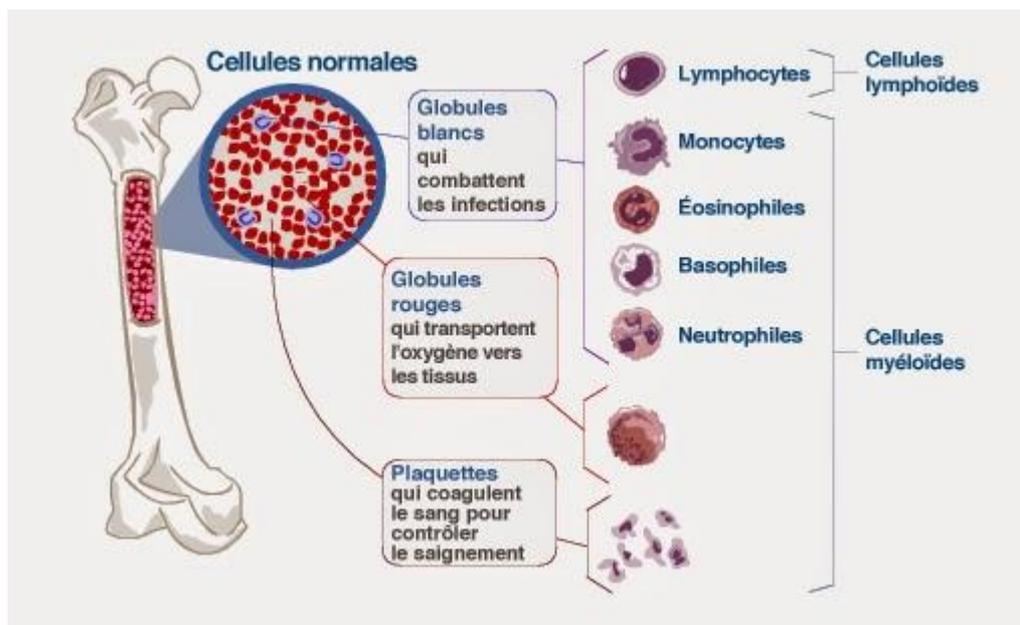


Figure 31 : origine des cellules sanguine

3.1 Cellules sanguines

3.1.1 Globules rouges

Les globules rouges sont appelés érythrocytes. Ce terme spécifique est composé des deux mots grecs «erythros» (rouge) et «cytos» (cellule). Les érythrocytes ont été nommés ainsi parce que ce sont eux qui donnent au sang sa couleur rouge. 1 mm³ de sang contient environ 5 millions d'érythrocytes. Les érythrocytes assurent le transport de l'oxygène dans l'organisme pendant environ 100 à 120 jours. Ensuite, ils quittent le circuit sanguin et sont éliminés par la rate. Les éléments constitutifs sont en grande partie réutilisés.

3.1.1.1 Propriétés et fonctions des érythrocytes

Les érythrocytes ont la forme d'un disque dont la coupe est celle d'une lentille biconcave de 7.5 µm de diamètre et de 2 µm d'épaisseur (Figure 32). Ils sont fortement déformables afin d'être en mesure de passer à travers les vaisseaux sanguins étroits, les capillaires, dont certains ont un diamètre ne mesurant que 1 µm. Les érythrocytes adultes ne possèdent pas de noyau cellulaire pour pouvoir absorber l'oxygène. Elles possèdent certaines propriétés dont :

➤ Mobilité

Les hématies n'ont pas de mobilité propre ; leur déplacement est purement passif en fonction du courant sanguin.

➤ Plasticité et élasticité

Ces propriétés permettent aux hématies de s'étirer et ainsi de passer dans des capillaires de calibre très étroit et de reprendre, après une déformation temporaire, leur aspect normal.

➤ L'agrégation

Les hématies ne demeurent pas isolées mais ont tendance de s'accoler par leurs faces, formant ainsi des rouleaux. Ce phénomène est réversible. De cette propriété découle l'examen de la vitesse de sédimentation (VS)

➤ L'agglutination

Dans certaines conditions, les hématies peuvent s'accoler les unes aux autres mais de façon irréversible. Cette agglutination est due à la formation de complexes antigènes –anticorps– .

Les érythrocytes contiennent une solution concentrée d'hémoglobine, à laquelle ils doivent leur couleur rouge. Des intoxications ou des maladies, telles que le diabète ou un tabagisme accru, peuvent priver les érythrocytes de leur élasticité. Lorsque les érythrocytes ne peuvent plus passer à travers les capillaires, l'irrigation sanguine n'est plus suffisante. Les capillaires peuvent alors se boucher et provoquer une nécrose des tissus.

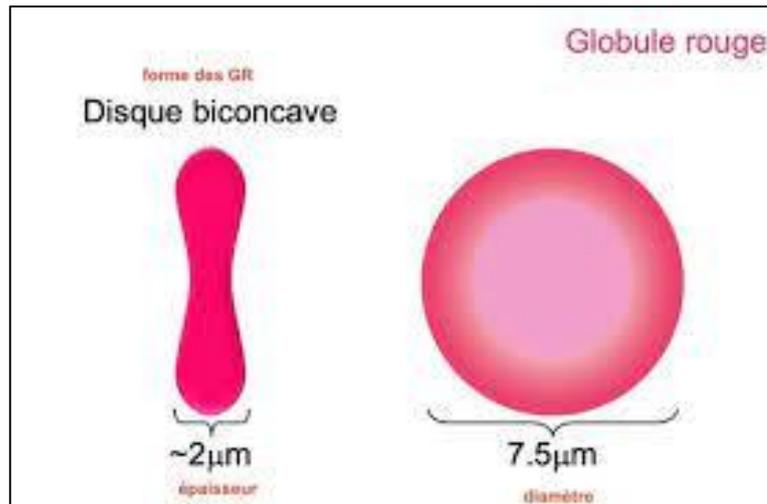


Figure 32 : globule rouge

3.1.1.2 Hémoglobine

L'hémoglobine est un pigment et constitue le composant principal des érythrocytes. L'hémoglobine est formée de globine, protéine associée à quatre groupements hème (figure 33). Chaque hème associe un noyau porphyrinique à un atome de fer ferreux. Ainsi, l'hémoglobine possède la faculté de fixer l'oxygène dans les poumons, de le transporter dans les cellules, de ramener le gaz carbonique des cellules aux poumons d'où il est expulsé lors de l'expiration. Le monoxyde de carbone (CO), produit par exemple lors d'une combustion incomplète et inhalé, entre autres, avec la fumée de la cigarette, est lui aussi capable de se fixer aux molécules d'hème. Il peut même remplacer l'oxygène indispensable à la vie. Lorsque c'est le cas, les cellules ne sont plus suffisamment approvisionnées en oxygène. Dans les cas les plus graves, ce phénomène peut mener à la mort par asphyxie «interne».

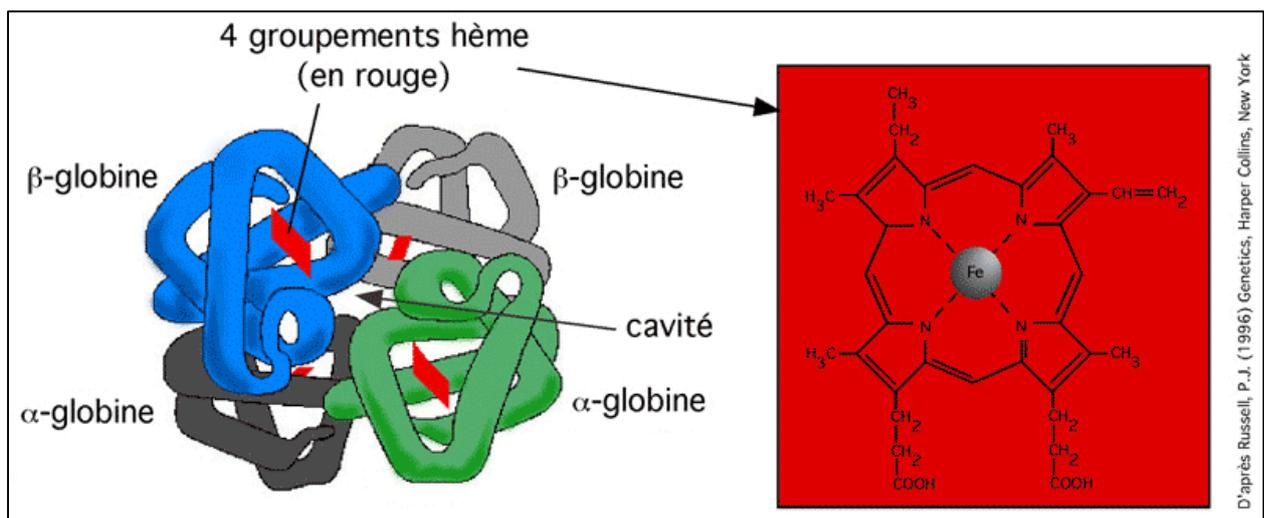


Figure 33 : Structure de l'hémoglobine

3.1.2 Les globules blancs ou leucocytes

Les globules blancs (figure 34) sont de l'ordre de 4 à 10 000/mm³.

3.1.2.1 Les granulocytes polynucléaires

Les granulocytes polynucléaires (polynucléaires) sont produits dans la moelle osseuse et appartiennent au tissu myéloïde. Ils possèdent un noyau plurilobé et ont pour fonction la phagocytose. La phagocytose est l'absorption et la digestion de particules solides par une cellule.

Il en existe 3 types :

- **Neutrophiles** : leur fonction essentielle est la phagocytose de corps étrangers surtout des bactéries ;
- **Eosinophiles** : leur fonction s'exerce essentiellement au cours des réactions allergiques ;
- **Basophiles** : leur absence n'a aucune conséquence et leur fonction n'est pas totalement définie.

3.1.2.2 Les monocytes

Les monocytes sont produits dans la moelle osseuse et appartiennent au tissu myéloïde. Ils possèdent un noyau ovoïde ou en fer à cheval et ont pour fonction la phagocytose. Ils sont véhiculés par le sang jusque dans les tissus pour s'y transformer et se fixer, ils prennent alors le nom de macrophages. Ils phagocytent des fragments de très grande taille.

3.1.2.3 Les lymphocytes

Les lymphocytes appartiennent au tissu lymphoïde et sont répartis dans les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus. Les cellules souches se trouvent dans la moelle osseuse. Une partie fournit des lymphocytes qui vont aller directement dans les organes lymphoïdes, ce sont les lymphocytes B. Une autre partie va transiter par le thymus pour se rendre ensuite en périphérie, ce sont les lymphocytes T.

- Les lymphocytes T et B interviennent dans la réponse immunitaire Mais, de façon différente
- les lymphocytes B sécrètent des anticorps qui attaquent et détruisent les éléments étrangers, on parle alors de réponse de type humorale.
- les lymphocytes T, eux, les détruisent directement, on parle de réponse de type cellulaire.

3.1.3 Les plaquettes

Ils appartiennent au tissu myéloïde. Ils proviennent de la fragmentation du cytoplasme de grosses cellules de la moelle osseuse. Ils circulent une dizaine de jours dans le sang avant d'être détruites dans le foie et la rate notamment. Ils sont au nombre de 150 à 400 000/ml de sang et jouent un rôle fondamental dans l'hémostase.

La thrombopoïèse correspond à la formation des plaquettes sanguines et est régulée par une hormone la thrombopoïétine.

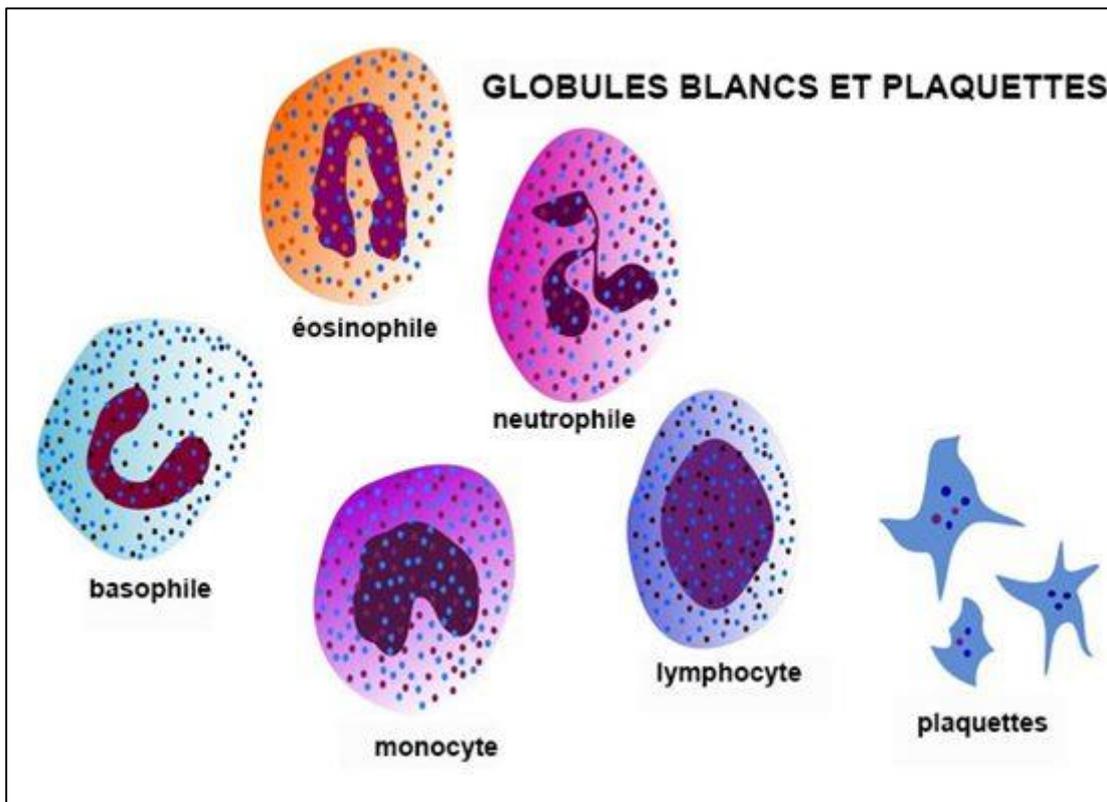


Figure 34: Globules blancs et plaquettes

4. Plasma sanguin

Au fond du récipient, les cellules du sang forment une masse rouge et opaque. Au-dessus se décante un liquide jaunâtre et légèrement trouble, le plasma. Entre les deux se trouve une fine couche constituée de globules blancs et de plaquettes sanguines.

5. Hématotoxicité

Toxicité vis à vis du sang et des éléments figurés qu'il contient (globules rouges et blancs, plaquettes). Cela se traduit par l'atteinte d'une ou plusieurs des lignées cellulaires : globules rouges (anémie), granulocytes (granulopénie voire agranulocytose), lymphocytes (lymphopénie), plaquettes (thrombopénie) ou de toutes les lignes (aplasie médullaire).

Selon les tables de toxicité de l'OMS, le grade I montre un trouble léger, le grade 2 un trouble plus important mais ne perturbant pas la vie quotidienne, le grade 3 requiert un traitement, le grade 4 est sévère, nécessitant un traitement énergique et une hospitalisation.

5.1 Degré de contamination aux produits chimiques toxiques

Suite aux prélèvements sanguins effectués sur 14 ministres européens de l'environnement et de la santé, World Wildlife Fund (WWF), le degré de contamination aux produits chimiques toxiques

de certains ministres est évalué à un total de 55 produits chimiques toxiques ont été retrouvés dans le sang des ministres testés. Les 55 produits chimiques toxiques retrouvés dans le sang des ministres représentent 53% des 103 produits recherchés, provenant de 7 groupes différents.

La moyenne de produits chimiques présents dans le sang de chaque ministre testé se chiffre à 37, le nombre le plus élevé de produits détectés chez une seule personne étant de 43 et le plus bas de 33. 25 des mêmes produits ont été retrouvés dans le sang de tous les ministres : 1 retardateur de flamme, 2 types de pesticides et 22 PolyChloroBiphényle (PCB). Bien que 86% des 2 500 produits chimiques utilisés en grande quantité ne bénéficient pas d'informations relatives à la sécurité qui permettent d'établir une évaluation de base sur ce sujet, la recherche relie de plus en plus ces produits aux cancers, allergies, problèmes de reproduction et anomalies du développement chez les enfants.

5.2 Myélotoxicité

La toxicité hématologique est la plus fréquente des toxicités aiguës des agents cancéreux. Elle atteint les 3 lignes des cellules médullaires. Les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes Pour la chimiothérapie le délai d'apparition est fonction du cytotoxique et la dose injectée

5.2.1 Risques encourus

5.2.1.1 Anémie

L'anémie correspond à la diminution des érythrocytes. Les globules rouges permettent le transport de l'oxygène aux différents organes du corps, l'anémie entraîne une asthénie ou « fatigue » qui se traduit par la pâleur, l'hypotension, la tachycardie, essoufflement, sueur à l'effort et étourdissement. Elle peut aussi passer inaperçue.

5.2.1.2 Leucopénie

La leucopénie se traduit par la diminution des globules blancs. Les PN (polynucléaires neutrophiles) sont plus particulièrement destinés à lutter contre les infections. Leur diminution est appelée neutropénie.

5.3 Effets toxiques sur l'hémopoïèse (Inhibition de l'hémopoïèse)

Peut toucher une ou plusieurs lignées causé essentiellement par:

- cytostatiques (médicaments anticancéreux)
- antagonistes acide folique : méthotrexate, pyriméthamine, chlorguanide
- inhibiteurs absorption digestive acide folique : éthanol, barbituriques, diphénylhydantoïne
- inhibiteurs absorption vit B12 : néomycine, acide para-aminosalicylique
- inactivateur vitamine B12 : protoxyde d'azote
- chloramphénicol
- sulfamides

- amidopyrine
- phénylbutazone
- thiouracil
- clozapine
- chlorpromazine...
- éthers monométhylque et monoéthylque de l'éthylène glycol et leurs acétates
- benzène

5.4 Mécanisme des effets hématotoxiques

- ✓ Inhibition de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques
- ✓ Liaison des alcoxyacétaldéhydes avec ADN (ponts intercaténares...)
- ✓ Induction apoptose

5.4.1 Toxicité hématologique du plomb

Le plomb est connu depuis longtemps pour ses effets sur le système hématologique : l'anémie induite est de type microcytaire et hypochrome. Elle résulte de l'inhibition de la synthèse de l'hème et de la diminution de la durée de vie des globules rouges. L'inhibition de l'activité de l'ALAD (enzyme intervenant dans la synthèse de l'hème) a pu être corrélée de manière inversement proportionnelle à des plombémies comprises entre 30 et 340 $\mu\text{g.L}^{-1}$ aussi bien chez l'adulte, chez l'enfant, ou encore chez les mères à l'accouchement et les nouveau-nés.

La diminution de la biosynthèse de l'hème entraîne l'augmentation de produits intermédiaires « précurseurs » tels que l'acide δ -aminolévulinique (ALA), les protoporphyrines érythrocytaires, généralement mesurées sous forme de protoporphyrine-zinc ou sous forme protoporphyrine IX libre (FEP). Plusieurs types de corrélations ont pu être établis entre ces différents paramètres : relation exponentielle entre plombémie et ALA sanguin, corrélation entre plombémie $>$ à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et log ALA ou log PPZ urinaires chez l'adulte, corrélation linéaire entre une plombémie comprise entre 250 et 750 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et le log ALA urinaire chez des enfants âgés de 1 à 5 ans. L'élévation des protoporphyrines urinaires est détectable lorsque la plombémie atteint 300 à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'homme, 200 à 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez la femme et environ 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'enfant. En résumé l'hématotoxicité du plomb provoque :

- ✓ Inhibition de la synthèse de l'hème
- ✓ inhibition ALAD : $\text{PbB} < 100 \mu\text{g/L}$
- ✓ élévation ALAu : $\text{PbB} > 350 \mu\text{g/L}$
- ✓ élévation ZPP : $\text{PbB} > 200 \mu\text{g/L}$ Inhibition de la synthèse de la globine Inhibition du transport du fer
- ✓ Toxicité membranaire directe

- ✓ Déplétion en GSH érythrocytaire
- ✓ Anémie

5.4.2 Toxicité hématologique du Benzène

Le benzène est absorbé par toutes les voies d'exposition. Il est rapidement distribué, préférentiellement dans les tissus riches en lipides. La métabolisation a principalement lieu dans le foie ainsi que dans la moelle osseuse et le métabolisme oxydatif est nécessaire au développement d'effets toxiques. Une partie du benzène peut être exhalée sous forme non métabolisée, mais la plus grande partie est métabolisée et les métabolites sont excrétés sous forme conjuguée, principalement dans l'urine.

Le principal organe cible du benzène est le système hématopoïétique et il provoque chez l'animal une diminution des taux de globules blancs, de globules rouges et de nombreuses cellules souches. Les effets critiques après administration répétée de benzène se manifestent sur le système hématopoïétique, quelle que soit la voie d'administration. Par inhalation chez la souris, des effets hématologiques sont observés à partir de 10 ppm. Le benzène induit une diminution des différentes cellules sanguines (globules blancs, globules rouges, plaquettes) ainsi qu'une diminution des cellules souches de la moelle osseuse, à différents stades de leur différenciation.

Des effets sur la fonction immunitaire sont notés à partir de 30 ppm (diminution de la capacité de prolifération des lymphocytes en réponse à un mitogène, diminution de la production d'anticorps et retard dans la réponse des macrophages et cellules T à une infection bactérienne). Une dépression de l'activité neurocomportementale accompagnée d'une diminution de l'activité acétylcholinestérase dans le cerveau et le sang ont également été relevées chez les souris exposées à 12,52 ppm de benzène, 2 h/j pendant 30 jours.

5.4.2.1 Troubles hématologiques non malins

Le rôle du benzène dans la survenue d'hémopathies non malignes est prouvé par de nombreuses études individuelles et épidémiologiques. D'après les résultats de ces dernières, le seuil de toxicité semble pouvoir être fixé, pour des groupes, à 10 ppm ; toutefois cette valeur n'exclut pas la possibilité de survenue d'anomalie pour des expositions plus faibles.

La thrombopénie est le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication. Une leucopénie ou parfois une hyperleucocytose, une anémie ou, beaucoup plus rarement, une polyglobulie peuvent également être notées. La difficulté d'interprétation des anomalies modérées (liée à la variabilité intra-individuelle, interindividuelle et raciale des paramètres de la numération formule sanguine et à la difficulté d'en définir la normalité) justifie néanmoins une certaine prudence. Les anomalies évoluent dans la grande majorité des cas vers la régression à l'arrêt de l'exposition : elles ne seraient que très rarement le prélude à une hémopathie plus sévère.

L'aplasie médullaire benzénique est devenue exceptionnelle en France depuis l'application des mesures de prévention prévues par la réglementation. Le délai d'apparition de la maladie par rapport au début de l'exposition varie de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. D'après certains, une première atteinte sanguine par le benzène favoriserait la survenue d'une aplasie médullaire après réexposition. Cette aplasie, précédée pendant plus ou moins longtemps d'une hypoplasie, peut débiter sur une seule lignée (plaquettaire ou blanche) avant de se généraliser. Le médullogramme est typiquement pauvre ; mais parfois il est initialement normal ou riche : hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire, augmentation des éléments jeunes et immatures. En cas de guérison, l'évolution peut se faire vers une leucémie dans un délai variable (de plusieurs années souvent).

5.4.2.2 Hémopathies malignes et lymphopathies

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère qu'il existe des indices suffisants de cancérogénicité chez l'homme. L'Union européenne a également classé le benzène cancérigène chez l'homme. De très nombreux rapports de cas et plusieurs études épidémiologiques de cohortes attestent le pouvoir leucémogène du benzène pour des expositions extrêmement variables (< 1 ppm à > 100 ppm) ; le benzène n'est pas toujours l'unique polluant des postes de travail concernés.

5.4.3 Hémolyse toxiques

L'hémolyse consiste en la destruction des globules rouges présents dans le sang. L'hémoglobine libérée lors de cette destruction colore le sérum ou le plasma, plus ou moins fortement selon son degré, en rouge orangé. Elle est caractérisée par :

- Destruction des hématies
- Haptoglobine Mécanismes divers
- Mécanismes immuno-allergiques

5.4.4 Toxicité du Monoxyde de carbone

Absorbé par voie respiratoire, le monoxyde de carbone se fixe essentiellement à l'hémoglobine pour former de la carboxyhémoglobine qui se distribue dans l'organisme et perturbe l'apport en oxygène des organes. Le monoxyde de carbone est éliminé par les poumons.

Le monoxyde de carbone traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire. Entre 80 et 90 % du monoxyde de carbone dissous dans le sang diffusent dans les érythrocytes et se fixent sur l'hémoglobine, dont l'affinité pour le monoxyde de carbone est environ 250 fois supérieure à celle pour l'oxygène. Il se fixe aussi réversiblement sur d'autres hémoprotéines : myoglobine (10 à 15 %), cytochrome c-oxydase (d'où une inhibition de la respiration mitochondriale), cytochrome P450, peroxydases et catalases.

Le monoxyde de carbone modifie la dissociation oxygène-hémoglobine de telle manière qu'il diminue la libération d'oxygène dans les tissus. Les organes et tissus à forte consommation en oxygène sont donc les plus sensibles à cette hypoxie : cœur, cerveau, les muscles squelettiques ainsi que le fœtus. La formation endogène de monoxyde de carbone dans l'organisme conduit à des taux de carboxyhémoglobine (HbCO) de l'ordre de 0,4 à 0,8 % chez les nonfumeurs. Chez les fumeurs, le taux est de 3 à 8 %, en fonction de l'importance du tabagisme.

L'exposition répétée au monoxyde de carbone conduit à une augmentation du nombre d'hématies et une hyperviscosité sanguine qui induisent une cardiomégalie. Le monoxyde de carbone favorise l'athérosclérose d'animaux nourris avec un régime riche en graisses. Le monoxyde de carbone n'a pas d'effets toxiques cumulatifs. Des phénomènes cardiovasculaires compensatoires se développent suite à des expositions répétées plus ou moins longues : effets hémodynamiques (dès 7,5 % HbCO), effets hématologiques (dès 9 % HbCO), hypertrophies cardiaques (12-58 % HbCO) et arythmies (2.6-12 % HbCO).

5.4.5 Effets toxiques sur les plaquettes

- ✓ Thrombopénies
- ✓ Hypersplénisme
- ✓ HTP compliquant une fibrose hépatique (Chlorure de vinyle, Arsenic...)
- ✓ Thrombopénie périphérique
- ✓ Mécanisme immunoallergique (ex : quinine, quinidine, héparine, sels d'or...)
- ✓ Consommation
- ✓ Dépression médullaire
- ✓ Rarement thrombopénie isolée
- ✓ Effet antiagrégant (ex : aspirine, dipyridamole, ticlopidine)

Chapitre : 7

**Effets perturbateurs
endocriniens**

Chapitre 7 : Effets perturbateurs endocriniens

1. Introduction

Dans notre vie quotidienne, nous sommes exposés par le biais de nombreux produits de consommation et d'équipement à une grande variété de substances chimiques. Même à faibles doses, certaines de ces substances peuvent agir sur le système hormonal de notre corps. Il s'agit des perturbateurs endocriniens. Bien qu'il existe encore un niveau de preuves modéré indiquant que des expositions à faible dose à des perturbateurs endocriniens causent des effets négatifs sur l'homme, le grand nombre de recherches menées expérimentalement sur des animaux et les observations sur la faune sauvage suggèrent que les perturbateurs endocriniens peuvent causer :

- une baisse de la fécondité masculine et une baisse du nombre des naissances masculines
- des anomalies dans les organes reproducteurs mâles,
- des problèmes de santé reproductive des femmes, y compris des problèmes de fertilité, une puberté précoce,
- une augmentation des cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate,
- une augmentation des maladies immunitaires et auto-immunes,
- certaines maladies neurodégénératives,
- des effets sur l'obésité et le diabète.

2. Système endocrinien

Le système endocrinien, est l'un des 2 systèmes de régulation de l'organisme. Il désigne un réseau dense complexe de communications entre différents tissus grâce à des glandes endocrines réparties au travers de l'organisme. Le système endocrinien regroupe les organes qui sécrètent des hormones : thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse... (Figure 35). Il constitue le principal lien de communication et de contrôle entre le système nerveux et les fonctions corporelles telles que la reproduction, l'immunité, le métabolisme et le comportement. Le système endocrinien est basé sur des messagers chimiques, les hormones, qui sont sécrétées dans le sang (ou d'autres liquides extracellulaires) et peuvent atteindre toutes les parties du corps.

3. Hormone

Une hormone est une substance d'origine chimique qui est sécrétée dans le sang. Elle va agir à distance, sur des récepteurs spécifiques de cellules hôtes, qui extrait un message, en réponse à une stimulation. Les hormones sont éliminées par voie urinaire.

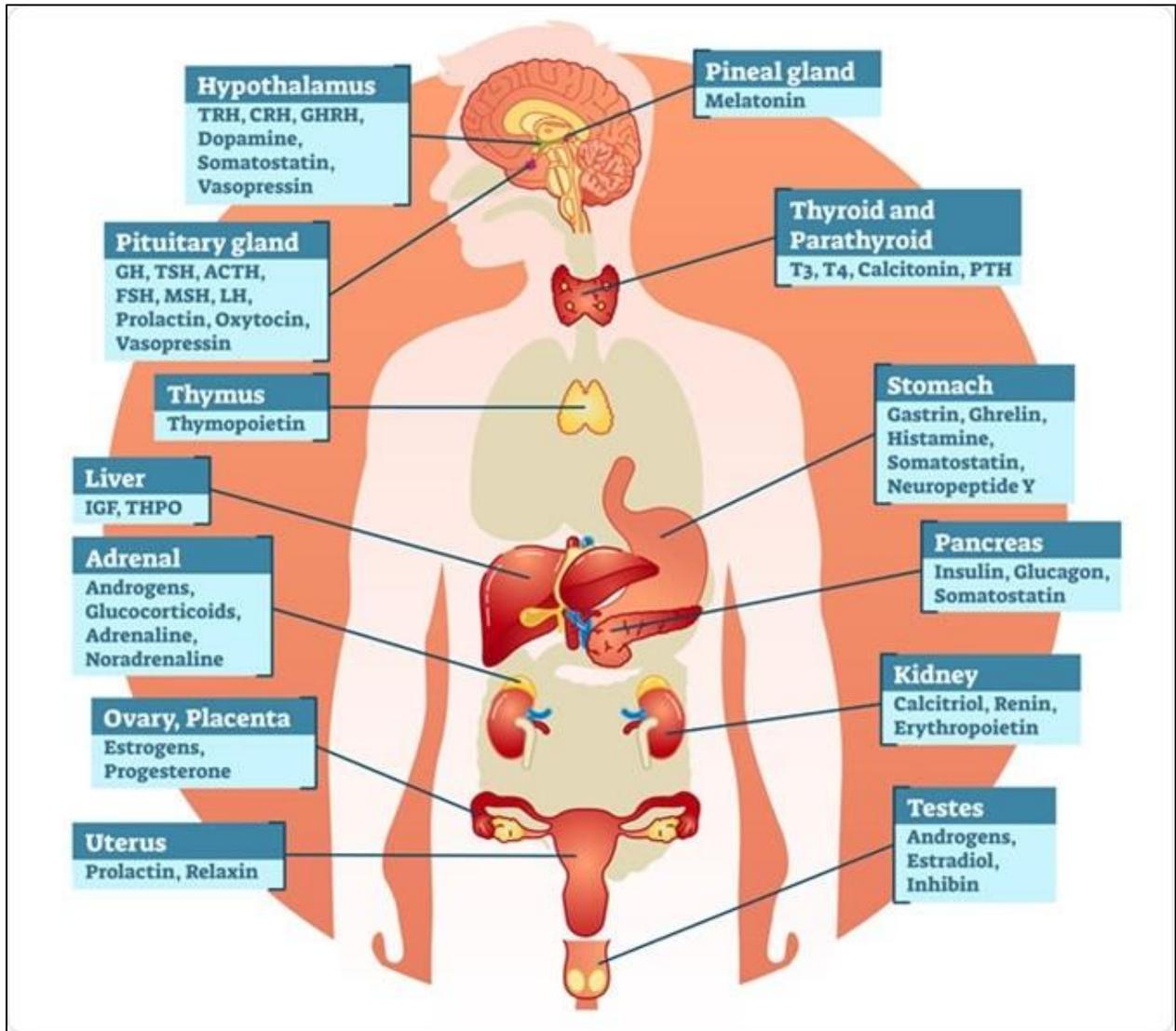


Figure 35 : système endocrinien

4. Rôles des hormones

Les hormones contrôlent des fonctions différentes comme : la croissance, le développement sexuel, la reproduction, la différenciation cellulaire, l'homéostasie, le métabolisme et d'autres encore. Les hormones sont efficaces à faible dose. Elles peuvent accélérer ou ralentir l'activité de la cellule hôte par rapport à l'activité normale. La régulation de la sécrétion hormonale se fait par :

- rétrocontrôle positif : augmentation de la sécrétion
- rétrocontrôle négatif : diminution de la sécrétion.

La régulation peut aussi être influencée par des cycles hormonaux ou systèmes en cascade. En effet la concentration de la première hormone peut influencer la libération de la ou des hormones suivantes, ou au contraire inhiber leurs libérations

5. Perturbateur endocrinien

5.1 Définition

La définition la plus communément admise est celle proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2012 (OMS/UNEP 2012) : « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou souspopulations ». En ce qui concerne les Etats-Unis, l'Agence de Protection Environnementale Américaine (US EPA) a sa propre définition d'un PE. En effet, un PE est « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme »

5.2 Classification des perturbateurs endocriniens

Aucune classification n'est à ce jour admise par tous, mais en fonction de leurs origines et de leurs modes d'actions, on peut définir 3 classes de PEs : naturelle, synthétique et anthropique.

5.2.1 Les substances naturelles

Sont des hormones synthétisées par le corps. Elles comprennent la progestérone, l'œstrogène, la testostérone, l'insuline... Cependant ce type d'hormones n'est pas uniquement présent chez l'Homme. En effet on en retrouve dans les gonades des animaux et dans les végétaux sous forme de phyto-œstrogène comme dans le soja. Ainsi, la question se pose de savoir, si la consommation de soja ou de viande animale ne pourrait pas faire augmenter le taux d'hormones sexuelles chez l'Homme et ainsi jouer le rôle de PEs. Il a été montré que ce type d'hormones ne s'accumule pas dans l'organisme, mais elles pourraient avoir un probable effet chez le nouveau-né notamment. Une étude montre d'ailleurs que l'exposition au Soja pendant les périodes critiques engendre des anomalies au niveau de l'appareil reproducteur.

5.2.2 Les substances de synthèses

Sont la plupart du temps des hormones identiques aux hormones naturelles. Elles comprennent :

- Les hormones utilisées dans les contraceptifs (progestérone et œstrogène) oraux
- Les hormones de traitement de la ménopause
- Les hormones pour pallier au déficit hormonal de certaines maladies (Exemple : le diabète)

Dans tous les cas, elles sont fabriquées et administrées à l'Homme pour accomplir 2 tâches :

- Pallier au manque ou déficit d'hormones du système endocrinien
- Réguler le système endocrinien Il s'agit donc d'une utilisation à des fins médicales dans le cas de pathologies définies ou pour assurer une protection sexuelle.

5.2.3 Les substances anthropiques

Sont des substances chimiques utilisées par les industries cosmétiques, pour leurs propriétés physico chimique. Elles contiennent des molécules comme : les phtalates, les filtres solaires, les parabènes... Ce sont en générale des molécules liposolubles qui vont avoir tendance à être stockées rapidement par l'organisme.

6. Sources des perturbateurs endocriniens

Le nombre de substances considérées comme des perturbateurs du système endocrinien est large et varié, qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique. Les produits chimiques et sous-produits industriels constituent une source importante de perturbateurs endocriniens qui peuvent interférer avec le système endocrinien de l'homme ou de l'animal. Ils représentent, à l'heure actuelle, plus d'un millier de produits de nature chimique variée. Parmi les plus fréquents, on peut citer les produits de combustion comme les dioxines, les furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les produits industriels ou domestiques comme : les phtalates, ou les bisphénols utilisés dans les plastiques, les parabènes, des conservateurs utilisés dans les cosmétiques, les organochlorés (DDT, chlordécone...) utilisés dans les pesticides, l'étain et ses dérivés utilisés dans les solvants. Ainsi, on trouve des perturbateurs endocriniens dans de nombreux produits de la vie quotidienne, notamment les bouteilles en plastique, les boîtes de conserve métalliques, les détergents, les retardateurs de flamme, les aliments, les jouets, les cosmétiques et les pesticides.

7. Mécanismes de perturbation

Certaines substances chimiques peuvent agir sur le système endocrinien de plusieurs façons.

7.1 Effet agoniste

Limite l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur son récepteur, entraînant une réponse injustifiée (figure 36)

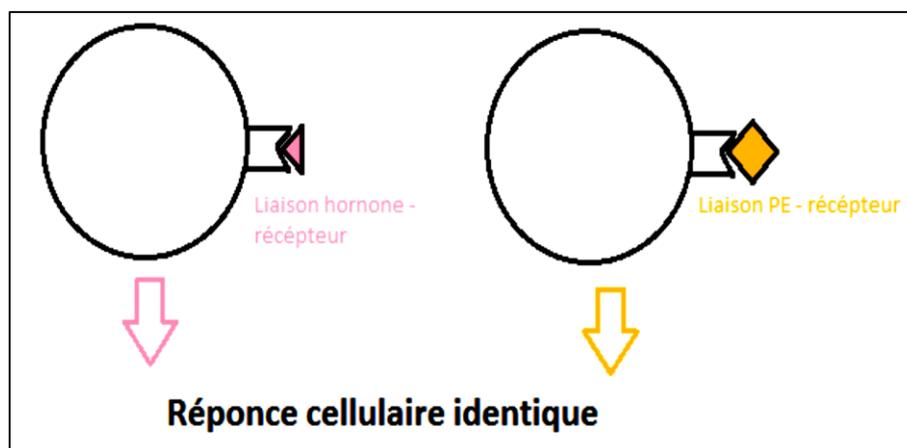


Figure 36 : Effet agoniste des perturbateurs endocriniens

7.2 Effet antagoniste

En se liant au récepteur hormonal et en empêchant alors l'émission du signal de régulation (Elles se lient au récepteur mais ne pas l'activer) Figure 37.

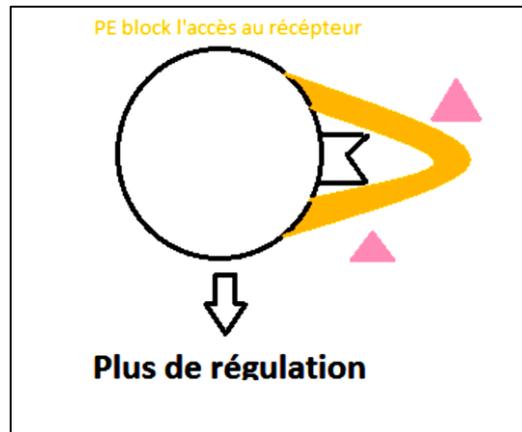


Figure 37 : Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens

7.3 Effet de blocage

Enfin, elles peuvent interférer ou bloquer la fabrication ou le contrôle des hormones naturelles ou de leurs récepteurs, en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradations ou de circulations (figure 38).

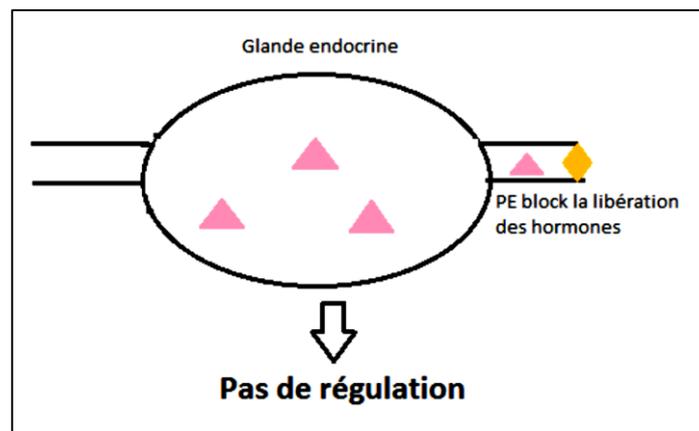


Figure 38 : Effet de blocage des perturbateurs endocriniens

8. Voies d'expositions et effets générales

Ainsi, les PE sont des substances naturelles, synthétiques ou chimiques et les voies d'expositions sont nombreuses car on les retrouve dans de nombreux objets du quotidien : plastiques, pesticides, aliments, cosmétiques, meubles, électroniques, vêtements...

Cependant, il y a aussi tous les perturbateurs en lien avec notre ressenti, nos peines, nos joies, notre environnement et nos activités. En effet, tous ces paramètres vont également avoir un impact sur notre système hormonal et à ce titre, on peut les considérer comme des PE. L'Homme peut donc être exposé à ses PE par différentes voies :

- voies digestives : aliments et boissons, mais aussi les contenants alimentaires

- voies respiratoires : poussière ou vapeur pouvant contenir des PEs
- voie cutanée: cosmétique, eau
- voie naturelle et émotionnelle : sentiments, environnement, activité sportive,... PE bloc la libération des hormones

En général, les PEs peuvent être à l'origine de pathologies graves à effets immédiats ou à effets graves retardés (générations suivantes). En découle un certain nombre de conséquences potentielles pour l'organisme : altération des fonctions de reproduction, malformation des organes reproducteurs, développement de tumeurs au niveau des tissus producteurs ou cibles des hormones (thyroïde, sein, testicules, prostate, utérus...), perturbation du fonctionnement de la thyroïde, du développement du système nerveux et du développement cognitif, modification du sex-ratio (diminution du nombre de naissance masculine).

Chapitre : 8

**Cœur-vaisseaux et
toxiques**

Chapitre 8 : Cœur-vaisseaux et toxiques

1. Généralité sur le système cardiovasculaire

L'appareil circulatoire comprend une pompe, le cœur, et un ensemble de conduits, les vaisseaux (artères, artérioles, capillaires, veines, veinules et lymphatiques), qui véhiculent le sang à travers tout l'organisme (figure 39).

Le cœur est un organe creux constitué par un muscle qui délimite quatre cavités : deux oreillettes – droite et gauche –, et deux ventricules – droit et gauche. Son poids normal à vide est de 250 à 300 grammes environ. Le cœur est séparé en cœurs droit et gauche par l'intermédiaire de cloisons internes étanches, ou septum : le septum interauriculaire, entre les deux oreillettes, et le septum interventriculaire, entre les deux ventricules. La paroi cardiaque est formée de trois tuniques, qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur : l'endocarde, qui tapisse la face interne des cavités cardiaques et la surface des valvules ; le myocarde, constitué de fibres musculaires striées ; et l'épicarde, tunique externe du cœur qui répond au feuillet interne, ou viscéral, du péricarde, sac qui contient le cœur.

L'oreillette et le ventricule droits, qui communiquent par une valvule à trois feuillets, la valvule tricuspide, constituent le cœur droit. Ce dernier se prolonge par l'artère pulmonaire, puis par la circulation pulmonaire, encore appelée « petite circulation » ou « circulation à basse pression » (de l'ordre de 25 millimètres de mercure), par l'intermédiaire de la valvule pulmonaire. Le rôle des valvules est d'empêcher le reflux du sang.

L'oreillette et le ventricule gauche, qui communiquent par l'intermédiaire d'une valvule à deux feuillets, la valvule mitrale, constituent le cœur gauche. Ce dernier se prolonge par l'aorte, puis par la circulation systémique, encore appelée « grande circulation » ou « circulation à haute pression », par l'intermédiaire de la valvule aortique

2. Toxicité cardiaque des médicaments anti-cancéreux

Il apparaît que la prescription de nombreuses chimiothérapies dont les anthracyclines conduisent à une altération de la fonction cardiaque. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette dysfonction cardiaque sont complexes, intriqués et restent partiellement méconnus.

Afin de limiter cette cardiotoxicité, différentes voies portant sur les modalités d'administration, la galénique et la co-prescription de molécules à visée cardioprotectrice sont explorées. Une meilleure compréhension des phénomènes impliqués dans cette cardiotoxicité est donc nécessaire afin de prévenir son apparition.

L'administration d'anthracyclines s'est accompagnée d'une augmentation du stress oxydant, aussi bien lors de l'évaluation à court terme qu'à long terme après l'arrêt du traitement. Une perturbation dans l'expression de différents gènes myocardiques a été constatée à distance de l'arrêt du

traitement expliquant que la cardiomyopathie toxique induite par les anthracyclines puisse se révéler plusieurs années après l'interruption de cette chimiothérapie. Qu'il s'agisse des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de l'acide alpha-lipoïque, ces molécules n'ont pas permis de prévenir l'atteinte cardiaque et le déséquilibre, espèces oxydantes/protections antioxydantes, qui accompagnent les effets des anthracyclines.

L'existence d'un antécédent de cancer du sein apparaît comme un facteur indépendant de survenue d'événements cardiovasculaires rythmiques et non-rythmiques.

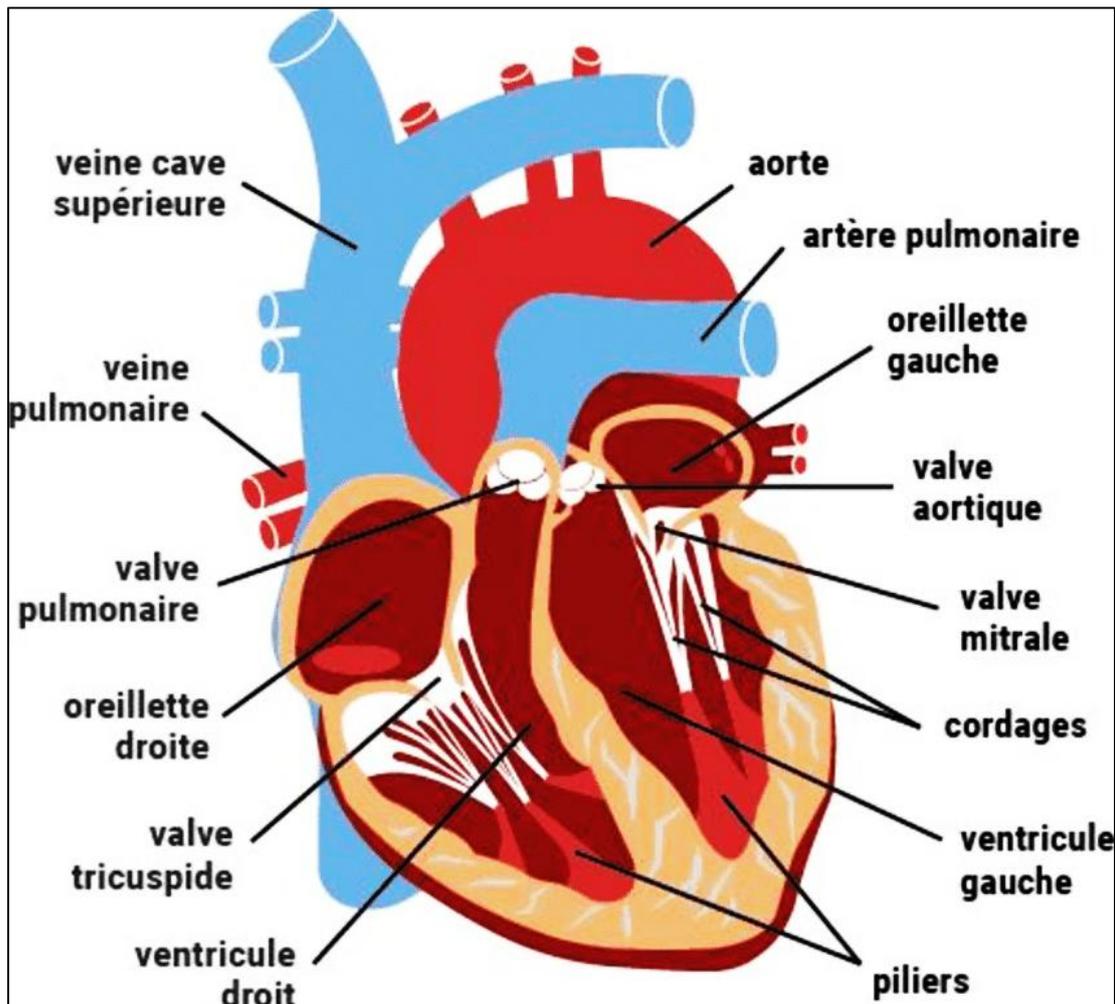


Figure 39 : système cardiovasculaire

3. Effets cardiovasculaires à court terme des particules atmosphériques

De nombreuses études, réalisées dans des pays contrastés en termes de sources de pollution, de conditions météorologiques ou de caractéristiques sociodémographiques ont montré l'existence d'effets sanitaires liés à la pollution particulaire. Après avoir étudié principalement les effets respiratoires des particules atmosphériques, les épidémiologistes s'intéressent particulièrement aujourd'hui aux effets cardiovasculaires de celles-ci.

En effet, des effets de ce type semblent exister chez les personnes les plus fragiles et peuvent amener à une consultation aux urgences, à une hospitalisation, voire au décès. Certaines études ont également montré l'existence d'effets moins graves, mais susceptibles de concerner un grand nombre de personnes (symptômes cardiaques et arrêts de travail de causes cardiovasculaires, notamment).

Les mécanismes d'action des particules atmosphériques sur le système cardiovasculaire sont encore mal connus, mais des études expérimentales et épidémiologiques ont permis d'évoquer plusieurs hypothèses : les effets locaux pulmonaires semblent suivis d'une action systémique, qui serait elle-même responsable d'effets sur l'activité électrique du cœur via le système nerveux autonome, ainsi que d'effets sur la circulation sanguine.

4. Effets cardiaques des traitements antiviraux

Des données obtenues chez des patients infectés par le SARS-CoV plaident en faveur d'une dérégulation du métabolisme lipidique induite par le virus qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des événements cardiovasculaires à long terme chez les survivants sans que le mécanisme n'ait été identifié à l'heure actuelle. Une attention toute particulière doit accompagner la prescription des médicaments antiviraux. Les premières données font état d'une prescription de ces médicaments chez plus de 90% des patients pris en charge à Wuhan. Pourtant, ces médicaments peuvent être à l'origine d'effets secondaires cardiaques tels que des arythmies (comme c'est le cas de l'oseltamivir) ou des troubles de conduction (ribavirine).

Enfin, la Chloroquine semble être efficace *in vitro* dans le ralentissement de l'infection virale via une inhibition de la fusion des membranes cellulaires et virales, et la glycosylation des récepteurs cellulaires du virus (10). Elle est cependant à l'origine de potentiels effets indésirables, notamment cardiaques. Cette molécule allonge en effet l'intervalle QTc favorisant ainsi les troubles du rythme ventriculaire. Elle a également été à l'origine de troubles de la conduction (toxicité chronique) et de dysfonctions ventriculaires gauches. Des essais cliniques sont en cours pour préciser le rapport bénéfice/risque dans cette indication. COVID-19 et système cardiovasculaire

5. Myocardite toxique

La myocardite est une inflammation du muscle cardiaque (myocarde) causée, la plupart du temps, par une infection virale. Dans de rares cas, la myocardite est la conséquence d'une réaction toxique d'une médication ou de l'injection de drogues illégales comme la cocaïne.

À mesure que la condition se détériore et s'aggrave, la capacité du cœur à pomper le sang s'amenuise, résultant en un apport réduit en sang dans tous les organes. L'inflammation du cœur causé par le virus diminue sa force de contraction et sa capacité à fournir un apport en sang.

6. Manifestations cardiovasculaires de l'intoxication au monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone est produit lors de la combustion incomplète de matériel organique. La quantité produite dépend de plusieurs facteurs tels que l'efficacité de la combustion, la disponibilité d'oxygène lors de la combustion et la présence d'impuretés dans le matériel.

Les sources possibles de monoxyde de carbone sont multiples, les principales étant : appareils de chauffage défectueux, tuyaux d'échappement d'automobile, charriots élévateurs et autres équipements industriels, exposition à la fumée d'incendie.

L'intoxication au monoxyde de carbone se caractérise principalement par une hypoxie tissulaire. Il est bien connu que le CO se lie de façon compétitive à l'hémoglobine (Hb) pour former la carboxyhémoglobine (COHb), une hémoglobine anormale qui ne peut servir au transport de l'oxygène. L'affinité du CO pour l'hémoglobine est de 200 à 250 fois plus importante que celle de l'oxygène. Le monoxyde de carbone entraîne ainsi une modification et un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, limitant la libération d'oxygène au niveau tissulaire. L'hypoxie cellulaire résultant de la formation de COHb a comme effet néfaste une augmentation réflexe de la ventilation-minute, ce qui augmente l'absorption pulmonaire de CO dans le contexte d'une exposition persistante et peut conduire rapidement au décès.

Même si l'accent est habituellement mis sur les complications neurologiques, il est également essentiel de considérer avec attention les manifestations cliniques cardiovasculaires de l'intoxication au CO. La formation de COHb, comme discuté précédemment, ne constitue pas le seul mécanisme impliqué dans l'intoxication au CO et d'autres mécanismes physiopathologiques ont été proposés.

Le monoxyde de carbone se lie à la myoglobine cardiaque à partir d'un niveau de COHb de l'ordre de 2 %. La liaison avec la myoglobine pourrait jouer un rôle majeur dans la dépression myocardique associée à une intoxication au CO, étant donné le rôle important que possède cette protéine dans la diffusion intracellulaire de l'oxygène.

L'altération de la fonction de la myoglobine est associée à une diminution de la captation et de la diffusion de l'oxygène ainsi que de la phosphorylation oxydative au niveau du myocarde.

Le monoxyde de carbone peut également se lier au cytochrome oxydase, une enzyme qui représente une étape cruciale de la chaîne de transport d'électron au niveau mitochondrial (respiration cellulaire). Cette liaison a comme conséquence une altération dans la production d'énergie et une acidose intracellulaire.

L'exposition au monoxyde de carbone entraîne également une libération d'oxyde nitrique à partir des plaquettes et des cellules endothéliales vasculaires avec diffusion dans les tissus périvasculaires.

L'oxyde nitrique est un médiateur physiologique majeur et un radical libre de très courte durée de vie qui possède un potentiel cytotoxique.

La dépression myocardique combinée avec une vasodilatation périphérique secondaire à l'augmentation des concentrations d'oxyde nitrique au niveau de l'endothélium vasculaire peut avoir comme conséquence une hypotension artérielle avec réduction de la perfusion cérébrale pouvant conduire à une perte de conscience et, subséquemment, à l'apparition des manifestations neurologiques de l'intoxication.

Dans le contexte d'une intoxication au CO, une perte de conscience transitoire est généralement considérée comme un facteur de mauvais pronostic.

Les manifestations cardiovasculaires possibles de l'intoxication au monoxyde de carbone comprennent la syncope et les arythmies comme le flutter et la fibrillation auriculaire, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire. De plus, il semble que l'ischémie myocardique soit une manifestation fréquente de l'intoxication au monoxyde de carbone.

Chapitre : 9

Peau et toxiques

Chapitre 9 : Peau et toxiques

1. Généralité sur la peau

La peau est le plus gros organe du corps. Elle recouvre tout votre corps et vous protège contre les éléments nocifs de l'environnement comme les températures chaudes et les germes. La peau est importante pour de nombreuses fonctions corporelles

La peau assume de nombreuses fonctions. Elle :

- ✓ protège le corps de la chaleur, du froid, des rayons du soleil, des blessures et des infections;
- ✓ contrôle la température du corps;
- ✓ empêche la perte de liquides et d'électrolytes;
- ✓ évacue les déchets du corps par les glandes sudoripares;
- ✓ procure le toucher, qui permet de reconnaître la température, la douleur et la pression par exemple;
- ✓ aide à fabriquer la vitamine D

2. Couches de la peau

L'épiderme et le derme sont les 2 principales couches de la peau. Elles reposent sur une 3e couche appelée tissu sous-cutané, ou hypoderme (figure 40).

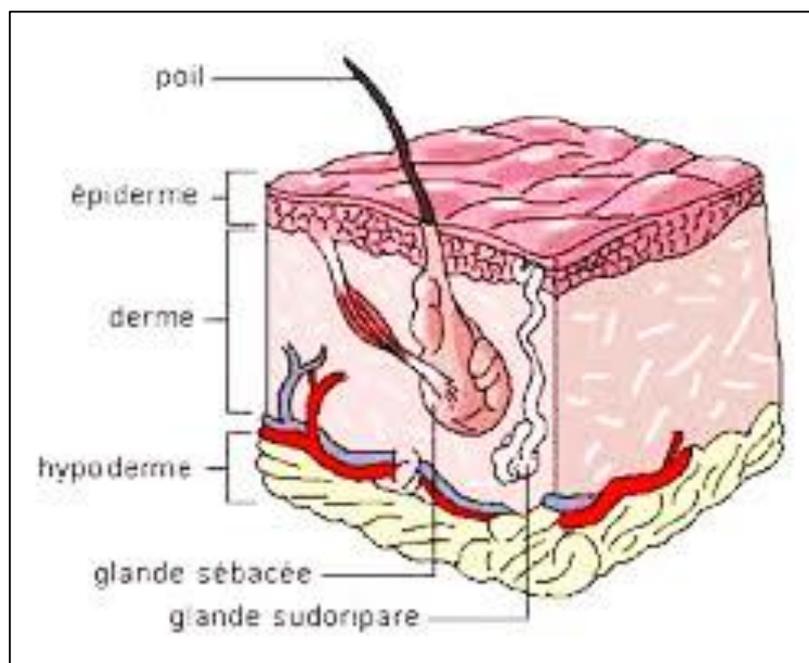


Figure 40 : la peau

2.1 Épiderme

L'épiderme est la couche supérieure, ou externe, de la peau que vous pouvez voir. C'est une couche mince et résistante qui protège le corps, qui donne sa couleur à la peau et dans laquelle la peau se régénère. L'épiderme est fait de plusieurs types différents de cellules (figure 42).

2.1.1 Cellules squameuses

Les cellules squameuses sont des cellules plates qui forment la partie externe de l'épiderme (couche squameuse). Les cellules squameuses proviennent des kératinocytes, c'est-à-dire les cellules qui contiennent une protéine résistante et protectrice appelée kératine. Au fur et à mesure que les kératinocytes montent à la surface de la peau, ils subissent des changements. Ils deviennent plus gros et plus plats et collent les uns aux autres (cellules squameuses) avant de mourir. Les cellules squameuses mortes à la surface de la peau se détachent constamment pour être remplacées par de nouvelles cellules.

2.1.2 Cellules basales

Les cellules basales sont des cellules rondes présentes dans la partie la plus profonde de l'épiderme (couche basale). Les cellules basales se divisent continuellement, elles fabriquent de nouvelles cellules et repoussent les cellules plus vieilles vers la surface de la peau. Ces dernières deviennent éventuellement des kératinocytes matures et des cellules squameuses.

2.1.3 Mélanocytes et autres cellules

Les mélanocytes sont des cellules présentes dans la partie la plus profonde de l'épiderme avec les cellules basales. On les observe également dans les follicules pileux et la rétine (membrane de l'œil).

Les mélanocytes fabriquent la mélanine, c'est-à-dire la substance qui donne la couleur à la peau et qui aide à protéger le corps de certains effets nocifs du soleil. Lorsque votre peau est exposée aux rayons ultraviolets (UV) du soleil, les mélanocytes produisent plus de mélanine, ce qui rend la peau plus foncée ou bronzée. Le surplus de mélanine est transféré à d'autres cellules de la peau (kératinocytes) afin de la protéger, tout comme l'ADN des cellules, des rayons UV dommageables. La quantité de mélanine fabriquée est également affectée par la constitution génétique d'une personne. Les personnes dont le teint est clair ou pâle produisent moins de mélanine et sont donc plus vulnérables aux méfaits du soleil que les personnes ayant un autre type de peau. Les personnes au teint foncé sont mieux protégées du soleil puisque leurs mélanocytes sont plus actifs et qu'ils fabriquent plus de mélanine. D'autres types de cellules spécialisées sont présents dans l'épiderme.

2.1.4 Les cellules de Langerhans

Aident à contrôler le système immunitaire en se fixant aux substances étrangères (antigènes) qui envahissent la peau. Les cellules de Merkel aident à procurer le toucher à la peau.

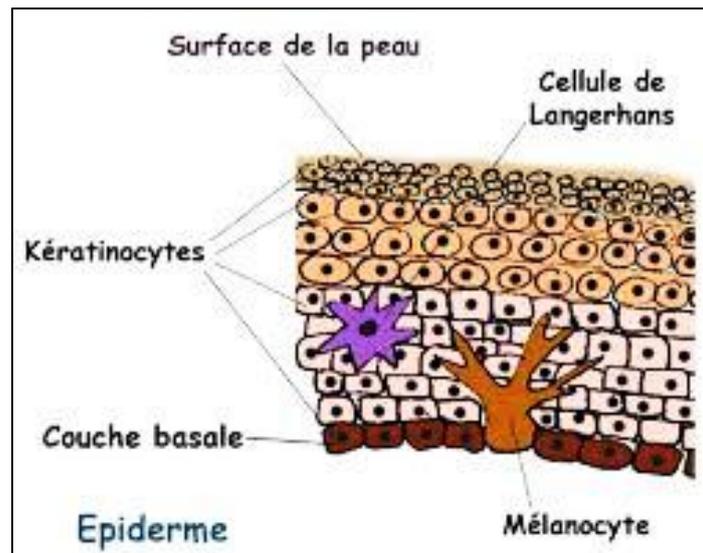


Figure 41 : Épiderme

2.2 Derme

Le derme est la couche de peau la plus épaisse qui se trouve sous l'épiderme. Le collagène et l'élastine sont des protéines du derme qui donnent à la peau la force, la solidité, l'extensibilité et la flexibilité. Le derme est composé de nombreuses structures dont celles-ci :

- vaisseaux sanguins qui transportent les éléments nutritifs et l'oxygène jusqu'à la peau
- vaisseaux lymphatiques qui aident à combattre les infections
- follicules pileux, qui sont de petits sacs où les poils prennent naissance
- glandes sudoripares qui fabriquent la sueur pour contrôler la température corporelle
- glandes sébacées qui produisent de l'huile pour garder la peau et les poils lisses
- terminaisons nerveuses qui aident à procurer le toucher

2.3 Tissu sous-cutané

Le tissu sous-cutané est la couche la plus profonde de la peau située sous le derme. On l'appelle aussi hypoderme. Cette couche est faite surtout de tissu graisseux. Elle aide à conserver la chaleur corporelle et à protéger les organes internes et les tissus délicats contre les blessures.

3. Principales manifestations toxiques

3.1 Irritation

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits (figures 42). Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés : la peau (le contact avec des produits tels que les décapants à peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation).

3.2 Corrosion

La corrosion consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus par suite du contact avec un produit. On qualifie de corrosifs les produits qui peuvent causer la destruction des tissus vivants et de matériaux tels que les métaux et le bois (figures 42).

- Le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose.
- Le contact de l'acide chlorhydrique avec les yeux peut causer une brûlure qui se manifeste par un larmoiement, une conjonctivite et une possibilité de lésions permanentes de la cornée.



Figure 42 : Irritation et corrosion de la peau

3.3 La cancérogénicité

Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elles-mêmes. Ce sont les cellules cancéreuses.

Le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme. En se multipliant, ces cellules anormales forment une masse appelée tumeur. Il existe deux types de tumeurs : la tumeur bénigne et la tumeur maligne. On appelle tumeur bénigne la tumeur qui n'envahit pas le tissu d'origine ou

qui ne se propage pas dans d'autres organes. On appelle tumeur maligne celle qui peut envahir et détruire les tissus sains avoisinants ou se répandre dans le corps. C'est cette dernière que l'on qualifie de tumeur cancéreuse. Un agent qui cause le cancer est qualifié de cancérogène. Plusieurs causes sont reliées au cancer : l'alimentation, le tabac, l'exposition prolongée au soleil, certains virus et certains produits chimiques.

L'une des principales causes du cancer de la peau est l'exposition aux rayons UV. Les rayons UV sont invisibles et ils sont produits par le soleil ainsi que par les appareils de bronzage. Les rayons UV causent le cancer de la peau en provoquant des changements dans les cellules de la peau.

3.4 Allergie (la sensibilisation)

L'organisme humain possède divers systèmes de défense qui lui permettent de reconnaître les substances favorables à son bon fonctionnement. Lorsque l'organisme répond d'une façon excessive ou exagérée à des produits chimiques étrangers qui ne provoquent habituellement pas de réaction immunologique, on parle d'allergie.

L'allergie est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques, physiques ou biologiques généralement inoffensifs pour la plupart des gens. La réaction allergique survient lorsque le système immunitaire de l'individu reconnaît par méprise une substance comme étrangère, appelée alors allergène. L'organisme la reconnaît et fabrique des substances pour la neutraliser et l'éliminer, ce sont des anticorps. Le système de défense peut toutefois se dérégler et en venir à fabriquer des anticorps contre des substances inoffensives.

Pour qu'il y ait allergie, il faut :

- un contact entre l'allergène et l'organisme; et
- une faculté particulière à se sensibiliser, qui peut être héréditaire ou qui peut se développer par suite de l'action de nombreux facteurs.

Le contact de la substance avec l'organisme déclenche un mécanisme qu'on appelle sensibilisation (figure 43). Le terme sensibilisant qualifie les agents susceptibles de causer une telle réaction. L'exposition qui provoque la sensibilisation ne correspond pas nécessairement à la première exposition, car un individu peut être exposé pendant une longue période à un allergène avant que la sensibilisation ne se manifeste. On ne naît pas allergique. On le devient par un contact prolongé ou répété avec une substance.

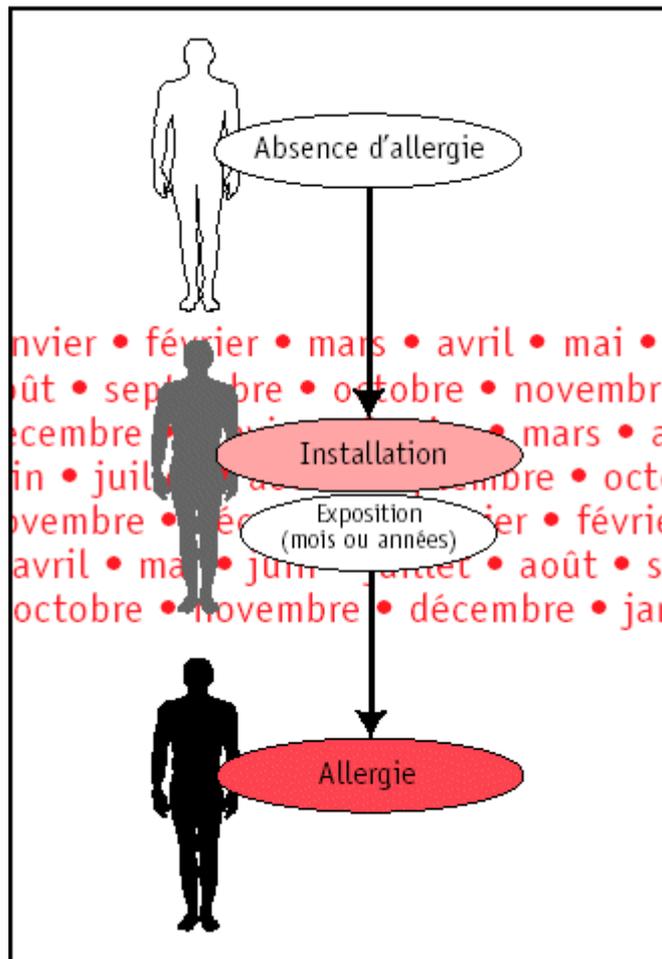


Figure 43 : Sensibilisation

- Les allergènes de contact (herbe à puce, nickel) peuvent causer des éruptions et des démangeaisons.
- Les allergènes injectés (morsures, piqûres d'insectes) peuvent causer des éruptions, de la fièvre, des nausées, des vomissements et des crampes d'estomac.
- Les allergènes ingérés (aliments et leurs constituants, tels que les oeufs et les arachides) peuvent être la cause d'éruptions et d'une manifestation allergique violente (telle qu'un choc anaphylactique).

Chapitre : 10

Fertilité et toxiques

Chapitre 10 : Fertilité et toxiques

1. Introduction

La fertilité est directement liée à la fonction des gonades (ovaires chez la femme, testicules chez l'homme). Mais celles-ci sont sous la dépendance d'hormones sécrétées par l'hypophyse, les gonadotrophines FSH (follicule stimulating hormone) et LH (Luteinizing Hormone) qui vont permettre d'une part la synthèse des hormones sexuelles, testostérone chez l'homme et oestradiol chez la femme et la maturation des cellules germinales aboutissant à la production de spermatozoïdes chez l'homme et d'ovocytes chez la femme. Il existe des différences fondamentales entre les gonades qui expliquent les différences observées entre les toxicités des traitements entre les 2 sexes :

Le testicule comporte deux unités fonctionnelles (figure 44) : les tubules séminifères qui produisent les spermatozoïdes et les cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone, c'est-à-dire l'hormone mâle responsable des transformations au moment de la puberté puis de la virilité à l'âge adulte. Les cellules germinales se multiplient de façon permanente à partir de la puberté, ce qui explique qu'une atteinte de ces cellules est susceptible de se corriger au fil du temps.

L'ovaire n'a qu'une seule unité fonctionnelle (figure 45): le follicule qui produit l'ovocyte tous les mois de la puberté à la ménopause et sécrète l'oestradiol ou hormone féminine et la progestérone qui sont la clé du cycle menstruel.

Contrairement à l'homme, le stock de follicules ne se renouvelle pas, il est déterminé à la naissance et va décroître au fil du temps. À la puberté, les ovaires contiennent de 100 000 à 400 000 follicules, appelés «la réserve ovarienne ». Leur nombre décroît jusqu'à la ménopause qui survient entre 42 et 55 ans, en moyenne 51 ans.

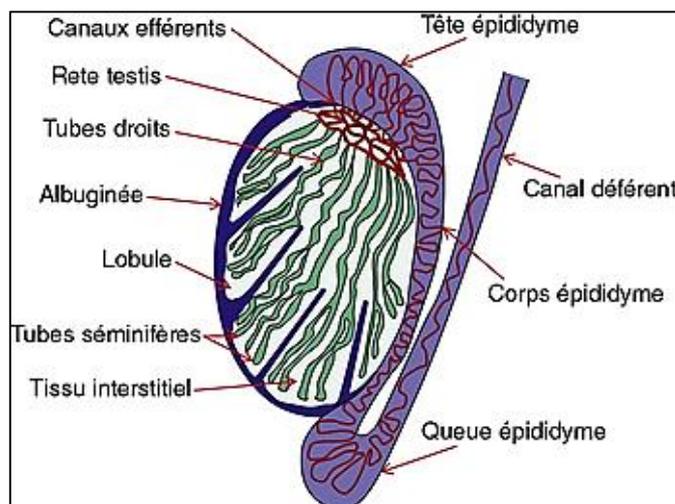


Figure 44 : testicule

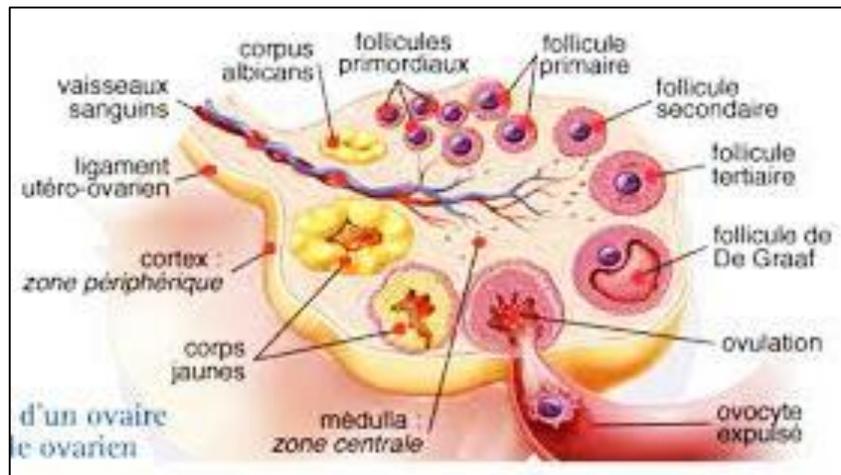


Figure 45 : ovaire

2. Définition de la fertilité

La fertilité est l'aptitude à se reproduire ; elle se définit comme la capacité, pour un homme, une femme ou un couple, à obtenir une naissance vivante. L'infertilité est le fait de ne pas avoir obtenu de conception après 12 ou 24 mois de tentative¹. La fertilité se distingue de la fécondité, qui est un indicateur démographique quantitatif, et qui correspond au nombre d'enfants par femme dans une population donnée.

3. Toxicité des médicaments de la chimiothérapie

La chimiothérapie peut avoir un effet sur la fertilité par la diminution du nombre de spermatozoïdes mais n'a pas d'effet sur la testostérone, la puberté est normale, ainsi que la virilité à l'âge adulte. Aucun dosage hormonal sanguin ne préjuge parfaitement de la présence ou non de spermatozoïdes (FSH, inhibine B). Si ils sont normaux, la fonction testiculaire n'a pas été atteinte, mais si ils ne sont pas normaux, seul le spermogramme peut juger de la fertilité immédiate en comptant le nombre de spermatozoïdes et en regardant leur motilité. Une éjaculation normale représente entre 3 et 4 millilitres et contient environ 100 millions de spermatozoïdes par millilitre. Le taux de motilité des spermatozoïdes dans le sperme doit être d'au moins 50%.

L'insuffisance ovarienne est fréquente après une chimiothérapie à hautes doses (en particulier après avoir reçu du Busulfan) ou une irradiation corporelle totale pour une transplantation médullaire. Par contre, elle est rare après une chimiothérapie standard (cures répétées), ne touchant que 6% des jeunes femmes.

Elle survient alors le plus souvent après certains traitements de lymphome de Hodgkin ayant comporté à la fois des alkylants à doses élevées et une radiothérapie abdominale. Lorsque ce risque d'insuffisance ovarienne est prévisible, le médecin en informe les familles pour leur proposer une méthode de préservation de la fertilité.

Tous les médicaments de chimiothérapie ne sont pas associés à un risque d'infertilité. Certaines catégories de médicaments sont sans conséquence sur les gonades, comme l'Adriamycine, la Vincristine, le VP16, le Cisplatine et Carboplatine. Seules les catégories des « alkylants »: Cyclophosphamide (Endoxan), Ifosfamide (HoloXan), Procarbazine (Natulan), Melphalan (Alkeran) et Busulfan (Busilvex) et des « nitrosurées »: CCNU (Lomustine) et BCNU (Carmustine) comportent ce risque. Le risque d'atteinte des gonades est proportionnel aux doses reçues, il augmente avec l'augmentation des doses totales reçues

4. Toxicité de la radiothérapie

L'irradiation directe des 2 testicules, soit en raison d'une atteinte testiculaire par le lymphome, soit par l'irradiation corporelle totale avant certaines greffes de moëlle, entraîne une atteinte des cellules germinales identique à celle des chimiothérapies pour des doses au-dessus de 4 à 6 Gray. En cas de doses d'irradiation élevées plus de 20 Gray, qui sont exceptionnellement employées lors du traitement d'un lymphome, on peut observer une atteinte des cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone, se manifestant par une puberté incomplète et la nécessité d'un traitement par Testostérone pour développer une virilité complète.

5. Facteurs de risque impliqués dans la fertilité

5.1 Consommation de tabac

Fumer provoque une diminution de la fertilité, chez la femme (diminution de la réserve ovarienne) comme chez l'homme (altération des caractéristiques spermatiques, diminution de la concentration spermatique de 10 à 20%), et notamment un allongement du délai nécessaire pour concevoir. L'exposition au tabac pendant la vie intra-utérine cause aussi des altérations de la fertilité chez le futur garçon (puberté précoce, volume testiculaire diminué, concentration spermatique diminuée).

5.2 Consommation d'alcool

Une forte consommation chronique d'alcool diminue d'une part la libido, notamment par l'altération des caractéristiques spermatiques chez l'homme, et par l'augmentation du risque de cycles irréguliers et d'anovulation (absence d'ovulation) chez la femme.

5.3 Surpoids / Obésité

Le surpoids ou l'obésité de l'homme ou de la femme ont été identifiés comme des facteurs allongeant le (délai nécessaire pour concevoir) DNC. Chez la femme, le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation : il est multiplié par 1,3 pour un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 24 et 25,9 kg/m², et par 3,7 pour un IMC supérieur à 32 kg/m². Chez l'homme, la plupart des études ont mis en évidence une altération des paramètres spermatiques associée à un IMC élevé.

5.4 Métaux lourds

Les expositions au plomb et au cadmium sont liées à une baisse de la fertilité : l'exposition masculine au plomb est associée à une modification des caractéristiques spermatiques, augmentant ainsi le risque d'infertilité involontaire. Le cadmium, agissant comme un perturbateur endocrinien, est également susceptible d'influencer la fertilité des couples.

5.5 Pesticides

Il existe de nombreuses familles de pesticides, dont certaines (les plus persistantes dans l'environnement) sont aujourd'hui interdites d'usage. Des liens ont été établis entre l'exposition (principalement professionnelle) à certains pesticides anciennement utilisés (notamment le dibromochloropropane ou DBCP) et une baisse de la fertilité masculine par atteinte des caractéristiques spermatiques. Cependant de nombreuses incertitudes persistent encore sur les liens entre ces anciens pesticides et la fertilité féminine, ainsi qu'entre les pesticides utilisés actuellement et la fertilité

Chapitre : 11

**Epidémiologie de la
reproduction**

Chapitre 11 : Epidémiologie de la reproduction

1. Introduction

La procréation est un problème très spécifique de la santé publique. Elle est le passage d'une génération à la suivante. Elle est vécue comme un droit, un choix, une liberté dans certains pays alors qu'elle est régulée dans d'autres. La vie reproductive est sensible à de multiples facteurs qui vont agir sur la santé de la génération à naître.

L'infertilité est caractérisée par la difficulté ou l'incapacité d'un couple à concevoir un enfant. Classiquement, elle est définie pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par l'absence de grossesse chez les couples en âge de procréer (femme âgée de 18 à 45 ans) au bout de 24 mois de rapports sexuels réguliers non protégés. La plupart des grossesses (80 %) sont obtenues dans les six premiers cycles de recherche de grossesse. Au-delà, on parle d'hypofertilité chez ces couples qui obtiendront pourtant une grossesse dans les 36 mois pour 55 % d'entre eux. Après deux ans, 5 % des couples sont dits infertiles avec un taux de grossesse spontanée proche de zéro. L'infertilité touche 80 millions de personnes dans le monde, un couple sur dix est confronté à une infertilité primaire ou secondaire

2. Indications tubaires

Les infections génitales hautes et les maladies sexuellement transmissibles en général, ont longtemps été accusées d'être les premières responsables de l'infertilité en France. Le principal facteur de risque d'infertilité primaire pour une patiente est l'antécédent de salpingite aiguë ; il multiplie ce risque par 45.

De même, les autres facteurs de risques principaux sont : un antécédent de grossesse extra-utérine (risque multiplié par cinq), d'infection génitale haute par une maladie sexuellement transmissible (risque multiplié par quatre) ou des salpingites à répétition (risque multiplié par sept). Parmi les causes d'infertilité, les indications tubaires (10 %) se placent aujourd'hui derrière les indications masculines (40 %), les troubles de l'ovulation (20 %) et les infertilités idiopathiques (20 %).

En effet, en FIV, les indications tubaires ne cessent de diminuer à l'inverse des indications masculines (40 %) et des indications idiopathiques à ovulation normale (20 %). La diminution des indications tubaires peut s'expliquer par les campagnes de prévention contre les maladies sexuellement transmissibles (VIH en particulier) et la sensibilisation des équipes soignantes au traitement en urgence des infections génitales féminines.

3. Indications masculines

Depuis les cinquante dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence des altérations de la qualité du sperme dans la population des hommes fertiles. Celles-ci concernent la numération et le volume séminal (3,40 ml versus 2,75 ml). Parallèlement, une augmentation des anomalies

génito-urinaires, tels que les cancers testiculaires, les cryptorchidies et les hypospadias, est observée, probablement en partie responsable de cette baisse de la fertilité masculine depuis cinquante ans.

L'infertilité masculine, isolée ou non, est présente dans plus de 50 % des infertilités de couple. Les causes sont multiples et parfois plurielles chez un même individu, se traduisant dans 61 % des cas par des anomalies quantitatives et/ou qualitatives du sperme. Les infertilités d'origine masculine représentent une part importante des étiologies d'infertilité, principalement en ICSI. Les cinq grands mécanismes d'altération de la fertilité masculine sont : les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels, les causes endocriniennes, les causes testiculaires, les causes obstructives séminales et les altérations fonctionnelles des spermatozoïdes. Les principaux facteurs de risques d'infertilité masculine sont les antécédents de varicocèle (risque d'infertilité multiplié par 28), d'infections génitales (risque multiplié par 3), de traumatismes testiculaires (risque multiplié par 4), sans oublier les anomalies génétiques, l'âge et les facteurs environnementaux (tabac, alcool, médicaments, stress, surpoids, perturbateurs endocriniens, etc.).

En effet, la dégradation croissante des paramètres spermatiques est attribuée aux facteurs environnementaux appelés perturbateurs endocriniens. L'alcool, par exemple, entraîne à la fois des troubles de l'érection et de la spermatogénèse. Le tabagisme est responsable principalement de troubles de la libido et d'impuissance.

Enfin, les toxiques environnementaux et professionnels à type de chaleur, radiations ionisantes, métaux lourds, herbicides, pesticides et apparentés, phyto-œstrogènes sont sources d'altération de la spermatogénèse, ce qui explique que certaines professions soient plus à risque (boulangers, agriculteurs, etc.).

4. Toxiques

De nombreux toxiques sont susceptibles d'intervenir sur la fertilité. De plus en plus, les habitudes de vie dans nos sociétés sont analysées afin de repérer l'effet des toxiques sur la vie reproductive. Le tabagisme paternel et maternel est associé à de nombreux problèmes lors de la procréation et la grossesse. Il est le principal toxique privé et concerne environ 30 % des adultes en âge de procréer sans compter le tabagisme passif.

De nombreuses études ont incriminé le tabac dans les troubles de l'érection ainsi que dans les altérations de la qualité spermatique notamment. Dans l'étude de Kumosani sont retrouvées une baisse significative de la mobilité (41,9 % chez les fumeurs versus 46 % chez les non fumeurs dans le groupe des hommes fertiles et 9,8 % versus 15,3 % dans le groupe des patients infertiles) ainsi que des anomalies de numération (3 millions versus 5,3 millions dans le groupe infertile). À

l'inverse aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne le volume et la qualité spermatiques, mais ces résultats sont controversés dans la littérature.

Chez la femme, le tabagisme actif ou passif diminue la fertilité de 10 % à 20 % en augmentant le délai de conception, avec une relation dose-effet et le risque de grossesse extra-utérine. Lors de prise en charge en AMP, les taux de réussite chutent: diminution du taux d'œstradiol, des taux de grossesse, d'implantation et de qualité ovocytaire. Le tabagisme du père lors de la FIV diminue de 46 % le nombre d'ovocytes de la mère. Il est important d'inciter les patients au sevrage tabagique (aides pharmacologiques par substituts nicotiques, sédatifs, anxiolytiques ou dans l'avenir probable immunothérapie, suivis psychologiques) qu'ils aient besoin ou non d'une prise en charge en AMP. La consommation d'alcool à risque est plus difficile à établir.

L'interrogatoire peut être difficile avec un déni de consommation surtout chez les femmes tandis que les syndromes de dépendance touchent plus volontiers les hommes. Les effets de l'alcoolisme sur la fertilité féminine et masculine sont pluriels avec des risques de dysfonctions gonadiques centrales ou périphériques se traduisant par des troubles du cycle menstruel chez la femme, des phénomènes d'impuissance chez l'homme, ainsi que des anomalies spermatiques variables selon les publications, quantitatives (volume) ou qualitatives (mobilité, vitalité et morphologie).

Les sevrages alcooliques sont réalisés de façon multidisciplinaire, en ambulatoire ou en hospitalisation pour les plus sévères, avec préférentiellement un suivi psychiatrique.

De nombreux médicaments sont mis en cause dans les bilans d'infertilité et doivent être recherchés activement à l'interrogatoire. Ils peuvent être pourvoyeurs de troubles de la fonction sexuelle, d'anomalies gamétiques ou de nidation (alphanbloquants, antihypertenseurs, anabolisants stéroïdiens et testostérone chez les sportifs, antidépresseurs, antipsychotiques, etc.).

De même les antibiotiques peuvent altérer la mobilité des spermatozoïdes, voire stopper la spermatogénèse. Les expositions professionnelles sont très certainement en cause dans certaines infertilités même si en pratique il est difficile de conclure à ces étiologies de façon isolée. L'hyperthermie scrotale des chauffeurs en est un des exemples (deux heures de conduite élevant la température d'environ 2°C modifient la spermatogénèse).

5. Effet de la toxicité sur le développement embryofœtal

La toxicité sur le développement peut apparaître à la suite d'une exposition, avant, pendant ou après la conception et peut prendre diverses formes. Les malformations congénitales représentent les effets qui sont les plus publicisés et qui apparaissent comme étant les plus dramatiques, et souvent les plus visibles. Cependant, il peut également y avoir d'autres atteintes *in utero*, telles que des retards de développement et des troubles fonctionnels de l'embryon et du fœtus. Ils peuvent alors être regroupés sous les termes d'embryotoxique ou foetotoxique et d'effet

postnatal en fonction du stade de développement (embryon ou fœtus) selon qu'ils se produisent avant la naissance (prénatale) ou après la naissance (postnatale). Par exemple, l'exposition au monoxyde de carbone, présent dans les gaz d'échappement des moteurs à combustion interne et dans les gaz d'émission s'il y a combustion incomplète des matières combustibles, peut produire des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques ainsi que de la toxicité postnatale.

La lactation est une étape importante durant la période postnatale. En effet, l'allaitement maternel présente un avantage nutritionnel important pour le bébé, puisque le lait maternel est un aliment naturel qui contient les nutriments essentiels à son développement (acides gras, vitamines, minéraux, etc.).

Il est donc important que ce soit un aliment sain. Bien qu'il existe plusieurs données relativement aux effets des médicaments sur le lait et l'allaitement, il y a cependant peu d'études relatives à la contamination du lait maternel par des substances chimiques présentes en milieu de travail. Plusieurs substances sont excrétées dans le lait (ex. : aldrine, perchloroéthylène, plomb, toluène), mais les conséquences sur le bébé allaité et sur l'allaitement sont encore très peu documentées.

Chapitre : 12

Tests de toxicologie

Chapitre 12 : Tests de toxicologie

1. Introduction

L'étude de la toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et bien d'autres.

Toute substance destinée à être mise sur marché que ce soit un médicament ou autre produit chimique doit subir des essais de trois types de toxicité pour bien évaluer sa nocivité.

Des tests différents seront utilisés en fonction des usages.

Les tests sanguins fournissent des résultats concluant s'ils sont effectués rapidement après la prise. Plus intrusifs que les tests salivaires ou urinaires, ils sont plus rarement utilisés. Ils ont cependant l'avantage de ne pas pouvoir être contestés.

Les tests de dépistages peuvent également être utilisés par les autorités afin d'effectuer un contrôle, les tests salivaires peuvent être réalisés directement par les autorités. Les tests urinaires nécessitent la présence d'un médecin et d'un lieu adapté, c'est pourquoi ils sont moins répandus. Les tests peuvent, dans certains cas, être impactés en cas de prise de médicaments particuliers. Il faut donc se méfier des faux positifs obtenus à ces occasions

2. Tests de drogue salivaires

Les tests de drogue salivaires sont très efficaces lorsque la personne testée consomme régulièrement des drogues. On peut tester facilement les 6 drogues les plus répandus et obtenir les résultats en quelques minutes.

3. Tests urinaires

Les dispositifs de tests urinaires sont les plus efficaces, présence de la toxine pendant plusieurs jours dans l'urine. Il faut cependant attendre au moins 12h après la prise avant de réaliser le test afin de garantir son efficacité.

En terme de résultats, ces tests restent les plus fiables aujourd'hui.

- ✓ Comment fonctionne les tests de dépistage urinaire ?

Que ce soit des bandelettes ou des cassettes de tests urinaires, ces tests de dépistage de stupéfiants sont basés sur un procédé immuno-chromatographique permettant d'obtenir des résultats sous forme visuelle (apparition ou non de bandes colorées).

Certains tests peuvent rechercher la présence d'un paramètre en particulier (une drogue) ou faire une recherche large spectre et tester 10 paramètres sur une seule bandelette.

- ✓ Qui peut utiliser les bandelettes de dépistage urinaires ?

Il n'y a pas de contraintes concernant les usagers des tests urinaires, la procédure étant non invasive. Un particulier peut acheter des tests de dépistage en pharmacie ou se rendre dans des établissements de conseils sur les addictions pour être renseigné.

4. Evaluation de la toxicité aigüe par voie locale (Test de Draize)

Identification des produits irritants (test d'irritation) : application sur la peau d'un lapin ou après introduction dans le sac conjonctival de son œil des réactions caractéristiques sont recherchées : rougeur, urticaire, et formation de vésicules, nécrose, conjonctivite, production de larmes. L'évaluation permet de classer les substances en 5 groupes selon le pouvoir irritant:

- ✓ Non irritant
- ✓ Fortement irritant
- ✓ Faiblement irritant
- ✓ Extrêmement irritant
- ✓ Modérément irritant

5. Tests de toxicité *in vitro*

Les tests de toxicité *in vitro*, sont une partie des tests ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination) et interviennent très rapidement dans le processus de découverte de médicaments, et permettent une prise de décision rapide sur la continuation du développement. Des tests de criblage de cytotoxicité, génotoxicité, cardiotoxicité, hépatotoxicité et les mécanismes liés peuvent être sélectionnés.

5.1 Détermination de la dose minimale mortelle (DMM)

C'est la dose minimale de substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente, la mort est appréciée par arrêt cardiaque. Cette dose permet à l'expérimentateur de choisir les doses à utiliser pour la DL50.

5.2 Détermination de la dose létale 50(DL50) ou de la concentration létale 50(CL50)

La dose létale 50 ou DL50 est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. Cet indicateur mesure la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises. Elle s'exprime en milligrammes de matière active par kilogramme de poids de l'animal

6. Essais de Cytotoxicité *in Vitro*

Les tests de culture de cellules humaines : sont plus précis que les DL50 chez les animaux capables de prévoir la toxicité chez les humains avec une précision de 90%.

6.1 Avantages des cultures de cellules humaines pour prévoir la toxicité

Elles sont humaines et permettent d'éviter les différences des espèces. Elles peuvent être prélevées partir d'un tissu (peau, foie) susceptible d'être affectées par une substance particulière, elles permettent au chercheur d'étudier comment une substance endommage les cellules et donc de savoir pourquoi elle est toxique, elles permettent également d'éviter de faire souffrir et de tuer des animaux.

6.2 Alternatives aux tests d'irritabilité (Eytex)

Ce test destiné à mesurer l'irritation oculaire utilise une protéine végétale. Ce gel protéinique clair devient vitreux lorsqu'il est en contact avec une substance irritante. Il s'agit de plusieurs couches de peau humaine cultivées en laboratoire et que l'on peut utiliser pour les tests d'irritation cutanés.

6.3 Etudes humaines

Utilisation de volontaires humains pour tester les nouvelles formulations. C'est le test le plus fiable. On peut évaluer l'irritation chez l'humain grâce à un patch. On place les substances sur des petites zones en haut du dos et on applique le patch pendant 2 jours.

6.4 Enquête épidémiologiques

L'enquête comporte la comparaison entre deux groupes d'individus (cohortes) aussi semblables que possible à l'exception du facteur à étudier (exposition à une substance chimique) / approches statistiques pour pouvoir établir une relation de cause à effet. La consultation des organismes de santé peut être bénéfique.

7. Evaluation de la toxicité chronique

- Ils durent généralement de 2 à 3 mois (toxicité subaiguë et subchronique) jusqu'à 1 année (toxicité chronique).
- Ils sont effectués sur des animaux présentant des paramètres pharmacocinétiques aussi proches de ceux de l'homme (chien, rat).
- La voie d'administration est celle qui est prévue en clinique pour les médicaments ou la voie possible de pénétration dans l'organisme pour les autres substances chimiques. Plusieurs lots d'animaux (des deux sexes) sont mis en expérimentation, y compris un lot témoin (pas moins de 10 animaux / lot).
- Trois niveaux de doses sont utilisés: une dose forte (toxique), une dose faible (effet pharmacodynamique) et une dose intermédiaire, le lot témoin ne reçoit pas la substance à tester.
- Surveillance des animaux: consommation alimentaire, poids, hématologie, biochimie, analyse des urines, ophtalmologie, ECG, comportement.
- Etudes pharmacocinétique (toxicocinétique) réalisées à différents stades de l'expérience
Examens anatomo-pathologiques à la fin de l'étude

8. Essais d'évaluation de la toxicité par administration répétée

- ✓ Essais de tolérance locale (peau, yeux)
- ✓ Recherche du pouvoir allergisant
- ✓ Recherche du pouvoir immunostimulant ou immuno-supresseur

9. Examens de toxicité fœtale

L'étude des effets de l'embryo-toxicité sur le développement prénatal et postnatal;

L'embryotoxicité se traduit par :

- ✓ L'embryo-l'etalité: la mort de l'embryon ou du fœtus, elle survient lorsque le produit a pu exercer sa toxicité dans les premiers stades de la multiplication de l'œuf (stade blastula).
- ✓ La tératogénicité: survient lorsque le produit exerce son action pendant l'organogénèse

Chapitre : 13

Stress oxydant

Chapitre 13 : Stress oxydant

1. Introduction

Le stress oxydatif est l'ensemble des agressions causées par des molécules dérivant de l'oxygène aux cellules de notre corps. Les plus connus de ces substances néfastes aux constituants de nos cellules sont les radicaux libres. Les altérations cellulaires engendrées sont responsables d'un vieillissement cellulaire prématuré et pourraient être associés à certaines maladies. Connaître son niveau de stress oxydatif au travers du bilan « profil de stress oxydatif » permet de mieux appréhender les effets néfastes d'un stress oxydatif mal compensé par une action efficace des anti-oxydants. Les anti-oxydants sont en effet les molécules capables de lutter efficacement contre les radicaux libres en les neutralisant.

Le stress oxydatif est à l'origine d'une altération des constituants de nos cellules. Les plus connues des molécules néfastes sont les radicaux libres. Les atteintes causées sont responsables d'un vieillissement cellulaire prématuré et pourraient être associés à certaines maladies. Une simple prise de sang permet de connaître son niveau de stress oxydatif au travers du bilan « profil de stress oxydatif ».

2. Définition

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes. Les ERO ont longtemps été considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies. Cependant, depuis plusieurs années, la production contrôlée de radicaux apparaît comme un mécanisme essentiel de la signalisation cellulaire qui participe au maintien de l'homéostasie de la cellule. Les effets des radicaux libres en biologie sont maintenant bien documentés.

Les ERO sont présentes dans la cellule à des doses raisonnables : leur concentration est régulée par l'équilibre entre leur taux de production et leur taux d'élimination par les systèmes antioxydants. Ainsi, à l'état quiescent, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants (balance rédox) est en équilibre. Cependant cette homéostasie rédox peut être rompue, soit par une production excessive d'ERO (comme dans le vieillissement ou l'athérosclérose), soit par une diminution des capacités antioxydantes (comme chez les personnes souffrant d'obésité et les fumeurs).

On parle alors de stress oxydant. Un tel déséquilibre peut être provoqué de façon régulée par l'activation de systèmes de production d'ERO. La réponse antioxydante est alors efficace pour compenser cette production et le déséquilibre est transitoire. En revanche, dans certaines situations pathologiques (cancer), la production d'ERO est plus importante et prolongée, et la réponse

antioxydante insuffisante. Le déséquilibre est durable. Cette rupture de l'homéostasie rédox peut avoir plusieurs origines : stress d'origine exogène (agents environnementaux pro-oxydants), intoxication aux métaux lourds, irradiations, carence en antioxydants apportés par l'alimentation ou anomalies génétiques.

3. Antioxydant

Les antioxydants représentent un ensemble de molécules capables de protéger les cellules contre le stress oxydatif, par exemple en piégeant les radicaux libres produits à partir de l'oxygène. La surveillance du bon équilibre entre les radicaux libres et les défenses de l'organisme pour les neutraliser est essentielle. Les antioxydants sont ainsi des composés qui permettraient de lutter contre le vieillissement cellulaire et certaines maladies qui y sont liées (diabète, hypertension, cancer). La vitamine C et E, le zinc, le sélénium sont par exemple de puissants antioxydants.

Les antioxydants sont notamment présents dans certains fruits et les légumes frais. Certains aliments sont réputés pour en contenir en grande quantité comme la grenade, le thé vert, les baies de goji, les mûres blanches.

4. Modifications oxydatives

De nombreuses molécules sont susceptibles d'être attaquées ou modifiées par les ERO. Les acides aminés et les protéines sont les premières cibles. On a estimé que 50 % à 70 % des ERO produites par une cellule peuvent être piégées par les protéines. Les modifications oxydatives créées peuvent être de plusieurs types :

4.1 Oxydation des chaînes latérales des acides aminés

Tous les acides aminés sont des cibles potentielles pour les ERO; néanmoins les cibles majeures sont les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine), basiques (arginine, histidine, lysine) et aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane). Citons par exemple la cystéine dont les oxydations réversibles jouent un rôle important dans la régulation de la fonction de nombreuses protéines

4.2 Oxydation de la chaîne polypeptidique

Potentiellement suivie d'une fragmentation et/ou de la formation de liaisons croisées intra ou inter chaînes ;

4.3 Formation de protéines carbonylées

Issues de la fragmentation de chaînes polypeptidiques, de l'oxydation de certains acides aminés ou de l'interaction de leur chaîne latérale avec des produits de la peroxydation lipidique). Ainsi, l'oxydation de protéines spécifiques n'est pas uniquement le témoin de la présence d'un stress oxydant délétère mais intervient également dans la régulation de processus métaboliques.

Citons également une autre cible majeure de l'attaque radicalaire : les acides gras polyinsaturés, comme l'acide linoléique et l'acide arachidonique, présents notamment dans les membranes plasmiques. Leur oxydation par les ERO, appelée peroxydation lipidique, conduit à la formation de très nombreux produits primaires (les hydroperoxydes) et secondaires (les aldéhydes) dont les activités biologiques sont multiples

Chapitre : 14

Mécanismes

inflammatoires

Chapitre 14 : Mécanismes inflammatoires

1. Définition

L'inflammation ou la réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation.

Ce processus comprend des :

- **Phénomènes généraux**, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général.
- **Phénomènes locaux** : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé. Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation.

2. Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extra cellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou antiinflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire. Quel que soit son siège et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs. Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, l'organe où elle se déroule, le terrain physiologique de l'hôte : tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel.

3. Différentes étapes de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives

3.1 Réaction vasculo-exsudative

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë (figure 43) : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire.

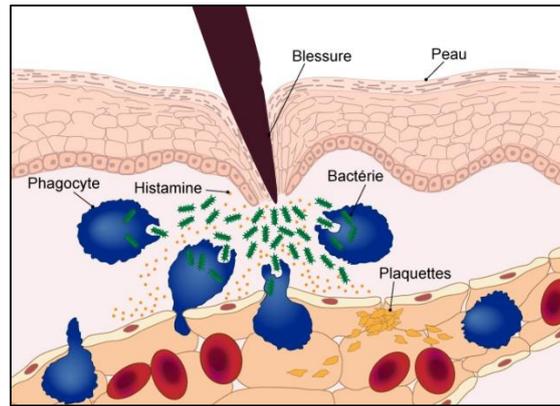


Figure 43 : inflammation aiguë

3.1.1 Congestion active

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte (figure 44).

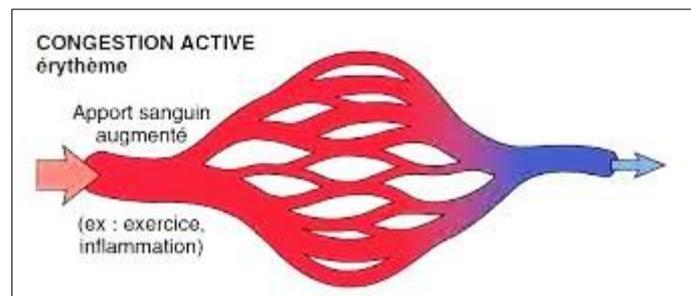


Figure 44 : congestion

3.1.2 Œdème inflammatoire

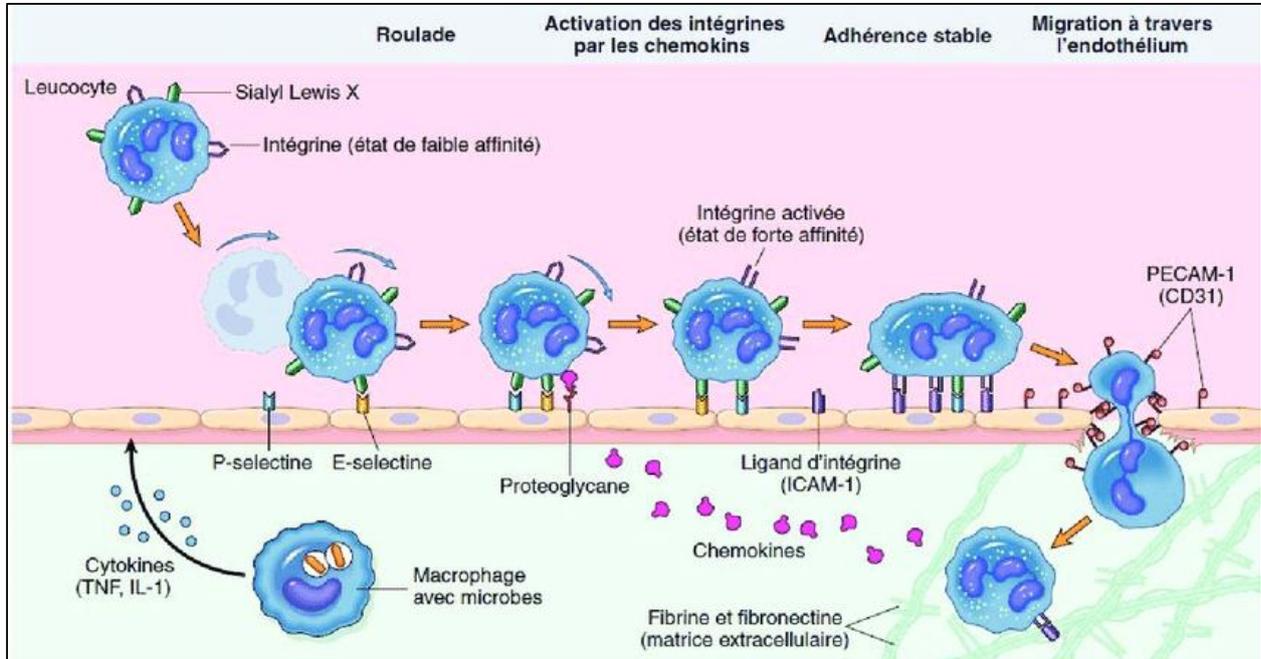
Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé **exsudat** fait d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus (figure 45) qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif.



Figure 45 : œdème inflammatoire

3.1.3 Diapédèse leucocytaire

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes.



3.2 Réaction cellulaire

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire (figure 46) ou tissu de granulation inflammatoire. Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :

- **du sang** (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) Après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme.
- **du tissu conjonctif local** (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents)



Figure 46 : granulome inflammatoire

3.3 Détersion

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et du liquide l'exsudat. La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique.

3.4 Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (exemple : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée.

La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève, peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire.

4. Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques

4.1 Variétés d'inflammations aiguës

4.1.1 Inflammation congestive et œdémateuse

Dominée par une vasodilatation intense et un exsudat particulièrement abondant. Au microscope, les petits vaisseaux très dilatés sont remplis de sang et la matrice extracellulaire paraît distendue et pâle.

4.1.2 Inflammation hémorragique

Extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales. Il s'agit souvent de lésions graves mettent en jeu le pronostic vital.

4.1.3 Inflammation fibrineuse

Caractérisée par un exsudat très riche en fibrinogène qui se coagule en un réseau de fibrine. Macroscopie : dépôts de filaments blanchâtres très fins ou épais (appelés aussi « fausses membranes »)

4.1.4 Inflammation thrombosante

Des caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères sont possibles dans tout foyer inflammatoire et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde.

4.1.5 Inflammation purulente ou suppurée

Elle est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérés). Le pus est un mélange de pyocytes, de fibrine et de nécrose tissulaire. L'inflammation suppurée est le plus souvent due à des bactéries dites pyogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque...) ; elle peut être aseptique, après arrivée massive de polynucléaires dans un site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes. L'inflammation suppurée peut se rencontrer sous plusieurs formes.

- ✓ **Pustule** : accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme ou sous l'épiderme décollé.
- ✓ **Abcès** : inflammation suppurée localisée creusant une cavité dans un organe plein.
- ✓ **Phlegmon** : suppuration diffuse non circonscrite, le long des gaines tendineuses, ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses et entre les faisceaux musculaires des membres. Il s'observe lors d'infection par des bactéries sécrétant en grande quantité des enzymes dégradant le tissu conjonctif (hyaluronidase du streptocoque hémolytique). L'inflammation s'étend sans se collecter et a peu de chance d'être détergée. Le phlegmon évolue donc fréquemment vers la chronicité avec formation d'une fibrose.
- ✓ **Empyème** : suppuration collectée dans une cavité naturelle préexistante : plèvre (pleurésie), péritoine (péritonite), péricarde (péricardite), articulations (arthrite), sinus (sinusite), trompe (pyosalpinx), vésicule biliaire (pyo-cholecyste), appendice (pyoappendicite), espace limité par les méninges (empyème sous-dural).

4.1.6 Inflammation gangréneuse

La gangrène est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies (libération de toxines, de collagénases) et/ou à des thromboses dans le foyer inflammatoire (source de nécrose ischémique), les deux mécanismes étant souvent étroitement intriqués. Généralement, l'altération de l'état général est sévère.

4.2 Variétés d'inflammations chroniques

Dans ces inflammations de longue durée évoluent simultanément une inflammation active, des destructions tissulaires et une tentative de réparation.

Les caractères morphologiques communs aux inflammations chroniques sont : peu ou pas de phénomènes exsudatifs sauf en cas de poussée inflammatoire aiguë émaillant une évolution chronique

Le granulome inflammatoire contient peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et est constitué principalement de cellules mononucléées : lymphocytes, plasmocytes, monocytes macrophages.

4.2.1 Fibrose

La **fibrose** est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extra-cellulaire dans un tissu ou un organe (figure 47). Elle est une composante fréquente des processus inflammatoires mais peut aussi survenir dans d'autres conditions pathologiques (pathologies vasculaires, métaboliques, tumorales...).

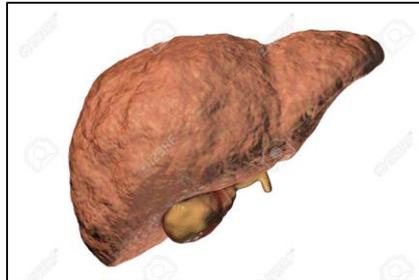


Figure 47 : fibrose hépatique

4.2.2 Sclérose

La sclérose est l'induration des tissus liée à la fibrose. Une sclérose est un durcissement pathologique d'un organe, d'un tissu ou d'une lésion causé par une formation excessive de collagène ou, dans le cas du système nerveux, d'une démyélinisation (figure 48).

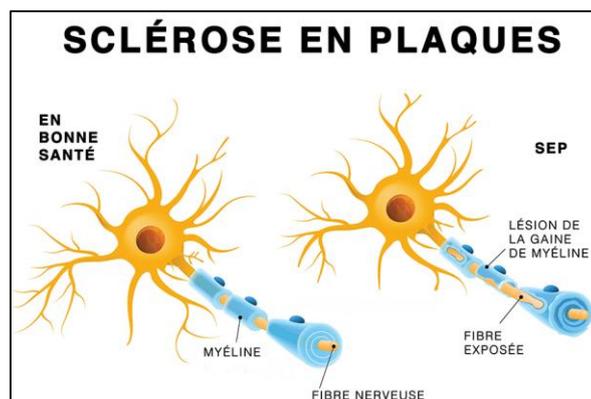


Figure 48 : sclérose du système nerveux

5. Réactions inflammatoires à corps étrangers

C'est un ensemble des réactions inflammatoires déclenchées par une substance reconnue par l'organisme comme un corps étranger.

Il existe deux types de corps étrangers :

- ✓ Exogènes qui peuvent être définis comme toute structure solide, massive, conglomérée ou particulaire, ou liquide, étrangère à l'organisme et ne correspondant pas à un germe ou à un parasite.
- ✓ Endogènes : toute structure endogène, préexistante ou néoformée déterminant une réaction inflammatoire de type résorptive.

5.1 Infections mycobactériennes

5.1.1 Le granulome inflammatoire

Le granulome inflammatoire est l'ensemble des éléments cellulaires (polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, macrophages, etc.) présents au sein d'une réaction inflammatoire visible sur un prélèvement tissulaire (définition au sens large).

5.1.2 L'inflammation granulomateuse

L'inflammation granulomateuse se définit en fait le plus souvent de manière plus restrictive comme une inflammation « folliculaire » (c'est-à-dire d'allure nodulaire) constituée d'une prédominance de cellules mononucléées correspondant à des macrophages (histiocytes, cellules épithélioïdes et/ou cellules géantes multinucléées) et de lymphocytes, et plus rarement d'autres éléments cellulaires (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, plasmocytes, etc.). Il faut insister sur la présence constante, quelle que soit la forme du granulome, de fibroblastes.

5.1.3 L'inflammation " spécifique "

C'est une inflammation dont les lésions sont suffisamment évocatrices pour permettre de suspecter fortement ou d'affirmer quel est l'agent causal déclenchant cette inflammation (par exemple un granulome tuberculoïde avec une coloration de Ziehl positive est le plus souvent synonyme de tuberculose). Le type histologique des granulomes observés permet souvent d'orienter vers un groupe de causes (par exemple un granulome pyoépithélioïde fait évoquer plusieurs maladies infectieuses : yersiniose ou bartonellose notamment).

5.2 Inflammation liée aux infections virales

Les virus sont des organismes microscopiques à parasitisme intracellulaire obligatoire, dotés d'un seul type d'acide nucléique, ADN ou ARN. Ils sont produits par l'assemblage de composants préformés, sont incapables de se diviser et sont dépourvus de l'information génétique nécessaire au développement d'un système autonome capable de générer de l'énergie et de synthétiser des protéines. Ces caractéristiques expliquent que la réplication des virus nécessite le détournement de la « machinerie cellulaire » d'une cellule hôte. L'infection d'une cellule par un virus peut déterminer deux types de lésions : des lésions cellulaires directement induites par le virus et des lésions indirectes provoquées par la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées.

5.3 Inflammations d'origine parasitaire et mycotique

5.3.1 L'inflammation d'origine parasitaire

Une infection parasitaire peut être diagnostiquée en anatomie pathologique, mais le diagnostic précis nécessite le plus souvent une confrontation avec les résultats obtenus dans le laboratoire de parasitologie (examen direct ; sérologie, etc.).

5.3.2 L'inflammation d'origine mycotique

Avec l'ère du SIDA ou des traitements immunosuppresseurs (post-transplantation d'organe, chimiothérapie), les infections mycotiques sont devenues très fréquentes. Certaines de ces infections auparavant très rares et surtout observées en zone tropicale, sont devenues beaucoup plus courantes en France (cryptococcose, pneumocystose, histoplasmoses etc...). Certains diagnostics sont particulièrement urgents car ces mycoses peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent une thérapeutique immédiate, par exemple les aspergilloses invasives chez les patients hospitalisés en réanimation et les mucormycoses développées chez les patients diabétiques. Le diagnostic histopathologique des mycoses doit toujours être corrélé au diagnostic mycologique (examen direct, culture, sérologie).

6. Pathologies auto-immunes

Certaines affections sont dites auto-immunes car elles résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi. Elles représentent un sous-ensemble des lésions tissulaires et cellulaires observables dans le cadre de l'hypersensibilité immunitaire.

7. Pathologies des greffes et transplantation de cellules, tissus et organes.

Un des buts de la recherche actuelle en immunologie est de permettre chez l'homme la transplantation de tissus en évitant le rejet ou la réaction du greffon contre l'hôte. En pratique clinique, la suppression sélective de la réponse au tissu transplanté n'est pas encore réalisée. Aussi doit-on recourir à l'immunosuppression non spécifique au moyen de divers médicaments et anticorps. Ainsi la transplantation implique des manipulations qui provoquent une inactivation plus ou moins profonde de la réponse immunitaire. Il s'ensuit qu'avec le rejet et la réaction du greffon, un autre risque majeur des transplantations est celui des infections et des cancers.

8. Exploration biologique du syndrome inflammatoire

8.1 Tests d'orientation

8.1.1 Vitesse de sédimentation

L'inflammation se traduit par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) globulaire, qui est une conséquence de l'augmentation des protéines de l'inflammation, notamment du fibrinogène. La VS est mesurée par la hauteur en millimètres du coagulum obtenu à partir du sang, à la première heure (seule la mesure à la première heure est recommandée par le Comité international de standardisation en hématologie). La limite supérieure des valeurs normales est fonction de l'âge et du sexe :

- âge en années divisé par deux chez l'homme ;
- âge en années + 10 divisé par deux chez la femme

8.1.2 Electrophorèse des protéines

L'étude des protéines de l'inflammation se fait dans le sérum. L'électrophorèse sérique permet d'étudier le profil des protéines sériques. Les protéines sont séparées en cinq fractions en fonction de leur poids moléculaire, du plus faible au plus élevé : l'albumine montre un processus inflammatoire marqué par l'augmentation des α_1 et/ou α_2 globulines, parfois les β globulines.

8.1.3 Numération formule sanguine FNS

Une hyperleucocytose dans les processus d'origine infectieuse, parfois une anémie.

8.2 Tests spécifiques

Il s'agit du dosage des protéines de la réaction inflammatoire. Ces protéines sont libérées par les tissus endommagés ou stressés et par les différentes cellules du site inflammatoire (mastocytes, macrophages) ou secondairement sur place (les phagocytes). Elles comprennent :

- ✓ Les amines vasoactives, qui favorisent l'afflux de cellules sur le site inflammatoire. Il s'agit de l'histamine, de la sérotonine, des kinines, plus particulièrement de la bradykinine, qui induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire ;
- ✓ Les protéines du complément, qui ont trois types d'action :
 - Les anaphylatoxines (C4a, C5a, C3a) induisent l'inflammation ;
 - Le C3b participe plus spécifiquement à l'opsonisation ;
 - Les protéines du complexe d'attaque membranaire (C5b, C6 à C9) favorisent la destruction des pathogènes ou des cellules ;
 - ✓ Les médiateurs lipidiques dont :
 - La phospholipase A2 qui dégrade les phospholipides en acide arachidonique;
 - Les cyclo-oxygénases (Cox) qui métabolisent l'acide arachidonique ; la Cox-1 induit la synthèse de prostaglandines physiologiques qui régulent l'agrégation plaquettaire, jouent sur la protection muqueuse digestive et la vascularisation rénale ; la Cox-2, lors des différentes agressions cellulaires, favorise la synthèse de prostaglandines de l'inflammation dans les sites lésés ;
 - La lipo-oxygénase qui produit des leucotriènes, aux actions anti-inflammatoires.
- ✓ Les protéines produites par le foie : la CRP, le sérum amyloïde A, l' α_1 - antitrypsine, l'haptoglobine, le fibrinogène et la céruléoplasmine ; la CRP, initialement décrite dans la pneumonie à pneumocoque, porte son nom car elle réagit avec le C-polysaccharide de la paroi du pneumocoque. Elle appartient à la famille des pentraxines qui ont des interactions avec les constituants nucléaires et se lient aux cellules stressées ou abîmées. Elles ont également un rôle d'opsonine et activent le complément ;

- ✓ Les cytokines pro-inflammatoires qui participent à la phase aiguë de l'immunité : elles sont non spécifiques mais vont induire et réguler la réaction inflammatoire spécifique ; les cytokines pro-inflammatoires sont produites par le macrophage : TNF α , interleukine 1.
- ✓ Des chimiokines ; il s'agit de protéines dont les récepteurs interagissent avec des protéines G, qui attirent sur le site inflammatoire d'autres cellules (par exemple, les cellules endothéliales par la production de sélectine et de molécules d'adhésion) et régulent notamment l'angiogénèse et l'hématopoïèse.

Pour finir, la réaction inflammatoire induit la production massive de radicaux libres et le monoxyde d'azote qui, en fonction de l'environnement et du type cellulaire, auront des actions protectrices, mais parfois également stressantes sur les cellules du site inflammatoire.

9. Prise en charge thérapeutiques de l'inflammation

9.1 Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens bloquent la synthèse des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines et leucotriènes) et ils limitent le recrutement des polynucléaires ainsi que l'afflux de macrophages sur le site inflammatoire. Les glucocorticoïdes agissent de manière similaire mais vont en outre directement bloquer la production macrophagique des cytokines de l'inflammation, comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6 et le GM-CSF (Granulocyte/Monocyte Colony Stimulating Factors), et favoriser la synthèse de l'enzyme qui produit les dérivés nitrés.

9.2 Blocage du TNFA ou de L'IL-1

Les inhibiteurs directs du TNF et de l'IL-1 ne font pas partie de la famille des antiinflammatoires. Ils ont cependant une action anti-inflammatoire et sont efficaces dans les maladies où la production de ces cytokines est en excès, comme la polyarthrite rhumatoïde. Les anti-TNF agissent également sur le recrutement des macrophages et l'activation des cellules endothéliales.

Chapitre : 15

Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et toxiques

Chapitre 15 : Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et toxiques

1. Généralité

La membrane cellulaire constitue une barrière efficace protégeant la cellule contre les molécules toxiques et des xénobiotiques hydrosolubles. À l'inverse, les molécules hydrophobes ayant la faculté de franchir aisément la membrane peuvent s'accumuler dans la cellule et atteindre rapidement un seuil de toxicité. Au cours de leur évolution, les organismes ont développé des systèmes limitant l'accumulation de ces composés : il s'agit de transporteurs membranaires permettant une sortie rapide des molécules indésirables et des systèmes de conversion chimique en molécules plus hydrophiles dont l'élimination par les fluides corporels est ainsi facilitée.

2. Xénobiotique

Est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle. Le terme xénobiotique désigne une «substance étrangère», c'est-à-dire extérieure à l'organisme, par opposition aux composants endogènes. En général, un xénobiotique est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme, y compris en faibles voir très faibles concentrations. Les xénobiotiques comprennent les médicaments en particulier les antibiotiques, les produits chimiques industriels, les poisons naturels et les polluants environnementaux.

3. Métabolisme des xénobiotiques

Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques, dont les cytochromes P450 (CYP ou P450), jouent un rôle central dans les phénomènes de biotransformation, du métabolisme et/ou de la détoxification de ces composés étrangers à l'organisme.

Le métabolisme des xénobiotiques se décompose en 3 phases qui aboutissent au final à l'élimination des substances étrangères dans la bile et l'urine.

- **Les enzymes de la phase I** (essentiellement des cytochromes P450), dites de fonctionnalisation, catalysent essentiellement les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse ;
- **les enzymes de la phase II** (glutathion-S-transférases ou GST, UDP glucuronosyltransférases ou UGT...), dites de conjugaison, catalysent les réactions de transfert, généralement après fonctionnalisation ;
- **les transporteurs de la phase III** (P-glycoprotéine ou Pgp, multidrug resistance proteins ou MRP...) transportent au travers des membranes des xénobiotiques, et surtout des dérivés conjugués. La superfamille des cytochromes P450 humains comprend 57 gènes qui codent des enzymes jouant un rôle primordial dans la détoxification des xénobiotiques. Il est

maintenant acquis qu'elles sont également impliquées dans le métabolisme de nombreux composés endogènes, tels que l'acide arachidonique et des éicosanoïdes, le cholestérol et les acides biliaires, des stéroïdes et la vitamine D.

4. Cytochromes P450

Les CYP constituent une famille d'hémoprotéines initialement identifiées comme des pigments dans des microsomes de foie de rat. En effet, le nom de cytochrome P450 provient de la propriété de ces pigments d'émettre un spectre d'absorbance à 450 nm, spécifique de ces hémoprotéines. Les propriétés catalytiques d'oxydation et de réduction varient en fonction de la nature de la partie protéique du CYP (apoprotéine).

Les CYP permettent un grand nombre de réactions, dont la plus importante est l'hydroxylation. Afin de les rendre fonctionnels, les CYP ont également besoin d'une source d'électrons. Ces électrons sont apportés par une autre protéine : la NADP cytochrome P450 réductase si le cytochrome P450 est situé dans le réticulum endoplasmique, la ferredoxine si le cytochrome P450 est situé dans les mitochondries.

Le NADPH est la source majeure d'électrons dans ce système. Les propriétés connues des CYP de mammifères peuvent être résumées comme suit :

- les CYP sont formés d'environ 500 acides aminés. Une cystéine localisée près de la région carboxy-terminale de la protéine permet la liaison thiol-ligand, essentielle pour le fer hémique. La région N-terminale est riche en AA hydrophobes et permet la fixation de la protéine aux membranes ;
- ces enzymes sont appelées mono-oxygénases, car elles incorporent un atome d'oxygène à partir d'oxygène moléculaire. Elles transforment une grande variété de composés chimiques. Certains CYP catalysent le métabolisme d'un nombre limité de structures chimiques (tels que les stéroïdes ou les acides gras), alors que d'autres CYP présentent une spécificité de substrats plus large ;
- dans les tissus tels que le foie, l'intestin et les surrénales, la concentration de CYP excède largement la concentration des autres hémoprotéines. En effet, la concentration des CYP peut atteindre 50 IM dans le foie de rat, représentant ainsi plus de 1 % des protéines du foie ; dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes les CYP peuvent former plus de 20 % des protéines de cette fraction membranaire ;
- les CYP ont habituellement une expression ubiquitaire, mais certains tissus n'expriment de manière constitutive que certaines isoformes ;

- l'expression de la plupart des CYP est régulée par des facteurs de transcription qui sont activés par différents composés chimiques. La capacité d'un composé à servir d'inducteur est généralement liée à une famille de CYP.

5. Polymorphismes génétiques des enzymes

La qualité et la quantité des enzymes métabolisant les médicaments dépendent en grande partie de l'information portée par le gène qui les code. Ces gènes peuvent présenter des mutations (anomalies de séquences) : mutations ponctuelles ou snp (single nucleotide polymorphism), délétions partielles ou totales, voire des duplications ou amplifications.

Ces différentes versions du même gène définissent des allèles, chaque individu possédant deux versions alléliques d'un même gène, identiques ou différents, déterminant le génotype. Au sein de la population générale, l'existence de ces versions alléliques, donc de différents génotypes définissent un polymorphisme génétique. De plus, l'allèle le moins fréquent doit présenter une fréquence d'au moins un pour cent.

Les mutations portées par ces gènes sont à l'origine de variation d'expression et/ou d'activité des protéines. Une diminution, un déficit, une augmentation ou l'absence de la protéine enzymatique. Les polymorphismes génétiques sont exprimés dans la population générale sous la forme de phénotypes métaboliques, définissant le plus souvent deux groupes de sujets : des métaboliseurs lents ou limités (activité enzymatique diminuée) et des métaboliseurs rapides ou extensifs (activité enzymatique normale).

Pour certaines enzymes polymorphes, sont également mis en évidence des sujets métaboliseurs ultrarapides (activité enzymatique augmentée) ou intermédiaires (activité enzymatique réduite). La fréquence des différents phénotypes est variable dans la population en fonction de l'enzyme polymorphe, et en fonction de l'origine ethnique.

De nombreux polymorphismes génétiques d'enzymes de phase I et II ont été identifiés. L'un des plus connus est celui du CYP2D6, pour lequel plus de soixante-dix allèles ont été décrits, une vingtaine sont non fonctionnels et donc responsables d'un déficit d'activité enzymatique.

Les mutations caractérisées au niveau de ces allèles non fonctionnels sont de diverse nature, soit des microlésions (mutations non-sens, faux-sens, frameshift par petite délétion ou insertion, mutation affectant les sites consensus d'épissage), soit des macrolésions (délétions complètes du gène, amplifications géniques).

Une délétion complète du gène est à l'origine d'un déficit complet d'activité, alors que des amplifications (deux à treize copies du gène) correspondant au phénotype ultrarapide sont responsables d'une surexpression de la protéine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Remarque : sauf quelques références sont mentionnées

1. Karie, S., Launay-Vacher, V., Deray, G., & Isnard-Bagnis, C. (2010). Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie & Thérapeutique*, 6(1), 58-74.
 2. Zimmer-Rapuch, S., Amet, S., Janus, N., Deray, G., & Launay-Vacher, V. (2013). Néphrotoxicité des médicaments. *Revue francophone des laboratoires*, 2013(455), 75-82.
 3. Isnard-Bagnis, C., Moulin, B., Launay-Vacher, V., Izzedine, H., Tostivint, I., & Deray, G. (2005). Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie & thérapeutique*, 1(2), 101-114.
 4. Radi, M. (2018). *Toxicité hépatique des médicaments* (Doctoral dissertation).
 5. Le Daré, B., Ferron, P. J., & Gicquel, T. (2021). Il était une fois l'hépatotoxicité.... *médecine/sciences*, 37(3), 235-241.
 6. Berson, A. (2005). Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 12(3), 191-198.
 7. Elaggoune, A., & Chemmakh, H. (2013). Effet hématotoxique des deux médicaments anticancéreux (Doxorubicine et Cisplatine).
 8. Mège, A., Ziouèche, A., Pourel, N., & Chauvet, B. (2011). Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 15(6-7), 495-503.
 9. Anthoine, D., & Humbert, J. C. (2007). Le poumon toxique. *Atlas de pathologie thoracique*, 601-610.
 10. Allen, V. M., Armson, B. A., Wilson, R. D., Blight, C., Gagnon, A., Johnson, J. A., ... & Van Aerde, J. (2007). Tératogénicité associée aux diabètes gestationnel et préexistant. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 29(11), 935-944.
 11. <https://www.cnesst.gouv.qc.ca/sites/default/files/publications/notions-de-toxicologie.pdf>
 12. Habert R, Muczynski V, Lehraiki A, Lambrot R, Lécureuil C, et coll. Adverse effects of endocrine disruptors on the foetal testis
 13. Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108(10), 863-832.
 14. Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10).
- Michel, A., Penna, S., Becker, E., Dejucq-Rainsford, N., Vigneau, C., & Mazaud-Guittot, S. (2017). Toxicité fœtale de l'ibuprofène et du paracétamol sur le développement rénal: étude sur culture organotypique de reins fœtaux

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- humains. *Néphrologie & Thérapeutique*, 13(5), 407.
16. [toxicité fœtale et néonatale des aflatoxines et des fumonisines](https://publications.iarc.fr)
<https://publications.iarc.fr>
 17. <https://www.irsst.qc.ca/mixie/Classe?id=07715c8e-196a-40ce-b6ae-727a399e2fbc>
 18. Dejerine, J. (1914). *Sémiologie des affections du système nerveux*. Masson et Cie..
 19. Zayed, J., Panisset, M., Mergler, D., Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., ... & Quénel, P. (2003). Système nerveux. *Environnement et santé publique-Fondements et pratiques*, 699-712.
 20. Mège, A., Ziouèche, A., Pourel, N., & Chauvet, B. (2011). Toxicité cardiaque de la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 15(6-7), 495-503.
 21. Huchard, H. (1908). *Les maladies du coeur et leur traitement*. J.-B. Ballière.
 22. Goetz, P. (2007). Altérations naturelles et iatrogènes de la peau. *La phytocosmétologie thérapeutique*, 39-47.
 23. Chargari, C., Castadot, P., Gillion, N., Bauduceau, O., Védrine, L., Haie-Meder, C., ... & Magné, N. (2009). Impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine. *Bulletin du cancer*, 96(10), 1005-1011.
 24. Bendayan, M., Alter, L., Swierkowski-Blanchard, N., Caceres-Sanchez, L., Selva, J., Robin, G., & Boitrelle, F. (2018). Toxiques, mode de vie, environnement: quels impacts sur la fertilité masculine?. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 46(1), 47-56.
 25. Durand, P., & Prat, O. (2012). Test alternatif pour la toxicologie de la reproduction. *l'actualité chimique*, (367-368).
 26. <https://www.aximedfrance.com/depistage-toxicologique-tout-savoir-sur-les-tests/>
 27. <https://uclouvain.be/fr/sciencetoday/actualites/les-mecanismes-de-l-inflammation-se-devoilent.html#:~:text=L'inflammation%20est%20un%20m%C3%A9canisme,comme%20elle%20est%20non%20infectieuse.>
 28. Cavailon, J. M. (1993). Cytokines et inflammation. *Veterinary Research*, 24(4), 368-369.
 29. <https://www.academie-medecine.fr/le-polymorphisme-genetique-des-enzymes-du-metabolisme-des-medicaments-une-opportunit%C3%A9-pour-un-traitement->

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[individualise/#:~:text=Les%20polymorphismes%20g%C3%A9n%C3%A9tiques%20sont%20exprim%C3%A9s,extensifs%20\(activit%C3%A9%20enzymatique%20normale\).](#)

30. Lhermitte, M., Allorge, D., & Broly, F. (2006). Le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des médicaments. Une opportunité pour un traitement individualisé. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 190(1), 55-73.