

**5-HT** : sérotonine  
**5-HTP**: 5-hydroxytryptamine  
**AADC** : L-amino acide décarboxylase  
**Ach**: Acétylcholine  
**AchE** : acétylcholinestérase  
**ADN** : Acide Désoxy Ribonucléique  
**Al** : Aluminium  
**APE** : Environmental Protection Agency  
**ATP** : Adénosine Triphosphate  
**bFGF** : Fibroblast growth factor-basique ou facteurs basique de croissance des fibroblastes  
**BHE** : Barrière hémato-encéphalique  
**CAT** : Choline acétyltransférase  
**CO** : Monoxyde de carbone  
**COMT** : catéchol-O-méthyltransférase  
**CPF** : chlorpyriphos  
**CS** : orthochlorobenzylidène-malononitrile  
**DALY**: Disability Adjusted Life Years  
**DJA** : dose journalière acceptable  
**DL 50** : Dose létale 50  
**DOPA** : dihydrophenyalanyldopa  
**EIA** : Enzyme Immuno Essay  
**EPA** : Environmental Protection Agency  
**EVP**: Etat Végétatif Persistant  
**F-MPTP**: Fluoro-4, 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine  
**FT** : facteur tissulaire  
**GABA** : Acide Gamma Amino Butyrique  
**GFPA** : Protéine gliale fibrillaire acide  
**gK<sup>+</sup>** : conductance du potassium  
**gNa<sup>+</sup>** : conductance du sodium  
**GPR** : Guide de Prescription des Médicaments Chez le Patient Insuffisant Rénal  
**HVA** : high-voltage activated  
**IOP** : insecticides organophosphorés  
**IR** : Insuffisance rénale  
**K**: Potassium  
**LDH** : lactate déshydrogénase  
**MAO** : monoamine oxydase

**MAO** : monoamine oxydase  
**MeHg** : Méthyle-Mercure, CH<sub>3</sub>HgCl  
**MPTP** : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine  
**mV** : millivolt  
**nAChR** : récepteur nicotinique de l'acétylcholine  
**nAchR** : récepteur nicotinique de l'acétylcholine  
**NIOSH** : National Institute for Occupational Safety and Health  
**nM** : nanomolaire  
**NMDA** : acide N-Méthyl-D-Aspartique  
**NOP** : Neurotoxiques Organophosphorés  
**NSE**: Neuron Specific Enolase  
**OHB** : oxygénothérapie hyperbare  
**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé  
**OP**: Organophosphoré  
**PA** : potentiel d'action  
**PAN Africa**: Pesticide Action Network Africa  
**PCHE**: Pseudoachetylcholinesterase  
**PNAS** : Proceedings of the National Academy of Sciences  
**POP** : polluants organiques persistants  
**PPSE** : potentiels postsynaptique excitateurs  
**PPSI** : potentiels postsynaptiques inhibiteurs  
**PS** : phosphatidyl-sérine  
**PSPs** : Paralytic Shellfish Poisons  
**RAGE** : Receptor Advanced Glycosylation End products ou récepteur des produits de glycation avancée  
**RCP** : Résumés des caractéristiques des produits  
**RIA**: Radio Immuno Assay  
**S100B**: Protéine S100 Beta  
**SN** : système nerveux  
**SNC** : système nerveux central  
**SNP** : système nerveux périphérique  
**STX** : Saxitoxines  
**VAMT-1 et -2** : Vesicular monoamine transporter  
**V<sub>m</sub>** : maximum de potentiel  
**α-BTX** : α -bungarotoxine



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du neurone.....	6
Figure 2 : Classification des neurones selon le nombre de neurites (Fouchey, 2009).....	9
Figure 3 : Classification des neurones selon les dendrites (Fouchey, 2009). ....	10
Figure 4 : Circulation artérielle du cerveau (Guillemin et coll., 2005).....	15
Figure 5 : Potentiel d'action et ses quatre phases. ....	21
Figure 6 : Potentiel d'action. ....	22
Figure 7 : Synthèse de l'acétylcholine (Pritchard, 2002).....	26
Figure 8 : Synthèse du glutamate (Pritchard, 2002).....	27
Figure 9 : Synthèse du GABA et de la Glycine (Pritchard, 2002).....	29
Figure 10 : Synthèse de l'histamine .....	31
Figure 11 : Synthèse de la Sérotonine.....	33
Figure 12 : Relation concentration air ambiant/toxicité du CO (Donati, 2005). 50	
Figure 13 : Structure moléculaire générale des saxitoxines.....	70
Figure 14 : Structure de l'acide quisqualique .....	76
Figure 15 : Modélisation tridimensionnelle de la protéine S-100B. La chaîne polypeptidique est représentée par ses structures secondaires en hélices ; le motif structural de la main EF (hélice-bouclehélice) reproduit quatre fois permet l'activité de la protéine : la fixation de $\text{Ca}^{2+}$ (représenté par une boule rose).....	79

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principales substances actives trouvées dans le système nerveux (Pritchard, 2002).....	25
Tableau II : Cas cliniques notifiés au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens entre 1997 et 2007 : étude des cas par rapport aux recommandations des RCP et du GPR antibactériens (Lemaire-Hurtel, 2008) .....	40
Tableau III : Exemples de produits chimiques entraînant une neuropathie (Derelanko, 2002).....	56
Tableau IV : Concentration d'acrylamide dans la nourriture (Inchem, 2010 ; Alves, 2009). .....	60
Tableau V : Exemples de produits chimiques entraînant une axonopathie (Derelanko, 2002).....	61
Tableau VI : Exemple de produits chimiques entraînant une myélinopathie (Derelanko, 2002).....	63
Tableau VII : Exemple de Produits Chimiques produisant des effets dur les neurotransmetteurs (Derelanko, 2002). .....	68

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX.....	4
I. ANATOMO-HISTOLOGIE DU SN .....	5
I.1. Les cellules du SN.....	5
I.1.1.le neurone .....	5
I.1.2.la cellule gliale .....	8
I. 2. Le SNC.....	11
I-2-1- Encéphale .....	11
I.2.1.1. Encéphale .....	11
I.2.1.2. Le cervelet.....	12
I.2.1.3. Le tronc cérébral .....	12
I.2.2-la moelle épinière.....	13
I.2.- la vascularisation du SNC.....	14
I.2.1. Le système artériel .....	14
I.2.2. Le système veineux .....	15
I.3. Le SNP .....	15
I.4. La barrière hémato-encéphalique et la barrière nerveuse périphérique.....	16
I.4.1. La barrière hémato-encéphalique.....	16
I.4.2. La barrière nerveuse périphérique .....	17
II. PHYSIOLOGIE DU SN .....	18
II.1. Physiologie du neurone .....	18
II.1.1. Potentiel de repos.....	18
II.1.2. Potentiels gradués .....	19
II.1.3. Potentiel d'action.....	19
II.2. La transmission au niveau des synapses.....	23
II.3. Les neuromédiateurs du SN.....	24
II.3.1. Acétylcholine.....	26
II.3.2. Le Glutamate .....	26
II.3.3. Le GABA et la Glycine .....	27
II.3.4. Les monoamines .....	29
DEUXIEME PARTIE : PHYSIOPATHOLOGIE DES INTOXICATIONS DU SYSTEME NERVEUX.....	34
I. CLASSIFICATION DES SUBSTANCES NEUROTOXIQUES.....	35
1. Neurotoxiques d'origine naturelle .....	35
2. Médicaments neurotoxiques .....	38
3. Neurotoxiques d'auto-intoxication .....	41

4. Neurotoxiques produits par l'industrie chimique .....	42
5. Neurotoxiques utilisés comme armes chimiques.....	45
6. Neurotoxiques produites directement ou indirectement lors des processus pathogènes .....	46
II. MECANISMES D'ACTION DES NEUROTOXIQUES .....	47
II.1. Agents neurotoxiques non sélectifs.....	47
II.1.1. Hypoxie anoxique.....	48
II.1.2. Hypoxie ischémique .....	51
II.1.2. Hypoxie cytotoxique .....	52
II.2. Agents neurotoxiques sélectifs.....	54
II.2.1. Neuronopathie .....	54
II.2.2. Axonopathie .....	58
II.2.3. Myélinopathie.....	62
II.2.4. Synaptopathie .....	64
TROISIEME PARTIE : METHODES PERMETTANT L'EVALUATION DE LA NEUROTOXICITE .....	77
I. LA PROTEINE S100B .....	78
1. Structure-physiopathologie.....	78
2. Rôles .....	80
3. Technique de dosage.....	80
4. Données toxicologiques.....	81
II. LA PROTEINE GLIALE FIBRILLAIRE ACIDE : (GFPA).....	83
1. Structure .....	83
2. Rôles physiologique.....	84
3. Technique de dosage.....	84
4. Données toxicologiques.....	84
III. LA NEURON SPECIFIC ENOLASE (NSE) .....	87
1. Structure.....	87
2. Rôles physiologiques .....	87
3. Technique de dosage.....	87
4. Données toxicologiques.....	88
CONCLUSION .....	90
REFERENCES .....	94

# INTRODUCTION

La Neurotoxicité est l'action néfaste des agents chimiques ou physiques sur le système nerveux. Au sens large, la neurotoxicité est un effet négatif sur la structure ou la fonction du système nerveux centrale et / ou du système nerveux périphérique liés à l'exposition à une substance chimique ou physique (Derelanko, 2002).

Dans nos sociétés de consommation de plus en plus industrialisées, les circonstances d'exposition à des substances possédant des potentialités neurotoxiques sont multiples, que cela soit sur les lieux de travail ou en dehors.

Depuis les années 70 de nombreuses intoxications collectives avec neurotoxicité ont été décrites ; il est possible de citer, en excluant les pathologies professionnelles :

- le cas du tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) dans les années 1930 et 1960,
- les dérivés mercuriels dans les années 1950 et 1970,
- le triéthyl-étain qui fut plus de 100 morts en France dans les années 1950,
- le clioquinol 1950-1970
- la méthyl-1-phenyl-4-1,2,3,6 tétrahydropyridine (MPTP) dans les années 1980 (Dorandeu, 2006).

Au Sénégal en 2008 une intoxication au Plomb a été mise en évidence suite à une série de décès inexplicables (OMS, 2008).

Ces événements justifient l'intérêt de savoir diagnostiquer ces intoxications ayant des répercussions sur le système nerveux afin de pouvoir les prévenir.

Cependant identifier l'origine toxique d'un syndrome neurologique n'est pas aisé. Il faut savoir évoquer une cause toxique devant un syndrome confusionnel, un déficit moteur brutal en rapport avec une neuropathie aigue ou un syndrome mystahénique.

L'évaluation de la neurotoxicité lors d'étude, est le plus souvent basée sur des signes cliniques de toxicité en utilisant des signes comportementaux (mouvements involontaires), des mesures physiologiques (poids corporel, température, activité locomotrice, des changements dans la fréquence

respiratoire, des changements cardiovasculaires, des modifications du système nerveux central tels que les tremblements, convulsions ou coma). Elle peut aussi se faire en post mortem à l'aide des résultats de l'autopsie, de l'histopathologiques du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs périphériques. Ces évaluations montrent des limites du fait de leur manque de spécificité mais aussi du fait que certaines d'entre elles soient invasives et nécessitent la mort du sujet (ou de l'animal d'expérience), d'où l'intérêt de réaliser des dosages biologiques notamment la recherche de toxiques.

Cependant, cette recherche de toxiques est souvent négative ; lorsqu'elle est positive, elle ne permet pas une évaluation fiable de l'étendue des dommages neurologiques car les mesures des niveaux du neurotoxique dans les fluides corporels, comme le sang ou les urines, qui sont souvent utilisés comme indicateurs biologiques de la contamination, ne se rapportent pas toujours directement aux niveaux du composé toxique dans le cerveau, d'où l'utilité du dosage de biomarqueurs neuronaux.

Ainsi, devant la menace grandissante des toxiques à tropisme pour le système nerveux dans nos pays en voie de développement, notamment au Sénégal, il apparaît nécessaire de nous fixer comme objectif d'étudier la neurotoxicité, les substances chimiques qui la suscitent, les mécanismes d'action et les biomarqueurs neuronaux utiles à son diagnostic précoce.

C'est dans ce cadre que nous avons initié ce travail qui a nécessité une large recherche bibliographique.

Ainsi notre travail sera présenté en trois parties :

- Une première partie, consacrée à l'anatomie et à la physiologie du système nerveux ;
- Une deuxième partie qui abordera la physiopathologie des intoxications du système nerveux ;
- Une troisième partie qui traitera les méthodes pouvant nous permettre à l'évaluation de la neurotoxicité



PREMIERE PARTIE :  
ANATOMIE ET  
PHYSIOLOGIE DU  
SYSTÈME NERVEUX

## *Première partie : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX*

---

### **I. ANATOMO-HISTOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX**

Le système nerveux central est constitué par l'ensemble des centres nerveux chargé d'assurer le fonctionnement des différents appareils de l'organisme. Il est relié à ces appareils par des nerfs répartis en nerfs crâniens et nerfs rachidiens (Braillon, 1984).

#### **I.1. Les cellules du système nerveux**

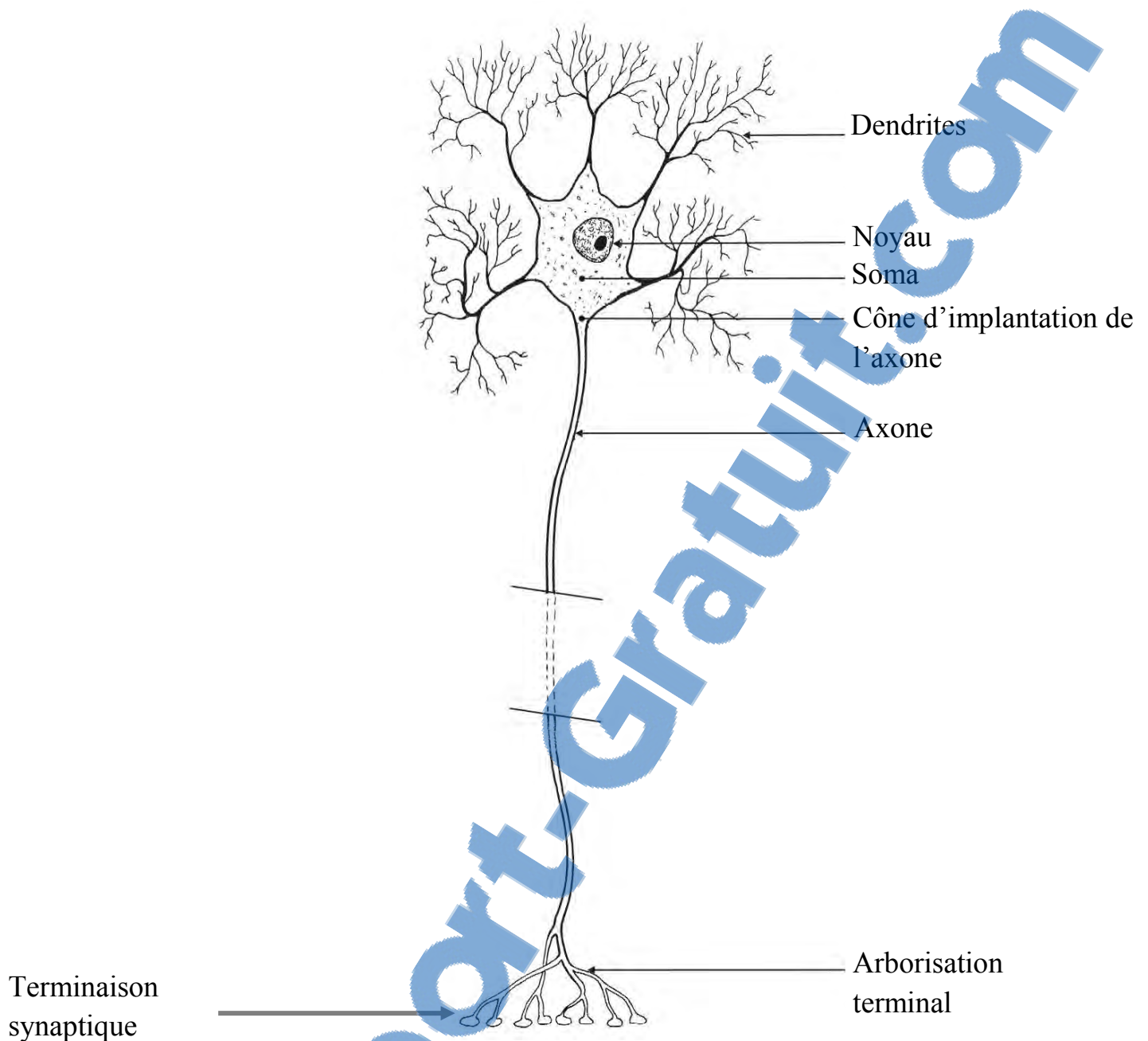
L'élément de base du système nerveux est le neurone, ou cellule nerveuse. Cette dernière s'associe aux cellules gliales qui sont indispensables au maintien des fonctions cellulaires et métaboliques des neurones (Pritchard et coll., 1999).

##### **I.1.1. Le neurone**

La structure du neurone reflète ses caractères fonctionnels. Il se distingue des autres cellules de l'organisme par sa capacité à donner naissance à des informations et à les transmettre rapidement sur de grandes distances.

Il est composé par (figure 1) :

- Le corps cellulaire ou soma,
- les dendrites
- l'axone et
- les terminaisons synaptiques (Valciukas, 2000).



**Figure 1 : Structure du neurone (Coget, 2009)**

#### **I.1.1.1. Soma**

Le soma est le centre métabolique du neurone. Il renferme la plupart des organites impliqués dans la synthèse des macromolécules indispensable à ses fonctions. A l'intérieur du soma, un grand noyau possède, en général, au moins un nucléole (Pitchard et coll., 1999).

### **I.1.1.2. Les dendrites :**

Les dendrites partent du soma et sont caractérisées par la richesse de leurs embranchements, à la manière des branches d'un arbre, ce qui leur a donné ce nom. Le nombre, l'organisation et les angulations des dendrites sont très variable en fonction de la structure du système nerveux.

La principale caractéristique de la membrane dendritique est sa très grande richesse en zones post-synaptiques hautement spécialisées par leur contenu en récepteurs. En revanche il n'y a pratiquement aucun canal ionique voltage-dépendant permettant la propagation de potentiels d'action (Vibert et coll., 2011).

### **I.1.1.3. L'axone :**

L'axone a son origine au niveau du corps cellulaire. Il peut s'étendre sur de grandes distances avant d'entrer en contact avec d'autres neurones (Pritchard et coll., 1999).

Chaque neurone a habituellement un seul axone. (Felten et Coll., 2011).

Les axones contiennent des faisceaux de neurofilaments et de microtubules qui participent au soutien structural et joue un rôle primordial dans le transport de molécules sous forme de vésicules (les protéines membranaires, le réticulum lisse), des glycoprotéines et de l'acétylcholinestérase. (Vibert et coll, 2011).

Contrairement aux dendrites les axones ne contiennent pas de ribosomes et ne participent donc pas à la synthèse protéique (Pritchard et coll., 1999).

### **I.1.1.4. La terminaison synaptique**

Les terminaisons synaptiques ou fonctionnelles sont des structures spécialisés qui permettent au neurone de communiquer avec d'autres neurones ou avec des effecteurs (muscles ou glandes). L'extrémité terminale d'un axone forme une structure particulière, le bouton synaptique qui s'applique étroitement à la membrane plasmique d'une autre cellule cible (Pritchard et coll., 1999).

### **I.1.2. La cellule gliale**

C'est la cellule de support du tissu nerveux connu sous le nom de névroglie. On les retrouve dans le système nerveux central et périphérique où elles sont plus nombreuses que les neurones. Les cellules gliales peuvent se multiplier, et quand leur réplication devient anarchique on observe la naissance de tumeur appelées gliomes. Ces cellules comprennent :

- **Les oligodendrocytes et les cellules de Schwann** qui produisent de la myéline. Ils ont un rôle phagocytaire et ont une importante fonction de nettoyage des débris présents dans les cellules du système nerveux périphérique ;
- **Les astrocytes** sont présents dans le système nerveux central. Ils soutiennent les neurones et entourent les vaisseaux prenant une part importante dans la formation de la barrière hémato-encéphalique ;
- **Les cellules de la microglie**, retrouvées dans le système nerveux central, sont des sortes de macrophages. Ce sont des cellules phagocytaires qui jouent un rôle dans les zones lésées ou inflammatoires ;
- **Les cellules de l'épendyme** bordent les cavités liquidiennes du cerveau et de la moelle. Certaines d'entre eux couvrent les plexus choroïdes qui sécrètent le liquide céphalo-rachidien et d'autres ont des cils avec lesquels elle font circuler le liquide céphalo-rachidien (Brooker, 1998).

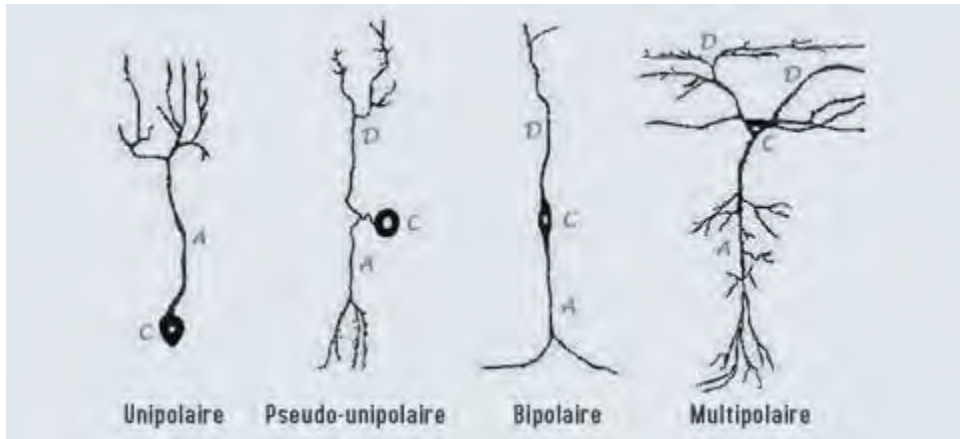
### **I.1.2. Classification des neurones :**

A l'observation au microscope, on voit qu'il existe de nombreux types de neurones dont la structure diffère selon le rôle qu'ils jouent dans le système nerveux : un neurone sensoriel n'a pas la même conformation qu'un neurone moteur par exemple ou qu'un interneurone de la moelle épinière ou de l'écorce cérébrale. Cette classification peut se faire selon :

#### **I.1.2.1. Selon le nombre de neurites**

Le terme neurite désigne l'ensemble des prolongements constituant un neurone, c'est-à-dire l'axone et les dendrites. On retrouve :

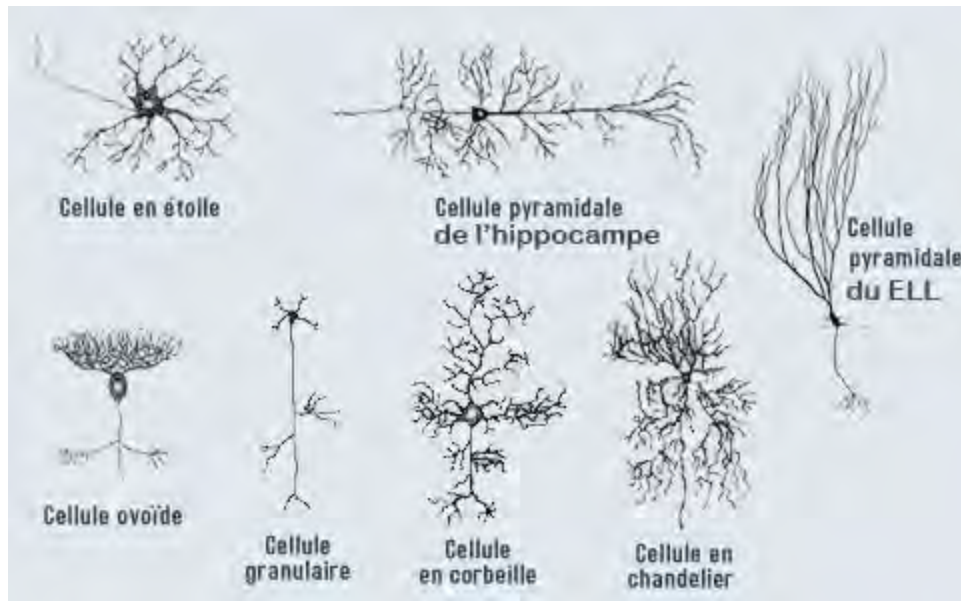
- Les neurones unipolaires : ils sont constitués d'un seul type de prolongement, un axone. La synapse s'effectue directement sur le corps cellulaire.
- Les neurones bipolaires constitués d'un axone et d'une dendrite.
- Les neurones multipolaires



**Figure 2 : Classification des neurones selon le nombre de neurites (Fouchey, 2009).**

#### **I.1.2.2. Selon les dendrites**

- Arborisation dendritique : Certains neurones ont un développement important de la région dendritique ; dans ce cas, un même neurone peut établir des milliers de synapses. Certains neurones sont appelés cellules étoilées ; on observe des prolongements tout autour du corps cellulaire.
- Epines dendritiques : la surface des dendrites n'est pas lisse ; il existe des replis et sur chacun d'eux s'effectue un contact synaptique.



**Figure 3 : Classification des neurones selon les dendrites (Fouchey, 2009).**

#### **I.1.2.3. Selon les connexions établies**

Selon les connexions établies on distingue :

- Neurones sensoriels
- Neurones moteurs
- Inter neurones

#### **I.1.2.4. Selon la longueur de l'axone**

On se réfèrera à la classification de Golgi :

- Neurone de type I : neurone de projection : l'axone est très long ce qui permet de projeter, d'emmener l'information très loin.
- Neurone de type II : l'axone est très plus court ; ce sont les neurones d'association.

#### **I.1.2.5. Selon le neurotransmetteur**

Chaque neurone va synthétiser des neurotransmetteurs (une substance chimique) selon sa fonction (Fouchey, 2009).

## **I.2. Le système nerveux central**

Le système nerveux central, formé par l'encéphale et la moelle épinière. Il est en effet parcouru par une cavité centrale, tapissée par une membrane unicellulaire : la membrane épendymaire.

### **I.2.1. L'encéphale**

On désigne sous le nom d'encéphale, la portion du névraxe situé dans la boîte crânienne. Elle se prolonge sans discontinuité au niveau du trou occipital par la moelle épinière, séparée de l'encéphale par une limite, en fait théorique.

Elle constitue une masse de substance nerveuse très importante par rapport à la moelle puisque celle-ci ne pèse que 30g alors que le poids moyen de l'encéphale est de 1200g.

Entièrement entouré par les méninges qui adhèrent aux parois osseuses de la boîte crânienne, l'encéphale se moule sur les faces endocrâniennes des os de la voûte et de la base s'exposant ainsi, dans les traumatismes ouverts ou fermés du crâne, à des lésions directes par les agents contondants ou les fragments osseux fracturés. Ceci explique aussi que l'encéphale, ainsi à l'étroit dans sa loge de protection, ne peut augmenter de volume sans se comprimer, réalisant le syndrome d'hypertension intracrânienne si caractéristique des lésions œdémateuses et hémorragiques.

L'encéphale correspond aux trois organes qui sont situés dans la cavité de la boîte crânienne qui sont le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral (Spence et coll, 1983).

#### **I.2.1.1. Le cerveau**

Le cerveau est situé dans la grande loge cérébrale du crâne. Il repose sur les fosses cérébrales antérieures et moyennes et sur la tente du cervelet. C'est une masse ovoïde à grosse extrémité postérieure, formée de deux parties symétriques : *les hémisphères cérébraux droits et gauches*.

Le cerveau mesure 16cm de long, 14cm de large, 12cm de haut. Il est divisé en *diencéphale* ou cerveau intermédiaire et en *télencéphale* ou cerveau hémisphérique (Vitte et coll, 1998).

La surface du cerveau (lisse jusqu'au troisième mois de la vie embryonnaire) est parcourue par des sillons qui augmentent sa taille (seulement un tiers est visible). Les sillons primaires sont présent quel que soit l'espèce et limitent les lobes ; les sillons secondaires bordent les gyri et les sillons tertiaires, les derniers à apparaître sont variables d'un individu à l'autre. Ainsi, la morphologie de la surface du cerveau est typique d'un individu (Vittes et coll, 2007).

#### **I.2.1.2. Le cervelet**

Appendu à la face dorsale du tronc cérébral par trois paires de pédoncules cérébelleux, le cervelet est situé dans la fosse crânienne postérieure. La croissance de deux ébauches symétriques à partir des berges de la fosse rhomboïde correspond aux lames cérébelleuses ; elles prolifèrent, puis se fusionnent sur la ligne médiane en arrière de la membrane tectoria, constituant le cervelet (Prades et coll, 1999).

Il apparaît comme une masse formée de deux hémisphères latéraux et d'un élément médian, le vermis qui forme une sorte d'étranglement sagittal (Braillon, 1984).

Du point de vue configuration externe on décrit trois faces au cervelet : antérieure ou ventrale, supérieure et inférieure.

Du point de vue configuration interne le cervelet est un organe terminal. Il se comporte comme un véritable cerveau avec l'existence d'une couche de substance grise périphérique : le cortex cérébelleux. Ce cortex suit les sillons et s'enfonce dans la substance blanche, ou corps médullaire, dans laquelle se trouvent les noyaux profonds du cervelet (Vitte et coll, 1998).

#### **I.2.1.3. Le tronc cérébral**

Le tronc cérébral est la cible ou l'origine de tous les nerfs crâniens qui interviennent dans les fonctions sensibles ou motrices de la tête et du cou

(Purve et coll, 2001). Elle a la forme d'un cône de 9 à 10cm de hauteur qui s'élargit au fur et à mesure que l'on s'élève vers le cerveau (Bouret et coll, 1986).

Il communique en arrière avec le cervelet et comprend de haut en bas :

- Le bulbe rachidien, qui apparaît comme un renflement de la moelle.
- La protubérance annulaire ou pont de Varole : est une masse convexe vers l'avant et à grand axe transversal. Elle est séparée du bulbe par le sillon bulbo protubérantiel.
- Les pédoncules cérébraux, recouvert en arrière par les tubercules quadrijumeaux : les deux pédoncules cérébraux sont des cordons à direction divergente de bas en haut et de dedans en dehors.

### **I.2.2. La moelle épinière**

La moelle est située dans le canal vertébral, attachée à l'os par des ligaments. Elle commence au trou occipital et s'étend jusqu'au niveau des vertèbres L1-L2. La moelle épinière apparaît comme un cordon blanc légèrement aplati d'avant en arrière, long de 45cm environ, d'un diamètre moyen de 1cm. En haut elle se continue par le bulbe rachidien. En bas elle se continue par un cordon fibreux d'environ 25cm de long, « le filum terminale » (Braillon, 1984).

La moelle est entourée par des méninges qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur ; le sac dural ou dure mère très résistant, l'arachnoïde, fin réseau conjonctif dans le quel circule le liquide céphalorachidien et la pie mère qui épouse les reliefs du parenchyme.

Les nerfs rachidiens sont au nombre de 31 paires chez l'homme définissant 31 segments médullaires. Un segment médullaire correspond à une paire de racines antérieures, une paire de racines postérieures et une zone cutanée appelée dermatome. Les racines postérieures contiennent des fibres afférentes. Fibres A de gros calibre et myélinisées, et fibres C, petite et souvent non myélinisées. Les racines antérieures contiennent des fibres efférentes : fibres alpha de gros

calibre, fibres gamma plus petites et fibre beta qui forment les rameaux communicants blancs (Goffinet, 1994).

## **I.2. La vascularisation du système nerveux central :**

C'est à un réseau vasculaire carotidien et vertébral complexe que revient la responsabilité de délivrer de façon continue, à l'encéphale, les quantités d'oxygène et de glucose nécessaires (Pritchard et coll., 1999).

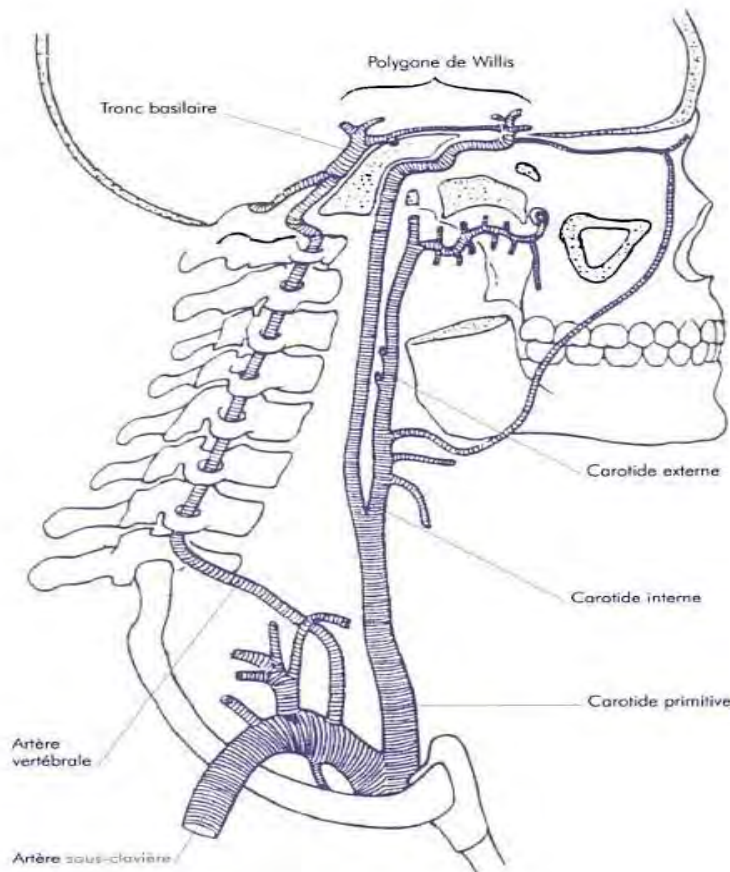
### **I.2.1. Le système artériel :**

La vascularisation artérielle du cerveau est assurée par deux systèmes complémentaires: carotidien et vertébral, l'un irrigue la plus grande part de l'encéphale, tandis que l'autre se distribue au contenu de la fosse postérieure et à la moelle.

Les deux systèmes sont reliés par des ponts anastomotiques qui encadrent la selle turcique en dessinant un polygone dit de Willis à partir duquel s'épanouissent les troncs artériels destinés à l'irrigation distincte des structures corticales et centrales.

L'artère carotidienne primitive monte dans le cou et se divise pour donner les artères carotides externes et internes. La branche externe alimente la face alors que la branche interne pénètre dans la crâne pour alimenter le cerveau (Pritchard et coll., 1999).

Les artères vertébrales proviennent des deux artères sous claviculaires. Ils parcourent le bord ventro-latéral du bulbe avant de fusionner pour former l'artère basilaire à la jonction bulbo-protubérantielle. Quatre artères principales émergent de l'artère vertébrale. Les deux artères vertébrales perfusent le tronc cérébral et le cervelet, ainsi qu'une partie de la moelle épinière.



**Figure 4 : Circulation artérielle du cerveau (Guillemin et coll., 2005)**

### **I.2.2. Le système veineux :**

Le drainage veineux de l'encéphale n'est pas parallèle à l'irrigation artérielle. Au contraire, le drainage veineux de l'encéphale s'accomplit par un système élaboré de veines qui dérivent le sang vers des sinus, les quels les déversent dans la veine jugulaire interne pour retourner dans la circulation générale (Pritchard et coll., 1999).

### **I.3. Le système nerveux périphérique :**

Le système nerveux périphérique (SNP) est la partie du système nerveux formée des ganglions et des nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière. Sa fonction principale est de faire circuler l'information entre les organes et le système nerveux central (SNC). À l'inverse du SNC, le SNP n'est pas protégé

par les os du crâne et de la colonne ; il n'est pas non plus recouvert par la barrière hémato-encéphalique qui assure l'isolation du SNC. Ce manque de défense laisse le SNP beaucoup plus exposé aux lésions mécaniques et chimiques (Maton, 1993).

Le système nerveux périphérique comprend le système nerveux somatique et le système nerveux autonome. Les nerfs crâniens font également partie du SNP, à l'exception notable du nerf optique (nerf cranien n° II) et de la rétine qui sont une extension du diencéphale. Une des caractéristiques du SNP est la présence de cellule de Schwann qui myélinise une grande partie des axones périphériques ; alors que dans le SNC, ce sont les oligodendrocytes qui remplissent cette fonction (Fix, 2012).

#### **I.4. La barrière hémato-encéphalique et la barrière nerveuse périphérique :**

##### **I.4.1. La barrière hémato-encéphalique**

C'est une barrière située entre le sang et le parenchyme cérébral. La BHE est formée de trois éléments :

- des cellules capillaires jointives ne présentant ni pores, ni fenestration et réunies entre elles par des jonctions serrées : ce système fait de la cellule endothéliale le lieu de passage obligé de toute substance passant du sang vers le parenchyme cérébral ;
- une membrane basale ;
- des prolongements astrocytaires (ou pieds astrocytaires) reliés entre eux par des jonctions semi-perméables de type *gap junctions*. Ces jonctions confèrent aux astrocytes un rôle régulateur de l'espace extracellulaire des neurones plutôt que de la barrière infranchissable comme la barrière formée par les cellules endothéliales. Il s'agit ici d'astrocytes de type I, différents des astrocytes de type II engainant les nœuds de Ranvier.

La BHE est le lieu des phénomènes suivants :

- des phénomènes de diffusion passive, pour les substances volatiles (gaz anesthésiques, les substances lipophiles et la fraction non ionisée à pH physiologique ;
- des processus de transport actif concernant principalement les substances hydrosolubles et qui se déroulent dans les cellules astrocytaires et endothéliales qui constituent la BHE ;
- un effet de barrière enzymatique, dont sont responsables les cellules endothéliales et les cellules gliales qui, par un métabolisme très actif, modifient ou dégradent les substances qui pourraient être toxiques pour le cerveau ;
- un processus de tamis moléculaire, blocage des grosses molécules par la succession des membranes endothéliales et basales. Pour ces raisons la BHE est une barrière efficace pour nombre de substances neurotoxiques (Viala et Coll, 2005).

Les molécules liposolubles diffusent facilement dans tous les cas, que la BHE soit mature ou immature (chez l'enfant). Pour les molécules non liposolubles, il est maintenant acquis que les jonctions serrées sont présentes et fonctionnelles dès la naissance. Cependant chez l'adulte, il existe une diffusion passive des molécules non liposolubles tandis que le mode de transport est plus complexe dans un cerveau immature (celui de l'enfant) (Auvin, 2009).

#### **I.4.2. La barrière nerveuse périphérique :**

Les nerfs périphériques sont recouverts par deux gaines de tissus conjonctifs, la périnévre et l'épinévre, étroitement imbriquées à l'endonévre. La barrière nerveuse périphérique est irriguée par les vaisseaux sanguins dans l'endonévre et renforcée par les cellules lamellaires de la périnevre. Elle n'est pas aussi efficace que la barrière hémato-encéphalique, et les ganglions des racines dorsales sont généralement plus sensibles que les neurones du système nerveux central aux effets des neurotoxines (Jacobs, 1980).

## **II. PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX :**

### **II.1. Physiologie du neurone :**

Le cytoplasme du neurone contient un abondant réticulum endoplasmique rugueux, qui témoigne d'une importante activité de synthèse protéique pour la survie et le fonctionnement de la cellule. Les besoins énergétiques énormes des neurones nécessitent un grand nombre de mitochondries, en particuliers pour le fonctionnement des pompes ioniques et le maintien des potentiels de membrane. Un apport continu d'oxygène et de glucose est nécessaire pour la synthèse d'Adénosine triphosphate (ATP), puisque le neurone lui-même n'a aucune réserve en ATP. Cette consommation représente 15 à 20% de ce qui est utilisé par l'ensemble du corps humain, ce qui est très élevé par rapport au poids relatif du cerveau. Lors du jeûne, alors que la disponibilité en glucose est limitée, le neurone utilise progressivement le  $\beta$ -hydroxybutyrate et l'acétoacétate, ce mécanisme ne se met toutefois pas en place de manière instantanée ; en particulier, il est inopérant lors des épisodes hypoglycémiques aigus (Felten, 2011).

L'activité des éléments nerveux se traduit par des phénomènes électriques. Même si toutes les cellules vivantes ont une différence de potentiel entre les deux faces de leur membrane. Les neurones et les cellules musculaires sont les seules cellules excitables et ont la capacité de propager des signaux électriques sans atténuation sur une longue distance (vibert et coll, 2011).

#### **I.1.1. Potentiel de repos :**

La composition du liquide extracellulaire qui entoure les neurones est tout à fait différente de celle du cytoplasme. Les neurones maintiennent une haute concentration cytoplasmique potassium ( $K^+$ ) et en protéines chargées négativement. D'autres ions, tels le sodium ( $Na^+$ ), le chlore ( $Cl^-$ ) et le calcium ( $Ca^{++}$ ) sont beaucoup plus concentrés dans le liquide extracellulaire. En raison de la différence de répartition des molécules chargées électriquement, le cytoplasme a habituellement, un excès de charges négatives par rapport au

milieu extracellulaire. En absence d'influx synaptique, le neurone classique possède un potentiel membranaire de repos compris entre -70 et -60 millivolts (mV) (Pritchard et coll, 2002).

### **I.1.2. Potentiels gradués**

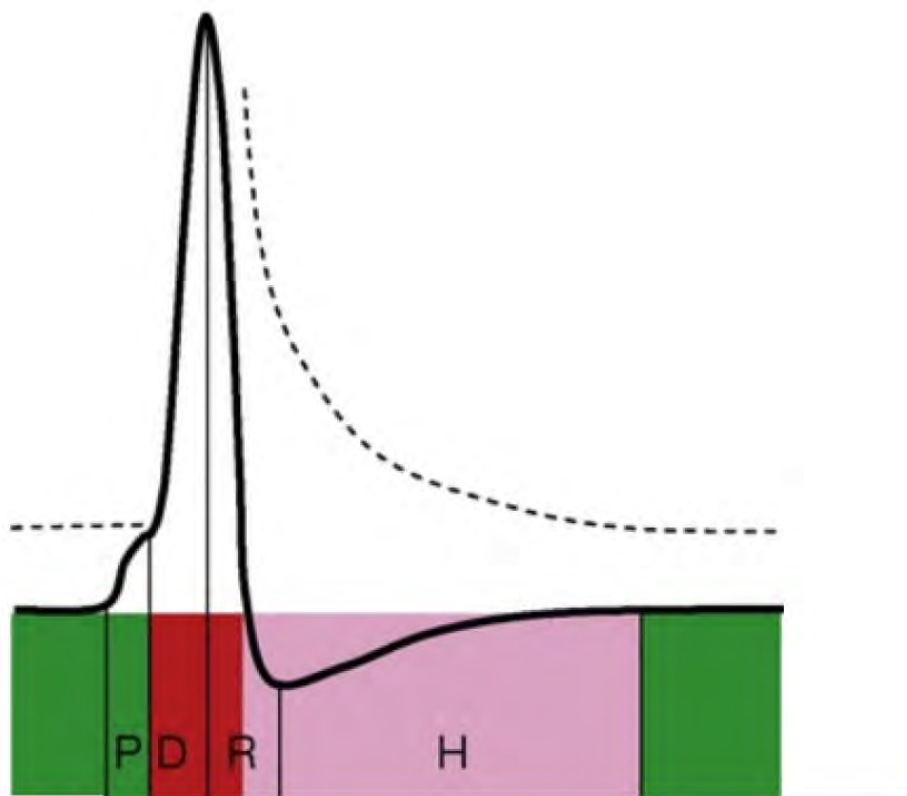
Les neurones, en libérant des molécules de neurotransmetteurs au niveau de leurs terminaisons synaptiques, provoquent des potentiels de membrane du neurone postsynaptique. La transmission synaptique, selon le type de neurotransmetteur libéré et les canaux ioniques mis en jeu, peut engendrer soit une dépolarisation soit une hyperpolarisation. Les changements locaux du potentiel de membrane postsynaptique de la dendrite ou du soma sont appelé ***potentiels gradués***, car leurs amplitudes peuvent varier. Les potentiels gradués sont toujours monophasiques et correspondant soit à une dépolarisation soit à une hyperpolarisation qui se propage passivement sur la membrane. Après avoir atteint rapidement une amplitude maximale, le potentiel gradué rejoint progressivement le potentiel de repos de la membrane. Les dépolarisations gradués sont aussi appelé ***potentiels postsynaptiques excitateurs*** (PPSE). Les hyperpolarisations graduées sont appelées ***potentiels postsynaptiques inhibiteurs*** (PPSI) (Pritchard et coll, 2002).

### **I.1.3. Potentiel d'action :**

Le potentiel d'action également connu sous le nom de *spike* (pointe), est le signal électrique élémentaire du système nerveux. Il diffère des potentiels gradués de plusieurs manières ; les potentiels d'actions sont tous identiques pour un même neurone, et ils ne diminuent ni de taille ni de puissance au cours de leur progression sur l'axone. Les enregistrements des potentiels d'actions montrent qu'il s'agit d'une dépolarisation brutale, rapide (environ 1ms) et réversible, d'environ 100mV d'amplitude. C'est un phénomène en tout ou rien, parce qu'il se produit avec une dépolarisation maximale si le stimulus déclenchant fait que le  $V_m$  (maximum de potentiel) atteigne le seuil ou ne se

produit pas si le  $V_m$  reste en dessous du seuil. Le potentiel d'action présente un déroulement temporel en quatre phases (Figure 5) :

- Prépotentiel (P) : Il n'est visible que lorsque le  $V_m$  est enregistré dans le corps du neurone. Il correspond à une augmentation de la perméabilité sodique, qui entraîne une réduction du potentiel membranaire. L'intérieur de la membrane est moins négatif et le potentiel s'approche de 0.
- Dépolarisation rapide (D) : d'une amplitude voisine de 80mV, elle est rapide ( $< 1\text{m/s}$ ) et atteint +30mV au sommet (*Overshoot*) ;
- Repolarisation rapide (R) : le potentiel de membrane revient rapidement à sa valeur initiale et même plus basse (-90mV). Pendant cette phase il existe une courte période pendant laquelle aucun potentiel ne peut être déclenché même pour des intensités de stimulation extrêmement fortes, car le canal  $\text{Na}^+$  de la membrane dépolarisée ne peut être activé : c'est la **période réfractaire absolue** car le neurone est insensible à tout stimulus ;
- Hyperpolarisation post-spike : la cellule est moins facilement excitable car elle est hyperpolarisée mais parce que la membrane est moins résistante du fait du stress membranaire durant le potentiel d'action. Durant cette phase, un PA d'amplitude et de vitesse d'établissement réduit ne peut être déclenché qu'au moyen de stimulations de forte intensité c'est la **période réfractaire relative (H)** (Vibert, 2011).

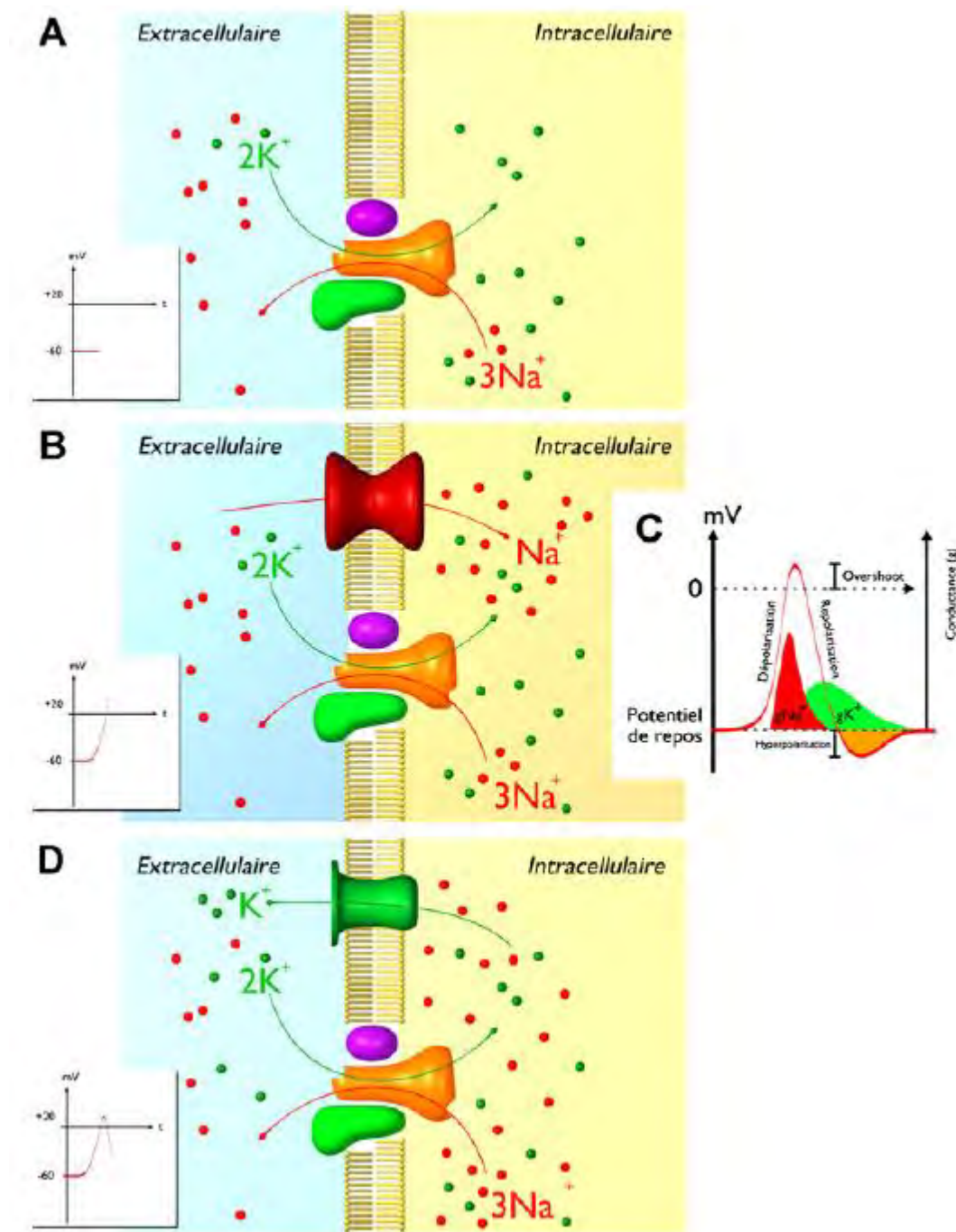


**Figure 5 : Potentiel d'action et ses quatre phases (Vibert, 2011).**

Prépotentiel (P) ; Dépolarisation (D) ; Repolarisation(R) ; Hyperpolarisation (H)

Les variations de polarisation constituant le potentiel d'action résultent de mouvements ioniques très rapides. Les courants locaux dépolarisent la membrane, en accroissant sa perméabilité vis-à-vis des ions sodium qui pénètrent dans la fibre et dépolarisent encore plus la membrane (première phase du potentiel de pointe). La dépolarisation entraîne une inactivation au sodium (réduction de la perméabilité) et une sortie de potassium (phase descendante du spike) repolarisant puis surpolarisant transitoirement la membrane (post potentiel positif). L'inactivation au sodium permet d'interpréter la période réfractaire ; celle-ci limite la fréquence des influx et rend impossible un retour en arrière des processus d'excitation le long d'un axone. Une augmentation de l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase ramènent les concentrations absolues de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$  à leurs valeurs initiales (Raoul, 1978).

La figure 6 schématise les mouvements d'ions à travers les canaux ioniques lors du potentiel d'action.



**Figure 6 : Potentiel d'action (Rigoard et coll, 2009)**

A. Etat de repos : l'équilibre de cet état dépend, d'une part, d'un transport ionique passif impliquant les gradients électrochimiques liés à la diffusion des ions au travers des canaux ioniques passifs et, d'autre part, d'un transport actif correspondant à l'effet électrogénique de la pompe Na/K-ATPase

B. Dépolarisation (augmentation brève de la conductance du sodium :  $g_{Na^+}$ ) : sous l'effet du stimulus, le potentiel membranaire de repos (négatif) diminue vers une valeur moins négative (dépolarisation). Quand il atteint une valeur critique appelée potentiel seuil ( $-40$  mV), le canal sodique dépendant du voltage est activé, ce qui aboutit à une « augmentation en avalanche » de la conductance sodique et à une entrée rapide de sodium dans la cellule (Fig. 6B).

C. Conductance et potentiel d'action : Durant la phase de dépolarisation, l'état de négativité de l'intérieur de la cellule n'est pas seulement réduit mais le potentiel membranaire peut même atteindre des valeurs positives (phénomène appelé overshoot, Fig. 6C).

D. Repolarisation (augmentation momentanée de la conductance du potassium ; de  $g_{K^+}$ ) : avant que l'overshoot ne soit atteint, la conductance sodique diminue couplée à une augmentation retardée de la conductance du canal potassique, ce qui permet aux ions potassium chargés positivement de diffuser de la cellule vers l'extérieur, concourant ainsi, avec l'aide de la pompe Na/K-ATPase (Fig. 6D), au rétablissement d'un potentiel de membrane négatif. (Rigoard et coll, 2009)

## **II.2. La transmission au niveau des synapses:**

Les cellules neuronales qu'elles soient sensibles (cellules sensorielles) ou motrices (muscles, glandes) sont reliées les unes aux autres par l'intermédiaire de synapses (il en est de même des cellules musculaires).

Dans les synapses électriques la transmission est directe, et se fait par passage d'ions de cellules à cellules par l'intermédiaire de canaux (connexons) comme par exemple les gap junctions. C'est ainsi qu'est transmise la stimulation au niveau du muscle lisse, du muscle cardiaque mais également au niveau des cellules rétinienne ou du SNC, enfin au niveau des liaisons entre cellules épithéliales ou cellules gliales.

Les synapses chimiques permettent le transfert d'informations au moyen d'une substance, un (neuro-) transmetteur (Silbernagl, 2001).

Au niveau des synapses chimiques, le schéma classique de la transmission est le suivant

- ✓ Un potentiel d'action arrive sur la terminaison présynaptique
- ✓ Ce potentiel d'action induit des modifications chimiques qui provoquent le déplacement des vésicules contenant le neurotransmetteur, vers la membrane présynaptique, la fusion de ses vésicules avec la membrane et la libération des molécules de neurotransmetteur dans la fente synaptique. Ce processus est appelé **l'exocytose**.
- ✓ Les molécules de neuromédiateurs traversent la fente synaptique par **diffusion**.
- ✓ Elles agissent ensuite sur des sites spécifiques (des récepteurs) de la membrane postsynaptique et provoquent un changement du potentiel de membrane postsynaptique. Selon le type de transmetteur et de récepteur mis en jeu, la stimulation peut avoir un effet excitateur ou inhibiteur au niveau de la membrane postsynaptique.
- ✓ Ces molécules sont rapidement éliminées de la fente synaptique par une enzyme ou recaptées au niveau de la membrane présynaptique. (Latash, 2002)

Il existe également de rares synapses à double fonctionnement électriques et chimiques (Ganong, 1977).

### **II.3. Les neuromédiateurs du système nerveux :**

La plupart des neurones du système nerveux central communiquent entre eux en sécrétant, à partir des terminaisons synaptiques, d'infimes quantités de substances chimiques (Pritchard, 2002).

Un composé chimique peut être classé comme un neurotransmetteur si :

- Il est présent dans le neurone présynaptique.
- Il est libéré du neurone présynaptique lors de la dépolarisation.

- Son application sur le neurone postsynaptique mime les effets physiologiques produits par la stimulation du neurone présynaptique.
- Il doit être inactivé au niveau de la synapse par un mécanisme.

Ainsi ces quatre critères permettent de définir un neurotransmetteur (Pritchard, 2002).

Dans le tableau I sont rassemblées les principales substances actives trouvées dans le système nerveux.

**Tableau I : Principales substances actives trouvées dans le système nerveux (Pritchard, 2002).**

Petites molécules		Neuropeptides	
<i>Amines biogènes</i>	Acétylcholine	<i>Peptides opioïdes</i>	Leucine enképhaline
	Dopamine		Méthionine enképhaline
	Noradrénaline		Beta-endorphine
	Adrénaline		Dynorphine
	Sérotonine	<i>Peptides hypophysaires</i>	Ocytocine
	Histamine		Vasopressine
<i>Acides aminés</i>	Aspartate		Hormone adénocorticotrope
	Acide gamma amino butyrique		Hormone thyreo-stimulante
	Glutamate	<i>Peptides gastro-intestinaux</i>	Cholécystokinine
	Glycine		Substance P
	Taurine		Neurotensine
	<i>Nucléotides</i>		Adénosine
Adénosine triphosphate			Insuline
<i>Rétrograde</i> (de post-synaptique à présynaptique)	Oxyde nitrique		<i>Autres</i>
		Somatostatine	
		Angiotensine	
		Neuropeptide gamma	

### II.3.1. Acétylcholine :

L'Acétylcholine (Ach) est le neurotransmetteur des jonctions neuromusculaires, des synapses ganglionnaires du système végétatif et de nombreux sites du système nerveux central.

Elle est synthétisée dans les cellules nerveuses à partir de l'acétyl coenzyme A (Acétyl CoA formé à partir du métabolisme du glucose) et de la choline au cours de la réaction catalysée par la choline acetyltransferase (CAT). La présence de CAT dans un neurone constitue donc une indication forte que l'Ach y est utilisé comme neurotransmetteur (Purve et Coll, 2001).

Après la libération de l'Ach dans la fente synaptique une enzyme hydrolytique, l'acétylcholinestérase (AChE) met fin à son effet sur les récepteurs postsynaptiques. La fente synaptique contient de fortes concentrations d'AChE qui dégrade l'Ach en acétate et en choline.

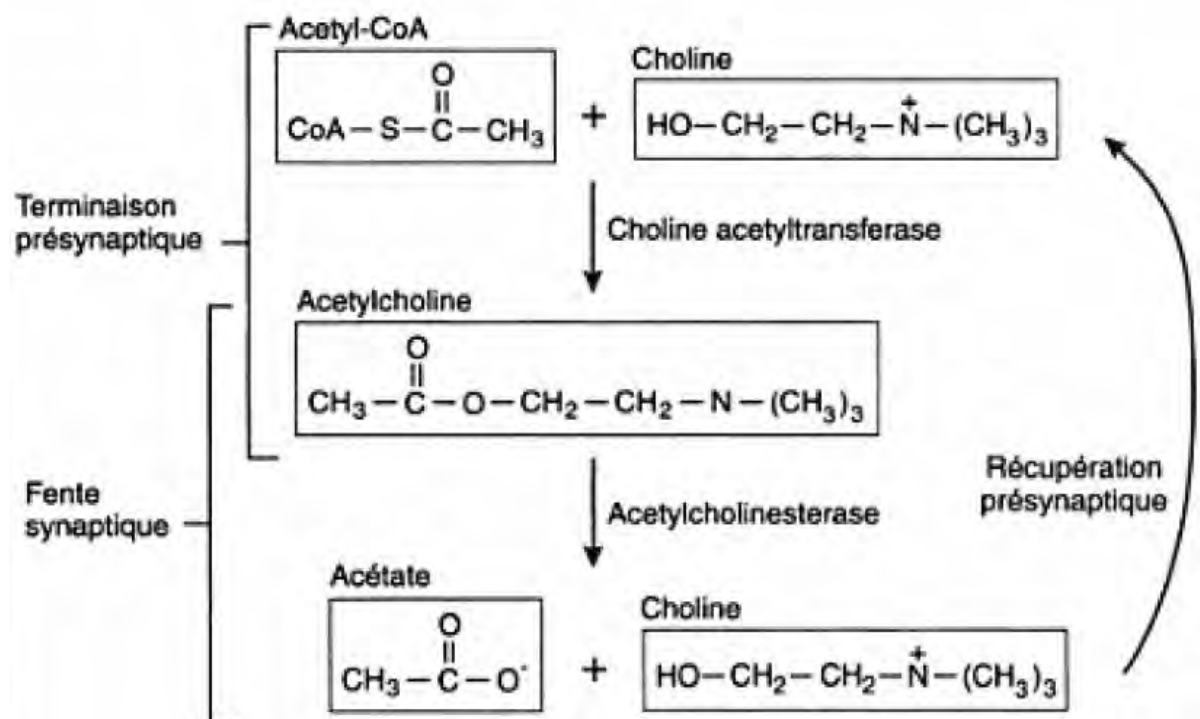
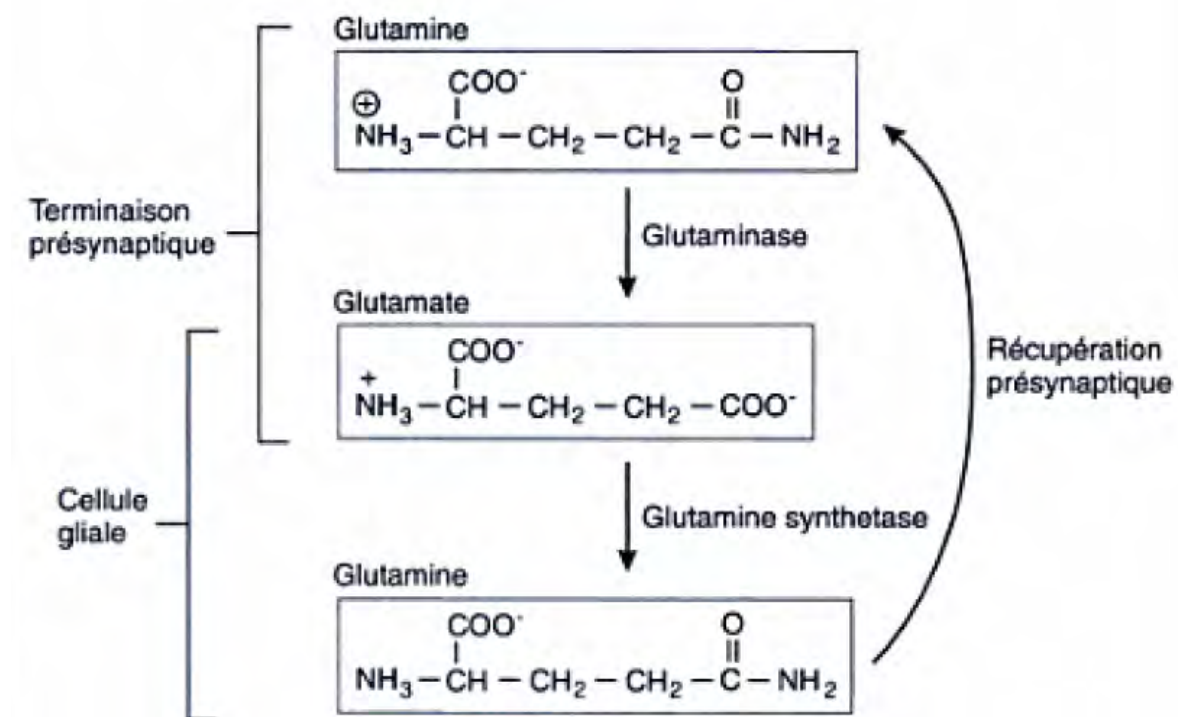


Figure 7 : Synthèse de l'acétylcholine (Pritchard, 2002).

### II.3.2. Le Glutamate :

Le Glutamate est un neurotransmetteur excitateur d'action rapide trouvé dans pratiquement toutes les régions du cerveau.

C'est un acide aminé synthétisé dans les terminaisons synaptiques à partir de la glutamine. La conversion en glutamate est catalysée par l'enzyme mitochondriale, la glutaminase. Une fois libéré de la synapse le glutamate est rapidement repris par des transporteurs de glutamate à haute affinité situé au niveau des cellules gliales et des terminaisons présynaptique. Les cellules gliales possèdent une enzyme, la glutamine synthétase qui convertit le glutamate en glutamine pour être ensuite recyclé (Pritchard, 2002).



**Figure 8 : Synthèse du glutamate (Pritchard, 2002).**

### II.3.3. Le GABA et la Glycine :

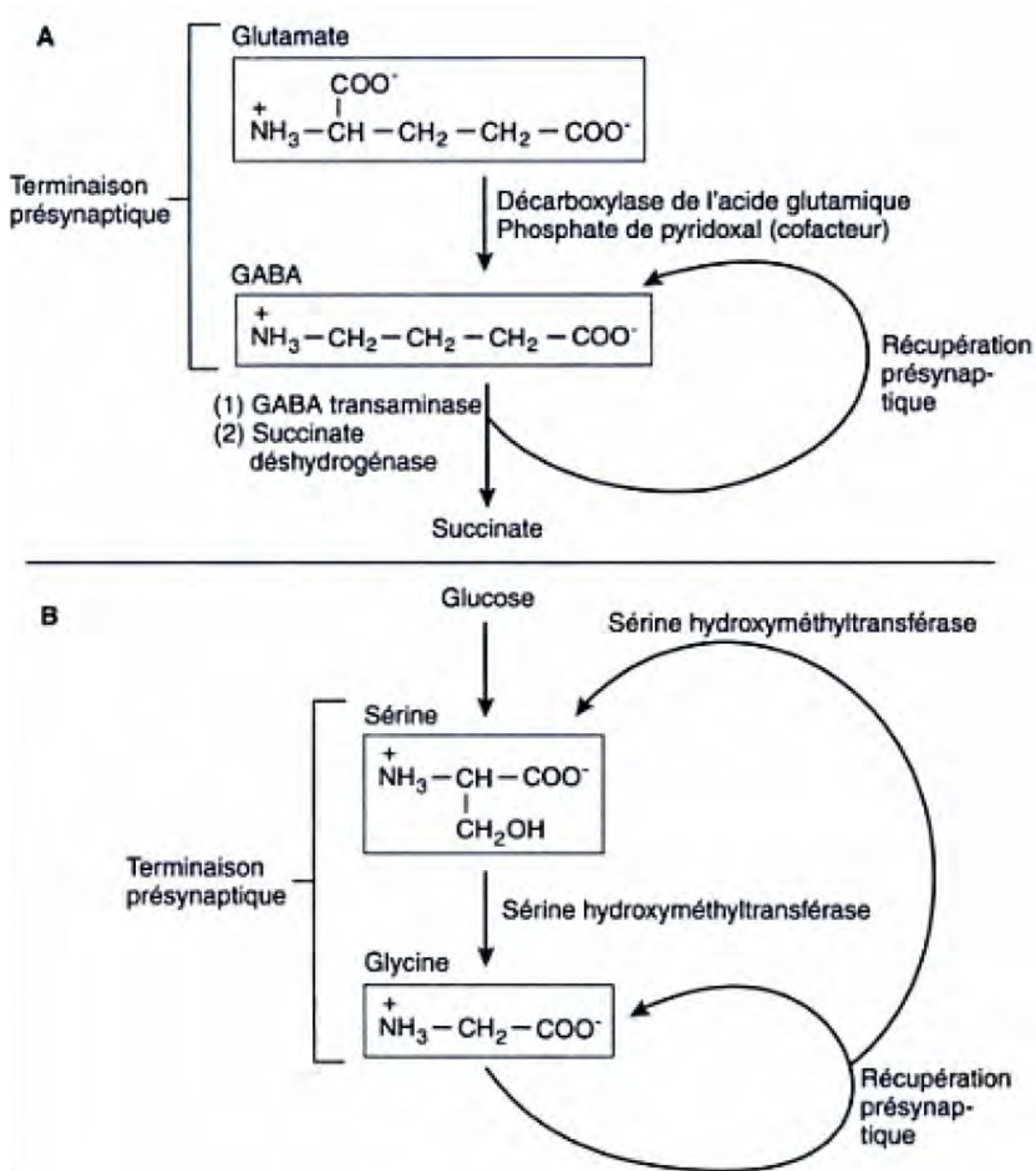
Ce sont les principaux neurotransmetteurs inhibiteurs utilisés par les neurones du SNC. La plupart des aires cérébrales contiennent des neurones GABAergiques alors que la glycine est essentiellement distribuée au niveau de la moelle épinière (Pritchard, 2002).

Le principal précurseur du GABA est le glucose, qui est métabolisé en glutamate par les enzymes du cycle de Krebs : le pyruvate et la glutamine peuvent toutefois servir de précurseurs. La conversion du glutamate en GABA

est catalysé par une enzyme qui se trouve exclusivement dans les neurones GABAergiques, la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) qui pour son activité a besoin du phosphate de pyridoxal comme cofacteur (Figure 9A).

Le mécanisme d'élimination du GABA est semblable à celui du Glutamate.

La Glycine est synthétisée à partir de la serine par l'isoforme mitochondriale de la serine hydroxymethyltransferase. Après avoir été libérée, par la cellule présynaptique, la glycine est rapidement éliminée de la fente synaptique par des transporteurs membranaires spécifiques (Figure 9B) (Purve et coll, 2001).



**Figure 9 : Synthèse du GABA et de la Glycine (Pritchard, 2002).**

#### **II.3.4. Les monoamines :**

Il y'a cinq monoamines, ou amines biogènes, reconnues comme neurotransmetteurs : les trois catécholamines (la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline) ainsi que l'histamine et la sérotonine.

### ➤ **Les catécholamines :**

Ainsi nommée à cause du noyau catéchol qu'elles ont toute en commun. Ils ont aussi le même acide aminé, la tyrosine comme précurseur. La première étape de la synthèse est catalysée par la tyrosine hydroxylase dans une réaction qui exige l'oxygène comme co-substrat et la tetrahydrobiopterine comme cofacteur et qui donne la dihydrophenylalanyldopa (DOPA)

- La dopamine résulte de l'action de la DOPA décarboxylase sur la DOPA. Bien que plusieurs régions du cerveau contiennent de la dopamine, la plus importante de ces régions est le striatum. Elle ne franchit pas facilement la barrière hémato encéphalique ce qui n'est pas le cas pour son précurseur, la lévodopa.
- La synthèse de noradrénaline requiert l'intervention de la dopamine bêta hydroxylase, qui catalyse la production de noradrénaline à partir de la dopamine. La dopamine est transportée par des vésicules jusque dans les terminaisons adrénergiques où elle est convertie en noradrénaline.
- L'adrénaline ne se trouve dans le cerveau qu'à des taux bien plus faibles que les autres catécholamines. L'enzyme de synthèse de l'adrénaline, la phenylethanolamine-N-methyltransferase, ne se trouve que dans les neurones adrelineo-sécréteurs.

Ces trois catécholamines sont éliminées par recapture par les terminaisons ou par les cellules gliales environnantes, recapture qui met en jeu un transporteur dépendant du  $\text{Na}^+$ . Les deux enzymes principales qui participent au catabolisme des catécholamines sont la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-methyltransferase (COMT). Les neurones et la glie contiennent de la MAO mitochondriale et de la COMT cytoplasmique (Purve et coll, 2001).

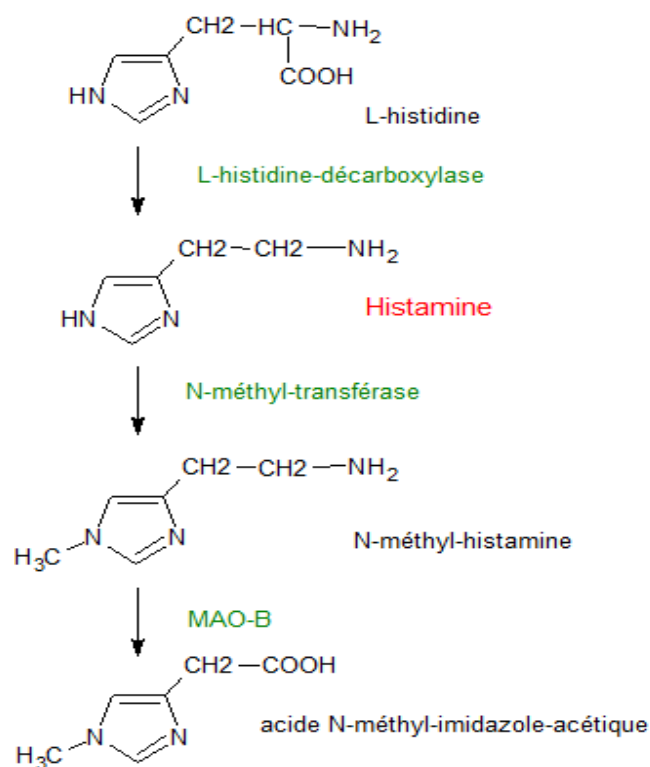
### ➤ **Histamine :**

Les neurones histaminergiques sont localisés pour l'essentiel dans l'hypothalamus postérieur, au niveau du noyau tubéro-mamillaire. Leurs axones innervent l'ensemble du cerveau, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Ils

sont actifs durant l'éveil mais pas durant le sommeil. Ils représentent le principal centre d'éveil du cerveau. Il a un rôle neuromodulateur central mais aussi dans la réponse immunitaire et dans la régulation acide de l'estomac. L'histamine est synthétisée à partir de la L-histidine, un acide aminé essentiel par l'enzyme histidine décarboxylase (Hass, 2003).

Une fois formée, l'histamine est soit stockée soit dégradée. La dégradation est assurée par l'histamine N-méthyl transférase, localisée dans le cytoplasme de nombreuses cellules, neurones et cellules gliales au niveau central. Le produit formé est ensuite dégradé par la MAO-B (monoamine oxydase B).

Dans les neurones, le renouvellement de l'histamine stockée dans les vésicules présynaptiques est rapide. Sa demi-vie est d'environ 30 minutes. Par contre, dans les mastocytes, l'histamine stockée dans les granules de sécrétion, est complexée avec des résidus d'acides divers (héparine, sulfate de chondroïtine) et sa demi-vie dans ce cas est beaucoup plus longue, de l'ordre de plusieurs semaines (Landry Y, 2009).



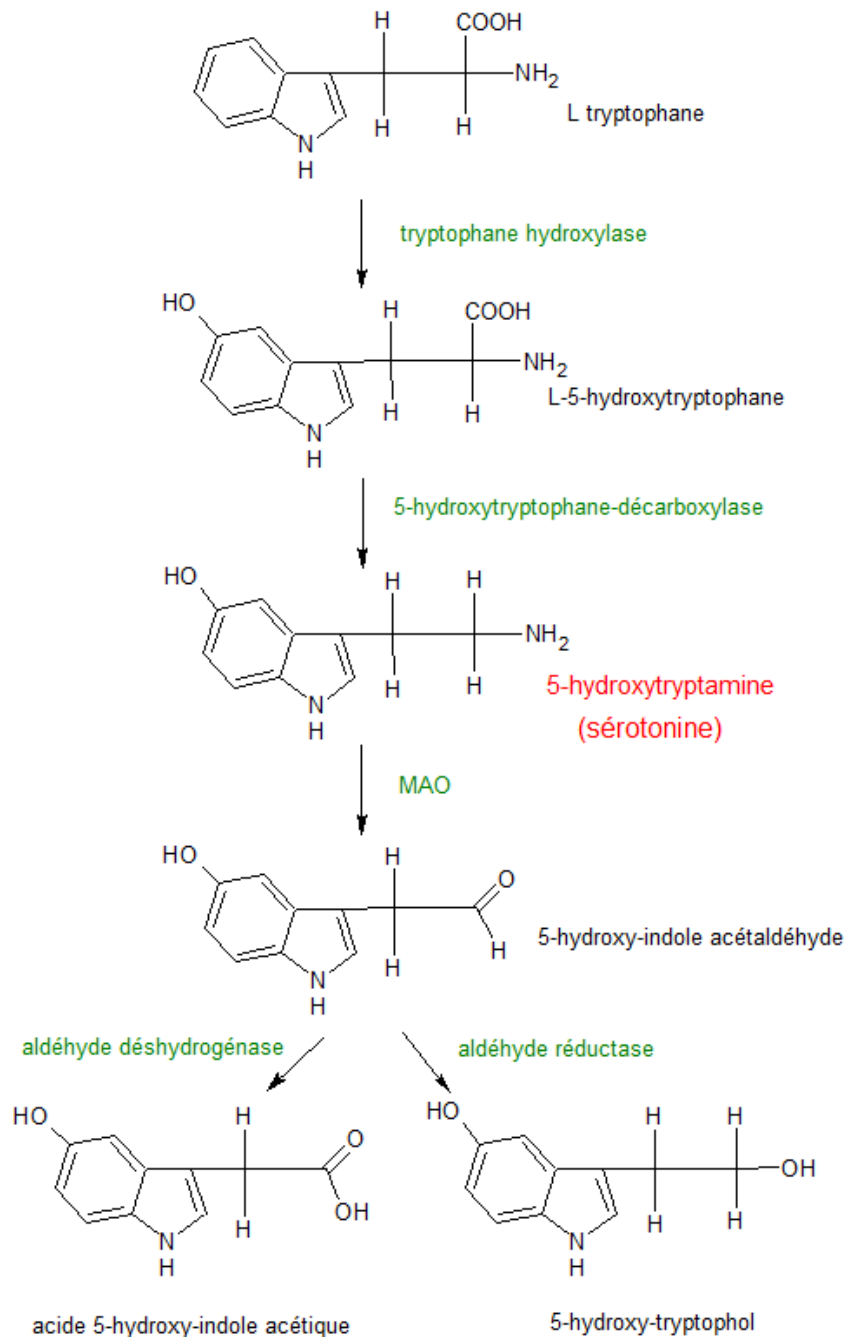
**Figure 10 : Synthèse de l'histamine**

### ➤ La sérotonine :

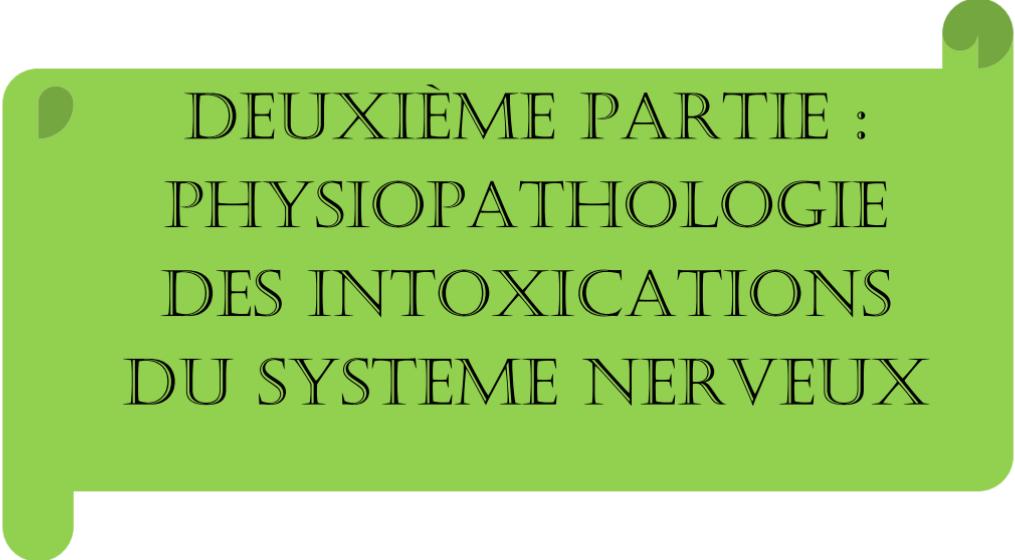
La sérotonine, encore appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT), est une monoamine, servant de neurotransmetteur dans le système nerveux central. Sa part dans le cerveau où elle joue le rôle de neurotransmetteur ne représente que 1 % du total du corps. Comme l'adrénaline, la noradrénaline et l'histamine, elle joue un double rôle d'hormone et de neuromédiateur du système nerveux central. Elle est impliquée dans la régulation du cycle circadien, dans le noyau suprachiasmatique (SCN), siège de l'horloge circadienne et « dans divers désordres psychiatriques tels que stress, anxiété, phobies, dépression ». Il est ainsi la cible de certains produits toxiques (ecstasy) qui en modifient l'activité. La biosynthèse de la sérotonine est réalisée dans les neurones ou les cellules entérochromaffines. Elle est fabriquée à partir du tryptophane, un acide aminé qui est apporté au cerveau par la circulation sanguine entre autres. Le tryptophane est absorbé par les neurones grâce à un transporteur membranaire non sélectif. Certains neurones du noyau du raphé, situé au sein du tronc cérébral, transforment le tryptophane en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) grâce à une enzyme, la tryptophane hydroxylase. L'activité de la tryptophane hydroxylase dépend essentiellement de la disponibilité en substrat. Le 5-hydroxytryptophane est ensuite converti en sérotonine (5-HT) par une autre enzyme, une décarboxylase, la 5-hydroxytryptophane décarboxylase (L-amino acide décarboxylase, AADC). Cette enzyme n'est pas sélective car elle assure aussi la décarboxylation de la L-dopa. La sérotonine synthétisée dans le cytoplasme est ensuite stockée dans les granules par l'intermédiaire de transporteurs vésiculaires, nommés VAMT-1 et -2, communs aux diverses monoamines. L'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison synaptique, provoque la libération de la sérotonine par exocytose, dans la fente synaptique. Elle peut alors suivre quatre voies :

- Être captée par des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques et assurer la transduction du signal neuronal ;

- être recaptée par des récepteurs sérotoninergiques présynaptiques ;
- être dégradée par la monoamine oxydase MAO ; (Cuesta, 2009 ; Filion, 1998).



**Figure 11 : Synthèse de la Sérotonine**



DEUXIÈME PARTIE :  
PHYSIOPATHOLOGIE  
DES INTOXICATIONS  
DU SYSTEME NERVEUX

## *Deuxième partie: PHYSIOPATHOLOGIE DES INTOXICATIONS DU SYSTEME NERVEUX*

---

La description de la physiopathologie des substances neurotoxiques peut se concevoir selon deux approches différentes, permettant de poser les bases diagnostiques, de la prévention et du traitement des effets de ces substances. La première approche consiste à classer les substances neurotoxiques. On peut ensuite tenter de comprendre comment elles agissent au niveau du système nerveux (action directe ou indirecte) et rechercher leur site d'action cellulaire ou subcellulaire (Viala, 2005).

### **I. CLASSIFICATION DES SUBSTANCES NEUROTOXIQUES**

Cette classification des neurotoxiques peut se faire suivant leur origine ou l'impact sanitaire de leur effets.

#### **1. Neurotoxiques d'origine naturelle**

Parmi ces substances on peut distinguer les minéraux (métaux toxiques), les substances d'origine végétale (substances hallucinogènes, curares, alcaloïdes divers) et enfin les venins d'origines animales. Ces substances conduisent à des intoxications le plus souvent individuelles (Viala, 2005).

##### **➤ Les plantes toxiques :**

Les végétaux (plantes et fruits) sont à l'origine d'environ 5 % des cas d'intoxications humaines, signalées par les centres antipoison en France. Les circonstances de l'intoxication sont accidentelles dans la majorité des cas et elles concernent surtout le jeune enfant. Cependant, certaines plantes contiennent des substances fortement toxiques (solanine, hétérosides, aconitine, autres alcaloïdes...) qui sont à l'origine d'intoxications sévères en rapport avec un geste suicidaire, une confusion avec une plante comestible au moment de la cueillette ou encore une consommation de plantes à visée « thérapeutique » ou addictive. Ces types d'intoxication, lorsqu'ils sont repérés nécessitent un traitement en milieu hospitalier et une surveillance clinique attentive (Kintz, 2012).

### ➤ **Les minéraux :**

Les métaux sont parmi les plus anciens toxiques connus, ceci est lié à leur usage ancien. Il y a eu pendant une très longue période, une absence totale de préoccupation en ce qui concerne leur impact sur la santé de l'homme, ainsi que sur l'environnement. Outre leurs applications et incommensurables avantages, certains métaux lourds peuvent se révéler potentiellement neurotoxiques. Quelques métaux, comme le plomb, l'arsenic, le chrome et le mercure, posent des défis graves et ont été classés comme neurotoxiques. Avec les progrès récents dans la technologie, l'exposition à des métaux toxiques a considérablement augmenté ces dernières années. De plus, ils sont bioaccumulables, d'où des effets à plus ou moins long terme. Une caractéristique importante des métaux au plan toxicologique est qu'ils ont la capacité de réagir dans les processus biologiques après la perte d'électron(s). Ils présentent en outre la particularité d'être à faible dose pour nombre d'entre eux essentiels dans le métabolisme, mais ils peuvent devenir toxiques à dose plus élevée. Ils se distinguent également de nombreuses autres substances toxiques par le fait qu'ils ne sont pas métabolisés dans l'organisme, exception faite de l'arsenic qui subit une méthylation hépatique (Kintz, 2012)

Dans une analyse de l'OMS, on estime que environ 4,9 millions de décès (8,3% de la mortalité totale dans le monde entier) sont imputables à une exposition environnementale et la gestion inappropriée des produits chimiques, y compris les métaux, et les conséquences semblent être particulièrement plus importantes pour les communautés des pays à faible revenu (Pruss-Ustun et coll, 2010). De précédents rapports indiquent 9100 morts en raison de la consommation d'eau de nappe phréatique contaminée à l'arsenic au Bangladesh (Gupta, 2014)

### ➤ **Les champignons**

Les toxines d'origines fongiques, ou mycotoxines, sont des produits chimiques synthétisés par des champignons qui sont toxiques pour les vertébrés et d'autres groupes d'animaux à de faibles concentrations (Bennett et Klich, 2003). 25% de

l'approvisionnement en aliments du monde peuvent être contaminés par des mycotoxines (Park et coll., 1999) et avec le changement climatique est prédite une augmentation de la contamination probable des humains et des animaux aux aliments contaminés aux mycotoxines (Miraglia et coll, 2009; Magan et coll, 2011).

Il y a des centaines de composés qui ont été classés comme des mycotoxines et de ces composés environ 50 ont été étudiés en détail. Les mycotoxines sont généralement résistants aux procédés de fabrications industrielles (CAST 2003). Les espèces fongiques toxigènes les plus importantes sont du genre *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium* (Coppock et Jacobsen, 2009).

### ➤ Les Toxines marins

Une quantité considérable de la littérature a relaté la morbi-mortalité des chercheurs Australiens et Américains liées à des piqûres de méduses.

Ainsi de nombreuses neurotoxines ont été identifiées à partir d'organismes marins urticants, et leurs mécanismes moléculaires ont été élucidés. Ces troubles neurologiques vont de la myopathie, la neuropathie périphérique, et une dysautonomie, des convulsions, le coma et la mort.

Le syndrome neurologique le plus répandu résultant de biotoxines marines ingérés est la ciguatera. C'est une intoxication alimentaire par la chair de poissons contaminées par la microalgue benthique *Gambierdiscus toxicus* présente dans les récifs coralliens. Comme de nombreuses toxines naturelles et artificielles, la ciguatoxine s'accumule dans les organismes et sa concentration augmente au fur et à mesure que l'on monte les échelons de la chaîne alimentaire, selon le principe de la biomagnification.

Un syndrome moins fréquent, mais peut-être plus bien connu se produit avec la tétródotoxine. Cette dernière est présente chez certaines espèces de poisson, les tétraodons. La tétródotoxine est une neurotoxine puissante produite par quatre souches différentes de bactéries : *Aliivibrio fischeri*, *Pseudomonas sp*, *Vibrio altermonas* et *Vibrio alginolyticus*. Chez les poissons Tétraodons (poisson globe

ou Fugu), la tétrodotoxine se concentre dans le foie, les viscères, la peau et les gonades. Les poissons femelles sont considérés plus toxiques que les mâles puisqu'ils ont des concentrations élevées de toxines au niveau des ovaires (Dobbs, 2009).

### ➤ **Les venins d'origines animales**

L'épidémiologie des envenimations est difficile à faire. Lorsque des régions tentent de définir des statistiques sur les envenimations, ils sont souvent inexacts. De nombreuses morsures ou piqures fatales se produisent dans des régions éloignées du monde et ne sont pas signalés. Souvent, la victime n'a pas connaissance d'une envenimation qui provoquant des réactions locales ou douces ou bien l'histoire de morsure ou de piqure est difficile de vérifier, en particulier dans le cas des enfants. Par conséquent, les estimations par les experts du monde varient considérablement. Un consensus estime 50.000 décès par an d'envenimations et un nombre total de cas dépassant 1 million. Les toxines sont produites par ces animaux pour la survie de l'espèce. Ils sont principalement utilisés pour l'obtention de moyens de subsistance, pour la défense du territoire ou contre les prédateurs. Ces espèces venimeuses peuvent être, des crustacées (*Speleonectes tulumensis*), des serpents (le taïpan du Désert, cobra royal), des poissons (le poisson-globe), des araignées tel que l'araignée-banane ou les pieuvres tel que la pieuvre à anneaux bleus (Dobbs, 2009).

## **2. Médicaments neurotoxiques**

La neurotoxicité des médicaments est fréquente mais peu connue. Elle dépend des produits utilisés et peut être un facteur limitant du traitement avec un impact immédiat sur la qualité de vie. Elles peuvent être dues à un effet indésirable du médicament ou à un surdosage.

Les principaux médicaments pour lesquels la neurotoxicité est décrite sont :

### ➤ **Antibactériens:**

La neurotoxicité des antibiotiques est un effet indésirable bien répertorié, il reste parfois mal connu des cliniciens. Elle est fréquemment associée à une

accumulation de ces antibiotiques chez des patients souffrant d'insuffisance rénale (IR). La neurotoxicité peut survenir même si la réduction posologique recommandée chez l'insuffisant rénal dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) a bien été respectée. De nombreux cas de troubles neurologiques induits par les bétalactamines ont été notifiés, au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens entre 1997 et 2007, chez des patients IR. L'accumulation des antibiotiques a, dans certains cas, pu être mise en évidence par des mesures des concentrations de ces molécules dans le sérum et/ou le liquide céphalorachidien (LCR) des patients par méthodes chromatographiques. Le tableau II donne des Cas cliniques notifiés au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens entre 1997 et 2007 (Lemaire-Hurtel, 2008)

**Tableau II : Cas cliniques notifiés au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens entre 1997 et 2007 : étude des cas par rapport aux recommandations des RCP et du GPR antibactériens (Lemaire-Hurtel, 2008)**

Cas	Âge Sexe	Antibiotique	Posologie	Fonction rénale	Effet indésirable	Concentration sérique (µg/mL)	Recommandations suivies (RCP)	Recommandations suivies (GPR antibactériens)	Évolution
1	60/F	Imipénem + cilastatine	500 mg × 3/j pendant 6j	Créat : 206 µmol/L Cl : 26 mL/min	Myoclonies à j6	Pas de dosage	Posologie : oui Dose max : non	Oui	Favorable
2	84/M	Céfotaxime	4 g/j	Créat : 317 µmol/L Cl : 20 mL/min	Encéphalopathie myoclonique à j6	Dosage trop tardif	Oui	Non	Favorable
3	26/F	Imipénem + cilastatine	1 g/j pendant 12j	Hémodialysé chronique	Myoclonies puis crise généralisée	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
4	75/M	Imipénem + cilastatine	1 g/j pendant 5j	Hémodialysé chronique	Crise convulsive généralisée à j3	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
5	67/F	Céfotaxime	3 g/j pendant 7j	Créat : 103 µmol/L, Cl : 51 mL/min à la sortie	Désorientation, hallucinations	Pas de dosage	Oui	Non	Favorable
6	86/M	Imipénem + cilastatine	500 mg × 2/j	Créat : 317 µmol/L Cl : 19 mL/min	Tremblements, myoclonies	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
7	70/M	Pipéracilline	2 g × 4/j pendant 17j	Créat : 280 µmol/L Cl : 26 mL/min	Crises convulsives	71,4 µg/mL	Oui	Oui	Favorable
8	43/F	Céfotaxime	1 g × 3/j pendant 2j	Créat : 110–150 µmol/L Cl : 40 mL/min	Crises convulsives	113 µg/mL	Oui	Non	Favorable
9	61/F	Pipéracilline	4 g × 3/j pendant 7j	Cl : 37 mL/min	Myoclonies, crises tonico-clonique	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
10	81/F	Amoxicilline + ac clavu, céfépime	2 g × 3/j amoxicilline + 2 g × 2/j céfépime	IRA anurie	État de mal épileptique	Amox : 381 ; céfépime : 224 µg/mL	Non	Non	Décès
11	67/M	Imipénem + cilastatine	500 mg × 4/j pendant 4j	Créat : 202 à 468 µmol/L Cl : 17,5 mL/min	Encéphalopathie	Pas de dosage	posologie : oui, dose max : non	Non	Favorable
12	70/M	Ceftriaxone	?	Créat : 84 µmol/L	Crises convulsives	Pas de dosage	Non documenté	Non documenté	Favorable
13	49/M	Imipénem + cilastatine	500 mg × 6/j pendant 15j	IR fonctionnelle	Crises convulsives	Pas de dosage	Non documenté	Non documenté	Favorable
14	61/M	Céfépime	500 mg/j puis 2g	Créat : 673 µmol Cl : 14 mL/min	État de mal épileptique	60 µg/mL 24 h après dernière dose	Oui	Oui initialement puis non quand augmentation de posologie	Favorable
15	47/F	Pipéracilline	4 g × 4/j pendant 11j	IR de niveau non connu	Myoclonies, agitation, confusion	7,14 jours après l'arrêt	Non documenté	Non documenté	Favorable
16	77/M	Céfépime	3 g/j pendant 5j	Créat : 217 µmol/L Cl 17 mL/min	Confusion j2, encéphalopathie, état de mal épileptique j4	57 µg/mL 12 h après dernière dose, 41 µg/mL 33 h après et 14 µg/mL dans LCR	Oui	Non	Favorable

### ➤ Antitumoraux:

La neurotoxicité des chimiothérapies demeure fréquemment un facteur limitant la séquence thérapeutique. La toxicité neurologique centrale de ces médicaments est fonction de leur capacité à traverser la barrière hématoencéphalique.

Les médicaments diffusant aisément sont ceux dont la toxicité neurologique est la plus importante : alkylants (métabolites du cyclophosphamide et de l'ifosfamide, le thiotépa et le melphalan à fortes doses), busulfan, dérivés du platine, aracytine et méthotrexate. En dehors de l'atteinte cérébelleuse liée à l'aracytine, les signes cliniques révélateurs de la toxicité neurologique des

chimiothérapies sont peu spécifiques allant d'une trouble de la conscience, convulsions, anomalie du comportement et déficit moteur. Ces signes de toxicité neurologique sont très polymorphes et peuvent mimer une récurrence tumorale, une métastase, ou un accident vasculaire cérébral. Elle peut aussi se caractériser par des paresthésies, des diesthésies, des sensations de brûlures, une diminution ou une abolition des réflexes ostéo- tendineux. Des troubles du goût ont été notés avec les sels de platine. L'existence d'une neuropathie sous- jacente (diabète, dénutrition, alcoolisme) aggrave les symptômes. Les troubles neurosensitifs chimio- induits peuvent régresser plus ou moins rapidement (plusieurs mois) et plus ou moins complètement (Lebrun, 1999 ; Camus, 2013).

### **3. Neurotoxiques d'auto-intoxication**

Ce sont des substances neurotoxiques utilisées dans le cadre des comportements d'auto-intoxication comme l'alcool, le tabac, les suicides, les intoxications médicamenteuses volontaires (IMV) et évidemment dans les toxicomanies.

Cependant la consommation excessive d'alcool concerne 27 % de la population entre 18 et 75 ans avec une sex-ratio de trois hommes pour une femme. Le risque de consommation excessive chronique culmine entre 45 et 75 ans dans les deux sexes, alors que les alcoolisations excessives ponctuelles sont bien plus élevées chez les jeunes hommes de 18 à 35 ans (Donnadieu-Rigolea, 2012).

L'alcoolisme chronique peut être lié à de multiples pathologies : de l'encéphalopathie hépatique à l'encéphalopathie de Wernicke en passant par le syndrome de Korsakoff, la maladie de Marchiafava-Bignami, l'encéphalopathie pellagreuse et la myélinolyse centropontine. Chacune de ces conséquences est associée à des modifications cérébrales liées à la prise d'alcool, qui sont bien caractérisées (Chanraud, 2015).

Quant à l'incidence des IMV en France avant 1970, chez les adolescents et les adultes, était estimée à 1–1,5 pour 1000 habitants par an; dans les années 1980, elle passait à 3–3,5 pour 1000 habitants par an. Parallèlement, leur gravité a

diminué en raison de l'évolution de la composition chimique des médicaments les plus employés et des progrès des traitements symptomatiques.

La nature des produits utilisés dans les IMV résulte de multiples facteurs. La relation médicament ingéré et médicament prescrit a été clairement établie, 80 % des produits incriminés étant prescrits sur ordonnance. La plupart des IMV examinées au sein d'un service d'urgence sont le résultat d'un geste suicidaire, et la moitié de ces patients sont des récidivistes; les deux tiers de ces suicidants ont un suivi médical et/ou psychiatrique et la plupart d'entre eux un soutien médicamenteux (Staikowsky, 2005).

#### **4. Neurotoxiques produits par l'industrie chimique**

Selon l'Unesco, chaque année, de 300 milliards à 500 milliards de kilos de métaux lourds, boues toxiques, solvants, et autres déchets dangereux sont déversés dans les mers par les industriels du monde entier. Cela représente en moyenne 12 700 kilos de polluants, chaque seconde, qui viennent infecter les eaux. Ces substances produites par l'industrie leur problématique font intervenir à la fois une dimension écologique et une dimension de prévention (notamment en ce qui concerne les risques industriels, et l'hygiène et la sécurité dans les industries et les laboratoires de recherche). Parmi les éléments recensés, les agents les mieux caractérisés sont les métaux, les solvants organiques et les pesticides, en particulier les composés organophosphorés, ainsi que de nouveaux produits, tels que les agents bromés (Labie D, 2007).

##### **➤ Le MeHg**

Le méthylmercure présent dans l'environnement résulte de la méthylation du mercure inorganique. Le mercure provenant principalement de sources de combustion, telles que des centrales électriques au charbon et des incinérateurs d'ordures, se dépose dans des lacs et cours d'eau où il est transformé en MeHg par des bactéries sédimentaires. Ce dernier possède la capacité de s'accumuler dans les organismes (bioaccumulation) et de se concentrer tout au long des chaînes alimentaires (biomagnification), en particulier dans la chaîne alimentaire

aquatique : les poissons (surtout les truites, brochets et perches d'eau douce), et mammifères marins prédateurs (requins, grands thons et espadons d'eau de mer). Plus un poisson se situe à un niveau élevé de la chaîne alimentaire, plus il a tendance à avoir un taux élevé de mercure. La consommation de poissons et de mammifères marins contaminés représente la principale source d'exposition humaine au MeHg, notamment chez les populations dont l'alimentation repose largement sur ce type de nourriture. La concentration de mercure présent dans les poissons varie selon l'espèce entre 0,05 et 1,4 mg/kg. Les premiers accidents écologiques très sérieux sont illustrés par la dramatique intoxication entre 1953 et 1956 de villageois de la Baie de Minamata au Japon. Elle faisait suite à la consommation de poissons et coquillages contaminés par le MeHg formé à partir du sulfate mercurique rejeté par une usine de production d'acétaldéhyde. L'apport quotidien en mercure total par les poissons frais consommés a été estimé entre 2 et 5mg pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Le même scénario s'est produit à Niigata le long du fleuve Agano en 1964-1965. Plusieurs séries de cas d'intoxication à partir de farines issues de graines traitées par des organomercuriels se sont produites en Irak en 1956, en 1960 et en 1971-1972 et au Guatemala. À l'heure actuelle, il existe un risque d'exposition des populations fortement consommatrices de poisson, comme dans les Îles Féroé, ou s'il existe une pollution environnementale par le mercure inorganique, susceptible de se transformer en MeHg (par exemple, du fait de l'orpaillage en Guyane) (Bensefa-Colas, 2011).

### ➤ **Le plomb**

Le plomb est un métal présent partout dans notre quotidien. Il y a près d'un siècle que des cas d'intoxication aigue par le plomb avaient été signalés en Australie chez des enfants qui, en jouant, avaient ingéré des peintures au plomb. Ajoutons qu'en France, la découverte de cas de saturnisme, liés à la présence de fortes teneurs en plomb dans l'eau destinée à la consommation humaine dans les

Vosges au début des années 1980, a conduit les pouvoirs publics à prendre des mesures afin de limiter ce risque. (Labie D, 2007)

En 2008 au Sénégal suite à une série de décès inexplicables survenus entre novembre 2007 et février 2008 chez des enfants du quartier de NGagne Diaw à Thiaroye sur Mer à Dakar (Sénégal). Ces enquêtes effectuées par les autorités sanitaires et environnementales ont révélé une contamination de la zone consécutive au recyclage informel de batteries au plomb. De plus, certains des frères et sœurs ainsi que certaines des mères des enfants décédés présentaient une très forte plombémie, supérieure bien souvent à 1000 µg/l (OMS, 2008).

#### ➤ **Les diphenylpolychlorés**

Ces produits (PCB) ont été utilisés comme isolants électriques, et des contaminations industrielles ont été décrites dans des pays asiatiques, Japon et Taiwan. Les études épidémiologiques mettent en évidence un déficit infra clinique du développement : hyperactivité, troubles de la mémoire et de l'attention, QI total et verbal diminué. Les troubles s'observent dans l'enfance et la préadolescence chez des sujets ayant été exposés pendant la vie fœtale (Jacobson, 1996).

#### ➤ **Les solvants**

Le cas particulier des solvants organiques doit être mentionné en raison du très grand nombre de ces substances (plusieurs milliers), de leurs utilisations massives dans des produits de consommations courantes (peintures, etc.), et du nombre considérable de personnes exposées dans le cadre de leur travail (près de 10 millions de travailleurs en Europe). Les intoxications aiguës, souvent professionnelles, sont bien connues, elles sont présentes dans les sociétés industrialisées et sont responsables de nombreuses intoxications, touchant le système nerveux central ou périphérique (White, 1997).

### ➤ **Les pesticides**

On en connaît plus de 600 : insecticides, fongicides ou raticides. Il est aujourd'hui démontré que l'exposition chronique aux pesticides peut induire une altération des performances cognitives et psychomotrices associée à une atteinte neuronale chez l'homme. Cette relation a été clairement identifiée pour la maladie de Parkinson (Thany, 2013). Les mécanismes de neurotoxicité des pesticides et leur impact en santé publique demeurent encore largement inexplorés (Barouki, 2013).

Ici les populations concernées peuvent être considérable et atteintes pendant de longues périodes. (Viala, 2005).

### **5. Neurotoxiques utilisés comme armes chimiques**

Les neurotoxiques font partie de l'arsenal des différentes armes chimiques. Ce sont des produits dérivés d'insecticides organophosphorés. Ils sont des dérivés esters, amides ou soufrés des acides phosphorique, phosphonique, phosphorothioïque ou phosphonothioïque. Parmi ces armes chimiques neurotoxiques on peut décrire :

#### **❖ Les agents G : (tabun, sarin, soman)**

Ce sont des dérivés esters de l'acide cyano- ou fluorophosphonique, dont l'extrême toxicité est dépendante du groupement X (cyanide,...) mais ils sont non persistants le plus souvent. Ils sont 4 à 6 fois plus denses que l'air, solubles dans l'eau, les solvants organiques et les graisses. Une hydrolyse qui se produit au contact de l'eau atténue leur toxicité.

#### **- Le Tabun ou agent GA :**

Le tabun est le N-diméthylaminocyanophosphite d'éthyle ou  $C_5H_{11}N_2O_2P$ . Il est impur et présente une légère odeur lors de la vaporisation. Il agit par absorption pulmonaire ou cutanée et peut entraîner la mort en une vingtaine de minutes (Saïssy JM, 1999).

### **- Le Sarin ou GB :**

Le sarin est le méthylfluorophosphonate d'isopropyle ou  $C_4H_{10}FO_2P$ . Il a été développé en 1938. Son nom évoque les initiales de ses créateurs : Schrader, Ambrose, Rudiger, Van der Linde. Le Sarin est incolore, sans odeur et surtout très volatil (son évaporation survient 36 fois plus rapidement que celle du Tabun). Il agit par inhalation et par absorption cutanée. Il entraîne le décès en 1 minute, à une dose de  $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (Nozaki, 1995 ; Okumura, 1996).

### **- Le Soman ou GD :**

Le soman est le méthylfluorophosphonate de pinacolyle ou  $C_7H_{16}FO_2P$ . Il est apparu en 1944. Il est moins volatil et a une odeur de fruit pourri. La DL50 est de moitié inférieure à celle du Sarin. Il peut entraîner la mort en 10 à 15 minutes par absorption cutanée. Il persiste plus longtemps surtout s'il est associé à du méthacrylate.

### **❖ Les agents V :**

Les agents **VE, VM et VX ou A4** sont des esters de l'acide triphosphorique, appartenant à la série des pesticides amitons. Le VX est encore plus toxiques et persistant en raison de leur faible volatilité. Une gouttelette de VX de la taille d'une tête d'épingle est mortelle pour un homme adulte (létalité chez l'animal :  $VX > \text{Soman} > \text{Sarin} > \text{Tabun}$ ). La contamination se fait habituellement par absorption cutanée (Bismuth C, 1999).

## **6. Neurotoxiques produites directement ou indirectement lors des processus pathogènes**

Il pourra s'agir soit d'infection par des agents pathogènes comme des bactéries, des parasites, soit d'infections virales conduisant à la synthèse de protéines neurotoxiques. La neurotoxine botulinique bloque la libération d'acétylcholine des extrémités motrices au niveau des synapses cholinergiques, produisant une paralysie flasque transitoire, mais sévère. La neurotoxine botulinique est la toxine bactérienne la plus puissante ; la dose minimale létale chez la souris est de  $0,0003 \text{ mg/kg}$ . On peut aussi noter

l'exemple de la gp120 (protéine neurotoxiques) lors d'infection à VIH (Sebel, 2005).

## **II. MECANISMES D'ACTION DES NEUROTOXIQUES**

Au niveau moléculaire, les neurotoxiques, peuvent agir sur les tissus nerveux en interagissant avec une variété de processus biochimiques. La propriété la plus importante du tissu nerveux est sa capacité à transmettre des informations. Ceci est accompli par la propagation de signaux électriques ou chimiques. Ces processus sont vulnérables aux perturbations produites par les produits chimiques. Les signaux électriques dans le neurone sont amplifiés par le mouvement des ions à travers la membrane par le biais de divers canaux ioniques spécifiques. Ces canaux peuvent souvent être le centre d'action des neurotoxiques. Les signaux chimiques sont propagés par la libération présynaptique des neurotransmetteurs qui diffusent à travers les espaces intercellulaires et interagissent avec les récepteurs sur les membranes cellulaires adjacentes. Ces neurotransmetteurs, les récepteurs, et les seconds messagers, peuvent également être la cible de l'action des neurotoxiques.

En outre, le tissu nerveux a une forte demande métabolique et, en raison de ses besoins énergétiques, le tissu nerveux est extrêmement sensible aux composés qui interfèrent avec l'énergie métabolique (Derelanko, 2002).

Selon les effets on retrouve deux types d'agents neurotoxiques :

- Les agents neurotoxiques non sélectifs dont leurs effets résultent de l'hypoxie.
- Les agents neurotoxiques sélectifs produisent des dégâts qui sont limités aux structures cibles localisées (Donia, 1992).

### **II.1. Agents neurotoxiques non sélectifs :**

L'homme peut survivre des semaines sans manger et plusieurs jours sans boire. Pourtant, le métabolisme cérébral est touché lorsque l'approvisionnement de l'encéphale en oxygène est interrompu pour un laps de temps aussi brefs que trente secondes. Après une minute d'anoxie, l'activité des neurones devient

défaillante ; en cinq minutes, des lésions irréversibles commencent à atteindre certaines cellules et, dans les minutes qui suivent c'est la mort qui survient : la vulnérabilité de l'encéphale tient au niveau élevé de ses besoins métaboliques et à ses réserves très limitées en oxygène et en glucose (Pritchard et coll., 1999).

En outre, toutes les parties du cerveau ne sont pas vascularisées de la même façon. Dans des conditions hypoxiques les dommages seront plus importants pour les zones du cerveau hypervascularisées. La substance blanche du cerveau nécessite moins d'oxygène que la matière grise, ce qui la rend moins sensible à l'absence d'oxygène. Les cellules du cerveau ayant une activité métabolique élevée, telles que les cellules pyramidales du cortex ou de l'hippocampe et des cellules de Purkinje du cervelet, sont aussi particulièrement sensibles à l'hypoxie. L'ordre de sensibilité à l'hypoxie dans l'ordre décroissant des cellules est : les neurones, les oligodendrocytes, les astrocytes, la microglie et les cellules de l'épithélium capillaire.

Il existe trois types d'hypoxie : anoxiques, ischémiques et cytotoxiques

#### **II.1.1. Hypoxie anoxique :**

L'hypoxie anoxique se développe à partir d'un apport insuffisant d'oxygène, avec d'un débit sanguin adéquat. Il y'a deux causes principales de ce type d'hypoxie.

##### **- Paralysie respiratoire:**

Certaines substances neurotoxiques interfèrent directement avec la respiration. C'est le cas avec le **chlorure d'alpha- tubocurarine**. La Tubocurarine est obtenu à partir de l'écorce de *Chondrodendron tomentosum* (Menispermaceae) qui est un alcaloïde toxique historiquement connu pour son utilisation comme un poison de flèche. Au milieu des années 1900, il a été utilisé en association avec un anesthésique pour fournir la relaxation des muscles squelettiques pendant la chirurgie ou la ventilation mécanique. Maintenant il est rarement utilisé comme adjuvant pour l'anesthésie clinique parce que des alternatives plus sûres, comme cisatracurium et rocuronium, sont disponibles. Il provoque une paralysie

respiratoire par interférence avec l'action de l'acétylcholine. L'alpha-tubocurarine, principe actif du curare, est un antagoniste de l'Ach au niveau des récepteurs nicotiniques. Il antagonise l'action de l'Ach dans l'extrémité de la plaque du muscle squelettique. Le principal effet du composé est une paralysie flasque et prolongée des muscles striés. Le traitement antidotique pour cette neurotoxicité est l'administration d'inhibiteurs de l'acétylcholine estérase réversibles tels que la néostigmine et la physostigmine.

- **Interférence avec la capacité du sang à transporter l'oxygène:**

C'est le cas de la transformation de l'hémoglobine :

- En carboxyhémoglobine par le monoxyde de carbone (CO)

L'intoxication au monoxyde de carbone est la première cause de décès par intoxication accidentelle dans le monde.

**Effets sur les hémoprotéines :** Le CO réagit avec plusieurs hémoprotéines (ou composés héminiques) représentées en premier lieu par l'hémoglobine mais aussi par la myoglobine, le cytochrome c-oxydase (ou cytochrome a3) et dans une moindre mesure par l'hydroperoxydase et le cytochrome P450.

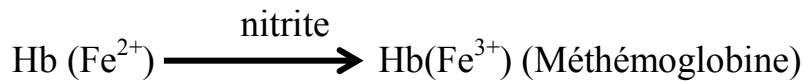
Il entre en compétition avec l'oxygène lors de sa fixation sur ces sites. L'hémoglobine est un site de fixation majeur pour le CO, qui a une affinité 240 à 250 fois plus grande pour l'hème que l'oxygène. Même en présence de pressions partielles de CO infimes, la capacité du sang en O<sub>2</sub> peut être très diminuée. Le CO forme avec l'hémoglobine de l'HbCO qui est incapable de transporter l'oxygène vers les tissus, ce qui entraîne une hypoxie tissulaire, puis, si l'intoxication se pérennise, une anoxie tissulaire et la mort du sujet exposé.



La figure 12 montre la relation entre la concentration de l'air ambiant en CO par rapport à sa toxicité (Donati, 2005).



aux tissus, et la forme ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) qui fait suite à une oxydation et entraîne une interaction irréversible avec l'oxygène, on parle alors de méthémoglobine.



La méthémoglobinémie correspond donc à une configuration anormale de l'hémoglobine rendant impossible le transport de l'oxygène.

A l'état physiologique l'organisme produit environ 1 à 3 % de méthémoglobine qui est éliminée par deux systèmes enzymatiques: la NADH cytochrome B5 réductase et la NADPH-méthémoglobine-réductase (Flandroisa, 2013).

### **II.1.2. Hypoxie ischémique:**

Il se développe suite à une carence d'approvisionnement en sang dans le cerveau. Ceci peut résulter :

- D'arrêt cardiaque par la substance toxique qui entraîne une diminution de la pression artérielle responsable des signes neuronaux observés. Parmi les substances pouvant entraîner une carditoxicité on peut citer : les médicaments, les organophosphorés, les cyanures, le CO, le trichloréthylène, la digitale, l'aconit, la colchicine, l'if, la mitragynine et 7-hydroxymitragynine (Boyer et coll, 2008).
- D'hypotension extrême suite à une vasodilatation lors d'une intoxication à la chloroquine.
- D'une hémorragie ou thrombose des vaisseaux cérébraux qui provoque une hypoxie ischémique locale des zones du cerveau fournies par ces vaisseaux comme dans le cas d'une apoptose ou nécrose des tissus cérébrales d'origine toxique. Des expériences menées in vitro suggèrent que les cellules apoptotiques augmentent aussi la thrombogénèse: ces cellules expriment dans leur feuillet externe plus de phosphatidyl-sérine (PS). Ceci conduit à une augmentation de l'activité du facteur tissulaire (FT): PS et FT favorisent alors la

formation des complexes catalytiques de la coagulation donc cela est en faveur à la formation de caillots. (Mallat et coll, 2000)

### **II.1.2. Hypoxie cytotoxique :**

L'hypoxie cytotoxique se développe à partir des interférences avec le métabolisme cellulaire en présence d'une quantité suffisante de sang et d'oxygène. Il est plus fréquent avec des produits chimiques qui empêchent la respiration cellulaire. De nombreux produits chimiques neurotoxiques qui endommagent le corps cellulaire entraînent une neurotoxicité via une hypoxie cytotoxique. On peut décrire :

#### **- Les inhibiteurs de cytochrome oxydase :**

Comme inhibiteur de cytochrome oxydase on peut citer l'oxyde nitrique (NO), le monoxyde de carbone (CO), du sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) et le cyanure d'hydrogène (HCN). Ils Inhibent la chaîne respiratoire en se liant plus fortement que l'oxygène au centre Fe-Cu de la cytochrome c oxydase, ce qui empêche la réduction de l'oxygène (Cooper, 2008). Les cyanures seront pris comme type de description.

Les cyanures sont les composés de l'anion CN<sup>-</sup> formé d'un atome de carbone lié par une liaison triple à un atome d'azote. Les sels de cet ion sont extrêmement toxiques, de même que l'acide qui leur est associé : l'acide cyanhydrique. On utilise souvent le terme cyanure pour désigner le cyanure de potassium (KCN).

Les cyanures peuvent être produits naturellement par des bactéries, des moisissures et des algues et sont contenus dans de nombreux aliments et plantes (noyaux de fruits, manioc. . .). Du cyanure peut être libéré lors d'incendies dans lesquels des polymères de plastique contenant de l'azote brûlant. La toxicité des produits cyanogènes est liée à leur capacité à libérer des ions cyanures (CN<sup>-</sup>), puissant poison cellulaire. Cette intoxication présente la même physiopathologie qu'un manque complet d'oxygène. L'action du cyanure est très rapide et peut entraîner la mort en quelques minutes. La toxicité de l'acide cyanhydrique est liée à son effet anoxiant au niveau cellulaire. Les organes les plus sensibles à

l'acide cyanhydrique étant le cerveau et le coeur, l'intoxication se manifeste en premier lieu par des signes neurologiques puis cardiovasculaires (Kintz, 2015). Ils inhibent l'enzyme mitochondriale *Cytochrome c oxydase* nécessaire à la respiration cellulaire. La dose fatale pour un humain est faible, à partir de 1,5mg/kg. Dans le cas d'une intoxication par l'acide cyanhydrique, les taux de concentration atmosphériques supérieurs à 50 ppm respirés pendant plus d'une demi-heure représentent un risque important, alors que des taux de 200 à 400 ppm ou plus sont considérés comme pouvant entraîner la mort après une exposition de quelques minutes. A titre indicatif, la dose létale 50 pour le rat est de 484 ppm pour une exposition de 5 minutes (INRS, 2016).

#### **- Les inhibiteurs métaboliques:**

Le **dinitrophénol** et le **malonitrile** seront pris comme type de description.

**Le dinitrophénol** est un dérivé du phénol, un composé chimique aromatique de formule  $C_6H_4N_2O_5$ . Il est principalement utilisé comme herbicide et aussi pour lutter contre les acariens et les pucerons. Il est également utilisé dans les laboratoires d'analyse en tant que réactif pour la détection du potassium et des ions ammonium. Les nitrophénols sont identifiés comme agents de pollution prioritaires par l'Agence de Protection de l'environnement des Etats Unis (USEPA) et leur concentration dans l'eau naturelle est limitée à un taux  $<10ng.L^{-1}$ . Ils appartiennent au groupe de polluants organiques persistants (POP), qui doivent être éliminés complètement, selon la convention de Stockholm de 2004 (Pillai, 2015).

C'est un poison du métabolisme cellulaire. Il découple la phosphorylation oxydative en transportant les protons à travers la membrane mitochondriale, ce qui conduit à une augmentation rapide de la consommation d'oxygène en parallèle d'une faible formation d'adénosine triphosphate (ATP). Alors que le transport axonal rapide est connu pour sa dépendance à l'ATP généré via la glycolyse (Andrés et coll, 1996). Une exposition par voie cutanée de 300 mg/kg

est létale pour le cobaye. Chez l'homme, il n'y a pas de données quantitatives de doses toxiques par inhalation ou par voie cutanée (INRS, 2016).

Les dérivés du **malonitrile** sont les principaux agents lacrymogènes tel que l'orthochlorobenzylidène-malononitrile (CS). Les lacrymogènes agissent sur les terminaisons nerveuses des muqueuses oculaires et respiratoires (Gollion, 2012). La DL50 par voie orale varie de 178 à 320 mg/kg chez le rat selon le solvant utilisé ; elle est de 282 mg/kg chez la souris et de 212 mg/kg chez le cobaye (INRS, 2016).

#### **- Hypoxie sévère prolongée ou répétée :**

Les épisodes d'hypoxie répétés par plusieurs mécanismes peuvent conduire à l'élaboration d'un modèle de sclérose diffuse de la substance blanche, ou une leucoencéphalopathie. L'hypoxie cytotoxique et l'ischémie d'origine d'inhibition métabolique, peuvent également baisser les fonctions cardiovasculaires et sont particulièrement susceptibles d'endommager la matière blanche du cerveau (Donia, 1992).

### **II.2. Agents neurotoxiques sélectifs :**

Ces agents interagissent directement avec les structures cérébrales ou les messagers cellulaires (neurotransmetteurs). En fonction de leur site d'action neuronal on peut distinguer les agents causant :

- Neuronopathie (tout le neurone est altéré)
- Axonopathie (altération de l'axone)
- Myélinopathie (altération de la gaine de myéline)
- Synaptopathie (altération au niveau de la fente synaptique ou effets sur les neurotransmetteurs)

#### **II.2.1. Neuronopathie :**

L'agent neurotoxique influe directement sur le corps cellulaire du neurone (pericaryon). Cela conduit souvent à la mort des neurones, y compris ses prolongements cytoplasmiques (axones et dendrites) ainsi que la gaine de myéline protectrice, et est irréversible.

Cette neuropathie peut affecter les motoneurones, mais les neurones sensitifs au niveau du ganglion rachidien postérieur, particulièrement perméable aux substances toxiques, sont les plus vulnérables (Sternam et coll, 1980). En cas de destruction des corps cellulaires, la récupération se fait par réinnervation collatérale à partir d'axones voisins. La qualité de la récupération, qui est souvent incomplète, est fonction du nombre de neurones détruits. Des substances toxiques, responsables de troubles du métabolisme au niveau du corps cellulaire, peuvent entraîner en fonction de l'importance de l'intoxication une axonopathie, puis une destruction des corps cellulaires si l'intoxication persiste ou est plus massive. Ce processus est envisagé pour la pyridoxine (Laguëny, 1986).

On peut aussi décrire un autre toxique, le **triphénylphosphite**, est un composé organophosphoré parfois abrégé en PPh<sub>3</sub> ou Ph<sub>3</sub>P. Il est utilisé comme stabilisants et antioxydant (résines acryliques, vinyliques, alkydes; caoutchoucs synthétiques, huiles lubrifiantes, polyesters, phénoliques, etc.), plastifiant, intermédiaire de synthèse. Il possède une neurotoxicité retardée qui est caractérisée par une nécrose du corps cellulaire suivie d'une dégénérescence axonale. La DL 50 chez le rat par voie orale est de 1600 mg/kg (FDS/CE, 2006). Le tableau III donne des exemples de produits chimiques entraînant une neuropathie (Derelanko, 2002).

**Tableau III : Exemples de produits chimiques entrainant une neuronopathie (Derelanko, 2002).**

Neurotoxique	Effets fonctionnels	Effets morphologiques	Doses toxiques	Circonstances d'intoxication	Sources
<b>Aluminium</b>	-Déficits d'apprentissage et de la mémoire, -tremblements, -incoordination, -faiblesse, -ataxie, -convulsions	-Agrégats neurofibrillaires, -dégénérescence des cellules corticales	42 µg/L (Sérique)	-Vaccins -Eau potable (seuil <0.1 et 0.2 mg/l ; OMS) -Alimentation -Antiacides -Antiperspirants -Professionnel de l'aluminium	Tomljenovic, 2012 Derelanko, 2002 Bolla, 1992
<b>Acide Domoïque</b>	-Rigidité, stéréotypie, -Perte d'équilibre, -Perte de mémoire, -Confusion, -Convulsions	Perte neuronale de l'hippocampe et de l'amygdale, des couches 5 et 6 du néocortex	300 à 1 200 µg/g de chair des moules incriminées	Consommation fruits de mer	Derelanko, 2002
<b>Doxorubicine</b>	Ataxie	-Dégénérescence des cellules de la racine dorsale des ganglions, -dégénérescence des nerfs périphériques	ND	Chimiothérapie du cancer	Derelanko, 2002
<b>Manganèse</b>	Trouble Parkinsonienne (perte de l'expression du visage, tremblements, rigidité, perturbations de la démarche, ataxie)	Dégénérescence des noyaux gris centraux en particulier du globus pallidus et du striatum	ND	-méthylcyclopentadiényle -tricarbonyl de manganèse (Essence) -manèbe et le mancozèbe (Pesticides) -Professionnelle	I N E R I S, 2012
<b>Méthylmercure</b>	Rétrécissement du champ visuel, ataxie cérébelleuse, paresthésie	-Dégénérescence neuronale du cortex visuel, du cervelet et de la racine dorsale des	Troubles cognitif : 20 à 30µg/g créatinine Tremblement > à	-Alimentaire (Poissons et coquillages contaminés) -Professionnelle -Environnementale	Bensefa-Colas, 2011 Derelanko, 2002

Neurotoxique	Effets fonctionnels	Effets morphologiques	Doses toxiques	Circonstances d'intoxication	Sources
		ganglions	100µg/g créatinine		
<b>1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)</b>	Parkinsonisme (Perte de l'expression du visage, tremblements, rigidité, perturbations de la démarche, ataxie)	Dégénérescence neuronale au niveau du locus niger	ND	Contaminant de la préparation de l'héroïne	Derelanko, 2002
<b>triméthylétain</b>	-Agression, -hyperirritabilité, -hyperréactivité, - faiblesse musculaire, -tremblements; -convulsions	Nécrose des neurones de l'hippocampe, également du tronc cérébral et de la moelle épinière (souris) et des secteurs du système limbique (rats)	ND	-Pesticides -traitement du bois, -peintures marines -fongicide dans les textiles	Derelanko, 2002

### **II.2.2. Axonopathie :**

Dans ce type d'atteinte, le site principal de la toxicité est l'axone et il se produit un effet qui est l'équivalence chimique d'une résection axonale. Cela conduit généralement à la dégénérescence de la partie distale de l'axone du point d'atteinte, suivie par la dégénérescence secondaire de la gaine de myéline. Le corps cellulaire elle-même peut être épargné. Les axonopathies ont été classées comme axonopathie distale, centrale et périphérique pour indiquer le niveau de l'atteinte impliquant principalement les extrémités distales des axones longs. Les axones périphériques peuvent se régénérer, la récupération partielle ou totale peut survenir après qu'ils soient atteints. Ce n'est généralement pas le cas pour des atteintes des axones dans le système nerveux central.

Certaines substances chimiques neurotoxiques induisent l'accumulation de neurofilaments. Cette accumulation produit des gonflements axonaux qui apparaissent à des distances variables du corps cellulaire. Cette pathologie est associée à une dégénérescence axonale à des degrés différents. Il a été démontré que la formation de produits d'addition avec les protéines est un des mécanismes moléculaires de la toxicité primaire dans ces axonopathies, mais la façon dont ce mécanisme conduit à l'accumulation de neurofilament et une dégénérescence axonale reste peu claire. La caractéristique morphologique des axonopathies distales a été historiquement considéré comme un gonflement paranodale multifocale de fibres distales préterminaux dans le système nerveux central et périphérique (Fullerton et coll, 1966; Prineas, 1969 ; Suzuki et coll, 1973). Selon le neurotoxique, ces gonflements contiennent des accumulations de neurofilaments du cytosquelette, des fragments du réticulum endoplasmique lisse et des mitochondries en dégénérescence (Prineas 1969; Spencer et coll, 1974).

#### **➤ 3,3'-Iminodipropionitrile (IDPN)**

C'est un agent qui produit une désorganisation du cytosquelette axonal due à l'accumulation massive de neurofilaments dans l'axone proximal. Ce type

d'axonopathie résulte de la dégénérescence de l'axone dans les zones proximales de la moelle épinière. Des anomalies dans le transport axonal des protéines des neurofilaments et leur phosphorylation se produisent dans ce cas. L'évaluation de l'expression du gène de neurofilaments et d'autres composants du cytosquelette à un stade précoce, intermédiaire et tardive de l'intoxication ne montre aucune altération qualitative ou quantitative de l'expression de l'ARNm du triplet de neurofilaments, l'alpha-tubuline, alpha-actine ou la protéine acide fibrillaire gliale (Parhad, 1988)

➤ **Acrylamide:**

L'acrylamide (ACR) est une substance chimique qui se forme naturellement dans les aliments riches en amidon au cours des processus de cuisson à haute température au quotidien (friture, cuisson au four, rôissage, mais aussi transformation industrielle à + 120 ° C et faible humidité). Le principal mécanisme chimique à l'origine de ce processus est appelé la réaction de Maillard; c'est également cette réaction qui confère une couleur dorée aux aliments et affecte leur saveur. L'acrylamide se forme à partir des sucres et des acides aminés (principalement l'asparagine) naturellement présents dans de nombreux aliments. Le tableau IV indique la quantité d'acrylamide dans plusieurs types d'aliment (Inchem, 2010 ; Alves, 2009).

L'acrylamide se prête aussi à un large éventail d'applications industrielles non alimentaires. Il est également présent dans la fumée de tabac (EFSA, 2015). L'Acrylamide est un agent neurotoxique qui produit une axonopathie distale centrale-périphérique. Il est également utilisé pour induire une axonopathie chez les animaux d'expérience dans l'étude des processus pathologiques produisant une axonopathie primaires tel que le diabète, les carences en vitamines et les médicaments (Sickles, 1985). La FAO/OMS a défini un seuil d'acrylamide à ne pas dépasser (DJA) : il est compris entre 0,3 et 0,8 µg/kg de poids corporel et par jour.

**Tableau IV : Concentration d'acrylamide dans les aliments (Inchem, 2010 ; Alves, 2009).**

<b>Nourriture</b>	<b>Concentration (µg/kg)</b>
Chips	752
Café (grain)	de 130 à 2100
Litre de Café (prêt à consommer)	de 23 à 390
Pain	446
Biscuits	350
Frites	334
Thé	306
Pomme de terre au four	169
Fruits séchés	131
Céréales	96
Condiments et sauces	71
Légumes frais	59
Noix et grains	51
Fruits de mer	25
Viande	19
Pomme de terre bouillie	16
Pâte bouillie	15
Boissons alcoolisées	6.6
Lait et produits laitiers	5.8
Légumes bouillis	4.2
Fruits frais	0.8

**Tableau V : Exemples de produits chimiques entrainant une axonopathie (Derelanko, 2002).**

Neurotoxique	Effets fonctionnels	Effets morphologiques	Doses toxiques	Circonstances d'intoxication	Sources
<b>Acrylamide</b>	Ataxie, tremblements, paralysie possible, faiblesse, léthargie, paresthésie, diminution à la sensation de piqure	Axonopathie distale de type centro-périphérique	100 mg/kg de poids corporel	Cuisson (friture, rôtiage...) à haute température d'aliments	notre-planete.info, 2016 Derelanko, 2002
<b>Le disulfure de carbone</b>	Déficits sensoriels et faiblesse moteur	Gonflements des neurofilaments de l'axone distal, entraînant une forte dégénérescence axonale	Toxicité chronique : 5 à 10 ppm	-Professionnelle -Les sols -Eau -Tabac	Derelanko, 2002 INRS, 2016
<b>Hexane</b>	Déficits sensoriels et faiblesse moteur	Gonflements des neurofilaments de l'axone distal, entraînant une forte dégénérescence axonale	Toxicité aigüe > à 1 000 ppm, Toxicité chronique : 100 ppm.	Professionnelle	Derelanko, 2002 INRS, 2016
<b>3,3'-Iminodipropionitrile (IPDN)</b>	Déficits sensoriels et faiblesse moteur	Gonflements des neurofilaments de l'axone proximal, atrophie de l'axone distal	ND	Professionnelle	Derelanko, 2002 INRS, 2016
<b>Pyridinethione</b>	Déficits sensoriels et faiblesse moteur	Gonflements axonaux contenant des tubules et structures vésiculaires de l'axone distal, entraînant une dégénérescence axonale	ND	Professionnelle	Derelanko, 2002 INRS, 2016
<b>Tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP)</b>	Neuropathie périphérique retardée, spasticité	axonopathie distale centro-périphérique (nerfs périphériques et de la moelle épinière)	ND	Professionnelle	Derelanko, 2002 Hausherr, 2016

### **II.2.3. Myélinopathie :**

La myéline est formée par les oligodendrocytes dans le système nerveux central et les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et assure l'isolation électrique de la neurotransmission axonale. Les atteintes à la tête de la gaine de myéline peuvent ralentir ou entraîner des transmissions aberrantes le long de l'axone touché. Les neurotoxiques peuvent produire une myélinopathie en séparant les lamelles de myéline entraînant un œdème intramyélinique ou en provoquant la perte de myéline (démyélinisation). Le tableau VI donne des exemples de toxiques causant une myélinopathie (Derelanko, 2002).

**Tableau VI : Exemple de produits chimiques entrainant une myélinopathie (Derelanko, 2002).**

<b>Neurotoxique</b>	<b>Effets fonctionnels</b>	<b>Effets morphologiques</b>	<b>Doses toxiques</b>	<b>Circonstances d'intoxication</b>	<b>Sources</b>
<b>Acetyl-ethyl-tetramethyltetralin (AETT)</b>	Hyperexcitabilité, faiblesse des membres, ataxie, troubles d'apprentissage	Œdème intramyélinique du SNC et du SNP; accumulation neuronale de pigments ceroid-like	ND	-Cosmétiques, -articles de toilette (n'est plus utilisé)	Derelanko, 2002 Spencer, 1979
<b>Cuprizone</b>	Encéphalopathie	-Œdème intramyélinique dans le SNC; -dégénérescence des nerfs myélinisés du SNP	ND	Utilisé comme modèle d'étude des neuropathies	Derelanko, 2002
<b>Hexachlorophene</b>	-Irritabilité, -confusion, -convulsions, -troubles de la vision, -coma et la mort possible, en particulier chez les nourrissons	-Œdème intramyélinique du SNC et du SNP, -dégénérescence du nerf optique	ND	Bactériostatique de la peau	Derelanko, 2002
<b>Tellurium</b>	Faiblesse des membres inférieur	Démyélinisation du SNP	ND	-Utilisé dans les détonateurs -imprimantes laser et photocopieurs	Derelanko, 2002

#### **II.2.4. Synaptopathie :**

Certaines substances peuvent produire des changements fonctionnels neurologiques en altérant le processus de neurotransmission sans produire des changements structurels dans le neurone. Ces substances neurotoxiques peuvent interrompre la transmission de l'influx, bloquer ou accentuer les transmissions synaptiques, ou interférer avec le système de deuxième messager (Derelanko, 2002).

##### **➤ Neurotoxiques interagissant avec l'acétylcholine :**

Comme exemple de neurotoxique interagissant avec les récepteurs cholinergique on peut décrire les neurotoxiques organophosphorés.

En raison de leur absence d'accumulation dans l'organisme, les OP sont utilisés à large échelle depuis 1935 comme insecticides (IOP) en remplacement des organochlorés. Mais néanmoins ils sont responsables d'une mortalité élevée par intoxication aiguë (Bismuth, 1992). En effet, on estime que sur 2 000 000 d'intoxications annuelles par pesticides faisant plus de 220 000 victimes la moitié serait due aux IOP (Bismuth, 1993). Par ailleurs, les neurotoxiques OP (NOP) sont les éléments essentiels de l'arsenal chimique militaire moderne et leur utilisation possible au cours d'un conflit ou d'actes terroristes (de même que l'éventualité d'une catastrophe chimique les impliquant) pose le difficile problème de la prise en charge collective de ce type d'intoxication (Buffat, 1989).

Ils se lient au site estérasique des cholinestérases grâce à leur radical phosphate et les inhibent. Il en résulte une accumulation d'acétylcholine au niveau des synapses nerveuses et neuromusculaires entraînant des effets muscariniques et nicotiniques. La déalkylation de l'enzyme (acétylcholinestérase) après 24 à 48 heures rend la liaison avec le NOP irréversible : ce phénomène est appelé « vieillissement » de l'enzyme. L'enzyme peut cependant être réactivée par l'action d'oximes avant que la liaison entre le toxique et l'acétylcholinestérase ne soit irréversible. Deux types de cholinestérases sont atteints : les

acétylcholinestérases (ACHE) présentes au niveau des tissus nerveux et des érythrocytes et les pseudocholinestérases (PCHE) présentes dans le plasma, les cellules gliales et le foie (Rousseau, 2000).

➤ **Neurotoxiques interagissant avec la dopamine :**

Parmi les neurotoxiques interagissant avec la dopamine on peut citer la cocaïne, l'ecstasy, le tabac, l'alcool, l'héroïne, et les médicaments psychoactifs. Tous les produits qui peuvent déclencher une dépendance chez l'homme ont en commun une propriété : ils augmentent la quantité de dopamine disponible dans une zone du cerveau appelée circuit de récompense, dont le rôle est de participer à la modulation du plaisir. Ce circuit est impliqué dans la récompense (sensation de bien-être et de plaisir) des comportements liés à la nutrition et à la reproduction de l'espèce (Payen-Dehut, 2013).

La toxicité provoquée par l'abus de cocaïne se développe sur l'ensemble de l'organisme surtout au niveau du cerveau. Des résultats obtenus chez l'animal montrent que l'administration continue de cocaïne pendant trois à cinq jours, mimant ainsi la consommation de crack chez l'homme, produit des dégénérescences neuronales dans différentes structures cérébrales. (Bernard et coll 1999)

➤ **Neurotoxiques interagissant avec le Glutamate**

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central des vertébrés. Il est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques. Cependant, des perturbations de la transmission glutamatergique sont à l'origine de la dégénérescence neuronale survenant au cours de diverses pathologies aiguës du système nerveux central. Bien que non clairement démontrée, la neurotoxicité du glutamate pourrait également être impliquée dans l'étiologie de certaines maladies neurodégénératives chroniques. Cependant, le glutamate a des propriétés neurotoxiques qui ne sont pas identiques. La toxicité glutaminergique se manifeste différemment sur l'ensemble de la population neuronale et sur les neurones dopaminergiques. Les

neurones dopaminergiques ne présentent pas de vulnérabilité particulière à l'excitotoxicité mais les récepteurs impliqués dans la médiation de la mort neuronale sont différents. La présence de cellules cible striatales ou non provenant du cervelet module la sensibilité des neurones dopaminergiques à l'excitotoxicité (Guylaine, 1997).

La toxicité peut être due à un influx excessif et incontrôlé de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule, dépassant sa capacité de stockage. Ainsi une déplétion en ATP (adénosine triphosphate) due à un dysfonctionnement mitochondrial (inhibition d'un ou plusieurs complexes de la chaîne respiratoire) peut conduire à cette excitotoxicité. En effet, cette diminution en ATP limite l'activité de la pompe membranaire  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, essentielle au maintien de la polarité de la membrane plasmique. Une dépolarisation membranaire entraîne la diminution du blocage par le glutamate des récepteurs NMDA dépendants du voltage qui sont aussi des canaux calciques. Cette levée d'inhibition facilite l'ouverture et le passage des ions calciques. Un influx trop élevé de  $\text{Ca}^{2+}$  peut ainsi conduire à la mort des cellules dopaminergiques (Greenamyre et coll., 1999).

Les multiples effets du plomb sur les différents systèmes neuro-transmetteurs conduisent à penser que l'altération par le plomb de certaines fonctions cérébrales ne résulterait pas de la modification d'un type bien défini de neurotransmission. Cependant, des études particulièrement convaincantes ont mis en évidence une action du plomb sur la transmission neuroexcitatrice glutamatergique, notamment sur les récepteurs canaux glutamatergiques de type NMDA (Alkondon et coll., 1990; Ujihara et coll., 1992; Ishihara et coll., 1995). Ces récepteurs sont particulièrement impliqués pendant le développement dans la synaptogénèse et participent aux mécanismes élémentaires de mémorisation et d'apprentissage, tels que la potentialisation à long terme (Altman et coll., 1991). Les récepteurs NMDA sont en fait des canaux ioniques physiologiquement activés par la liaison conjointe du glutamate et de la glycine sur deux sites distincts, et dont l'ouverture permet un influx important de sodium et de

calcium. Sur les neurones d'hippocampe de rat le plomb inhibe l'activation des récepteurs NMDA à des concentrations de l'ordre de 10  $\mu\text{M}$ . In vitro, l'effet inhibiteur direct sur les récepteurs NMDA d'une exposition brève au plomb est réversible; par contre, une inhibition continue de ces récepteurs, telle qu'elle pourrait se produire in vivo lors d'une intoxication chronique, pourrait diminuer la croissance neuronale, la synaptogénèse et les phénomènes de plasticité synaptique (Alkondon et coll 1990). Le plomb interfère avec la transmission glutamatergique selon un mécanisme biphasique dépendant de sa concentration (Marchioro, 1996).

Le plomb à faible concentration ( $< 1 \mu\text{M}$ ) potentialise la réponse glutamatergique NMDA en présence de concentration non saturante de glycine (0,01-0,05  $\mu\text{M}$ ). A plus forte concentration (1-10 $\mu\text{M}$ ), le plomb exerce un effet inhibiteur à concentration saturante (10  $\mu\text{M}$ ) de glycine.

Ces résultats suggèrent que le plomb exercerait ses effets potentialisateurs en augmentant l'affinité du récepteur pour la glycine. Son effet inhibiteur pourrait provenir de son interaction avec les sites susceptibles d'être occupés par le calcium. Une libération de glutamate trop importante ou trop prolongée provoque une mort neuronale par un mécanisme nécessitant un influx de calcium. Cependant, durant la vie postnatale, le glutamate libéré de façon prolongée, après un épisode ischémique par exemple, est partiellement responsable de la perte neuronale observée.

L'activation des récepteurs NMDA joue un rôle prépondérant dans la neurotoxicité du glutamate. L'influx de  $\text{Ca}^{2+}$  par le canal NMDA, qui entraîne l'augmentation soutenue de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique, est à l'origine de l'activation d'enzymes sensibles au  $\text{Ca}^{2+}$  (NO-synthase, protéases, lipases, oxydases, protéines kinases), probablement responsables de la mort neuronale.

Tableau VII donne des exemples de produits chimiques produisant des effets dur les neurotransmetteurs (Derelanko, 2002).

**Tableau VII : Exemple de Produits Chimiques produisant des effets dur les neurotransmetteurs (Derelanko, 2002).**

neurotoxique	Effets fonctionnels	Effets morphologiques	Doses toxiques	Circonstances d'intoxication	Sources
<b>Amphétamine</b>	-Hyperactivité, -agitation, -vertiges, -tremblements, -irritabilité, -comportement stéréotypé	Interaction avec les neurones catécholaminergiques	-Doses actives : 50 à 200mg -Dose letale : > 200 mg	Addiction	Derelanko, 2002
<b>Benzodiazépines</b>	-Incoordination motrice, -une ataxie, -confusion mentale, -léthargie	Potentialisation des effets inhibiteurs de l'acide $\gamma$ -aminobutyrique (GABA)	-Adulte : 0,1 à 0,5g -Enfant : 0,001 à 0,005g/kg	-Accidentelle -Mésusage -Suicidaires	Sayag, 2012 Derelanko, 2002
<b>physostigmine</b>	Effets cholinergiques, par exemple, myosis, tremblements, confusion, salivation et larmoiement excessive, léthargie	Augmente les niveaux d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses par inhibition de l'acétylcholinestérase	ND	-Suicidaires -Accidentelle	Derelanko, 2002

### ➤ Effets des neurotoxiques sur les canaux ioniques :

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires qui permettent le passage sélectif de la membrane cellulaire par des ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , ...) suivant les gradients électrochimiques. Ils jouent un rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement et la propagation du potentiel d'action. Ils interviennent dans les couplages excitation-contraction et excitation-sécrétion. La sélectivité des canaux ioniques repose sur l'adéquation de la taille et de la charge électrique des ions avec la structure et la séquence des acides aminés des canaux (Ricard-Mousnier, 1992).

#### ○ Canaux sodium (voltage dépendant)

Les canaux ioniques au sodium sont responsables de la dépolarisation lors du potentiel d'action (ou dit autrement, de la montée de l'influx nerveux). Les canaux sodiques ont une architecture moléculaire particulière leur conférant des propriétés électrophysiologiques nécessaires à l'accomplissement de leur rôle fondamental pour les cellules excitables tel que les neurones.

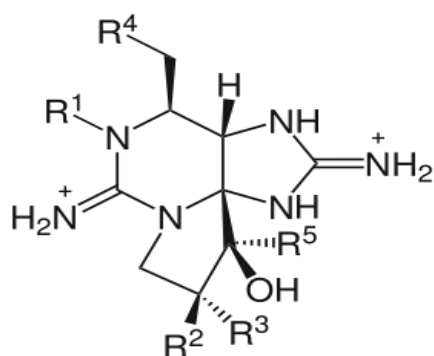
Les canaux ioniques au sodium sont de grosses protéines transmembranaires que l'on retrouve à la surface des cellules excitables. Dans les neurones, ils se localisent surtout dans l'axone, au nœud de Ranvier et au cône d'émergence et au soma. On en retrouve aussi dans les dendrites des neurones capables de conduction active, dans les fibres musculaires. Les canaux sodiques ont des propriétés spécifiques :

- Ils sont dépendants du voltage de la membrane, c'est-à-dire que le taux de dépolarisation de la membrane détermine leur niveau d'activation ;
- ils sont perméables aux ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) de façon sélective ;
- ils sont activés très rapidement (1-5 millisecondes) ;
- ils s'inactivent rapidement après leur ouverture (3-10 millisecondes) ;
- les canaux ioniques au  $\text{Na}^+$  causent un courant d'ions  $\text{Na}^+$  entrant (dû au gradient des ions au sodium) qui dépolarise la membrane, ce qui déclenche l'influx nerveux.

Par ailleurs, plusieurs toxines peuvent bloquer ou activer les canaux sodiques (Harvey-Girard, 2006).

- **toxines bloquants les canaux sodiques : Saxitoxine, tetrodotoxine,  $\mu$  conotoxines... etc :**

Les saxitoxines (STX) sont des cyanotoxines de types alcaloïdes et démontrent des effets neurotoxiques. Elles sont aussi nommées PSPs (Paralytic Shellfish Poisons) car elles sont aussi produites par des micro-organismes marins (Svrcek et coll 2004). Ces cyanotoxines possèdent un noyau tétrahydropurique sur lequel il peut survenir plusieurs substitutions générant plus de vingt-cinq variantes dont la structure générale est présentée à la figure suivante (AWWA, 2007).



**Figure 13 : Structure moléculaire générale des saxitoxines**

La saxitoxine et les dérivés carbamates et décarbamoyles sont les plus toxiques. Chez la souris, les DL 50 pour la saxitoxine sont d'environ 10  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  pour la voie intra-péritonéale ; 3  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  pour la voie intraveineuse et 260  $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$  pour la voie orale (Wiberg et coll, 1960).

Elle produit une annulation rapide de toutes les réponses neurophysiologiques, conséquence directe de son action puissante de blocage des canaux sodium, cette réponse étant linéairement corrélée avec la concentration en toxine sur la gamme de 25 à 200 nM (Freymy, 2001).

- **Toxines activant les canaux sodiques :**

La conséquence de leur action est une hyperexcitabilité. Ils agissent en favorisant l'activation, en ralentissant ou bloquant l'inactivation. Comme toxique on peut citer :

- Batrachotoxine (inactivateur)
- $\alpha$  toxines de venins de scorpions (inactivateur)
- $\beta$  toxines de venins de scorpions (activateur) (Dhote, 2013).

○ **Canaux potassium**

Les canaux potassium dépendants du potentiel (canaux Kv) sont des protéines membranaires qui repolarisent les neurones pendant un potentiel d'action (Devaux, 2004).

Selon la classification de Cook (1988), trois grands types de canaux ont été distingués: les canaux potentiel-dépendants, les canaux activés par la concentration de  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire, les canaux couplés à des récepteurs aux neuromédiateurs.

- **Toxines bloquant les canaux potassiques voltage dépendant : la dendrotoxine**

La dendrotoxine est une protéine de 57 à 60 résidus. Elle est isolée à partir d'une seule espèce de serpent, les mambas africains (*Dendroaspis*). Les dendrotoxines sont des bloqueurs puissants et sélectifs des canaux potassium voltage-dépendant (KV1) présent au niveau présynaptique et qui provoquent l'augmentation de la libération d'ACh à la jonction neuromusculaire, d'où leur nom de toxines facilitatrices (Biofutur, 1982).

- **Toxine bloquant les canaux potassiques activés par le calcium : l'apamine**

L'apamine est une neurotoxine que l'on retrouve dans le venin des abeilles et guêpes. Elle agit en bloquant les canaux potassiques sensibles au calcium du système nerveux. Les résidus arginine, 13Arg et 14Arg, dans l'octadecapeptide

apamine sont importants pour son action dans le blocage des canaux  $K^+$  dépendante du calcium (Demonchaux P, 1991).

### ○ **Canaux calcium**

Un canal calcique est un canal ionique protéique situé dans la membrane des cellules et permettant le transport de l'ion calcium à travers cette membrane. La classification fonctionnelle des canaux calciques est fondée sur des critères électrophysiologiques et pharmacologiques suite à la découverte de ligands et de toxines spécifiques. On peut distinguer deux catégories de canaux calciques en fonction de leur seuil d'activation.

La première catégorie est activée par des dépolarisations relativement élevées ( $> -30$  mV) et correspond aux canaux calciques de type “haut seuil”, ou HVA (high-voltage activated). Plusieurs types de canaux HVA ont été identifiés, dont les canaux de type L. Leur inactivation (fermeture) peut être très lente, avec pour caractéristique essentielle leur sensibilité aux “antagonistes calciques” utilisés en thérapeutique cardiovasculaire et, en particulier, à la classe des dihydropyridines, outils pharmacologiques très précieux, comprenant à la fois des antagonistes et des agonistes. Le type L correspond au courant entrant lent décrit à l'origine sur les préparations musculaires et joue un rôle majeur dans les couplages excitation-contraction et excitation-sécrétion. D'autres courants de type HVA ont ensuite été décrits sur les cellules nerveuses, avec quelques différences en termes de seuil d'activation, de voltage-dépendance et de cinétique d'inactivation, mais qu'on distingue essentiellement sur des critères pharmacologiques. Les canaux de type N sont spécifiquement bloqués par une toxine peptidique isolée d'un escargot marin (*Conus geographicus*) : l' $\omega$ -conotoxine GVIA ( $\omega$ -cTx). Les canaux de type P et de type Q sont bloqués par un peptide ( $\omega$ -Aga-IVA) d'un venin d'araignée (*Agelenopsis aperta*). Les canaux de type Q qui s'apparentent au type P présentent une sensibilité moindre à l' $\omega$ -Aga IVA, mais sont bloqués beaucoup plus spécifiquement par une autre toxine extraite de *Conus magus* : l' $\omega$ -conotoxine MVIIC. Les types N et P/Q

sont distribués sur un grand nombre de neurones centraux ou périphériques et, notamment, au niveau présynaptique, où ils contrôlent la libération des neurotransmetteurs et, en conséquence, la transmission synaptique.

Enfin, on définit les canaux de type R comme ceux qui sont résistants aux toxines citées précédemment, et leur correspondance fonctionnelle n'est pas parfaitement établie.

Au niveau des neurones on y distingue les types L, T, N, P, Q, R. Alors qu'au niveau cardiovasculaire, seuls les canaux de type L et de type T sont présents (Nargeot, 2005).

### ➤ **Effets sur les récepteurs**

Les récepteurs des neurotransmetteurs sont des protéines enchâssées dans la membrane plasmique postsynaptique. Elles comportent un domaine extracellulaire qui s'étend dans la fente synaptique et sur lequel se fixe le neurotransmetteur spécifique et un domaine transmembranaire. La fixation du neurotransmetteur entraîne un changement de conformation de la protéine. Il existe en effet deux principales catégories de récepteurs: les récepteurs ionotropes et les récepteurs métabotropes (Purve, 2004).

### ➤ **Récepteurs ionotropes (Récepteurs nicotiniques)**

Les récepteurs ionotropes sont encore appelés récepteurs-canaux. Le récepteur, constitué le plus souvent de 5 sous-unités protéiques distinctes, traverse la membrane plasmique et forme un pore ionique. En l'absence de neurotransmetteur, le pore est fermé. La fixation du neurotransmetteur aux sites spécifiques du domaine extracellulaire du canal entraîne un changement de conformation des sous-unités qui, en quelques microsecondes, provoque l'ouverture du pore. Ces récepteurs sont à l'origine d'une réponse rapide (1 à 2 ms) et brève (quelques dizaines de ms). Il s'agit par exemple des récepteurs à l'Ach de la jonction neuromusculaire, des récepteurs au GABA et au glutamate (Purve, 2004).

Il est maintenant bien établi que le composant addictif principal du tabac est la nicotine. Cet alcaloïde est actif chez l'homme car il mime l'action de l'acétylcholine (Ach) et interfère avec des processus physiologiques. La nicotine agit comme agoniste sur l'un des deux types de récepteur de l'Ach, appelé pour cette raison récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR).

Ces récepteurs peuvent être la cible d'action de toxiques tels que les curares ou de venins de serpent ( $\alpha$ -bungarotoxine) (Le Novère, 1999).

#### - **Curares**

Le médiateur physiologique de la jonction neuromusculaire est l'acétylcholine, synthétisée grâce à la choline acétyltransférase, et hydrolysée par la cholinestérase. L'acétylcholine libérée par l'influx nerveux se fixe sur le récepteur nicotinique postsynaptique. L'ouverture du récepteur-canal dépolarise le sarcolemme. Il s'en suit une génération de potentiel d'action musculaire qui ouvre les canaux calciques voltage-dépendants. L'augmentation de la concentration cytosolique de calcium déclenche la contraction musculaire. Les récepteurs présynaptiques à l'acétylcholine jouent un rôle déterminant dans la régulation de sa libération, ainsi que diverses protéines des vésicules. La dénervation entraîne une sur-régulation des récepteurs, L'occupation des récepteurs par les curares inhibe la transmission neuromusculaire. La succinylcholine, curare dépolarisant, est un agoniste de l'acétylcholine. Elle induit un bloc dépolarisant, mais peut produire un bloc non dépolarisant en cas d'utilisation prolongée ou de déficit en pseudocholinestérases. Les curares non dépolarisants sont des antagonistes de l'acétylcholine

Les curares n'agissent que sur les muscles striés squelettiques et n'ont donc aucune action sédatrice. Ils agissent de manière compétitive en bloquant les récepteurs nicotiniques d'acétylcholine, ce qui empêche les muscles de se contracter. Les curares agissent en fait sur la jonction neuromusculaire (Ouédraogo, 2011).

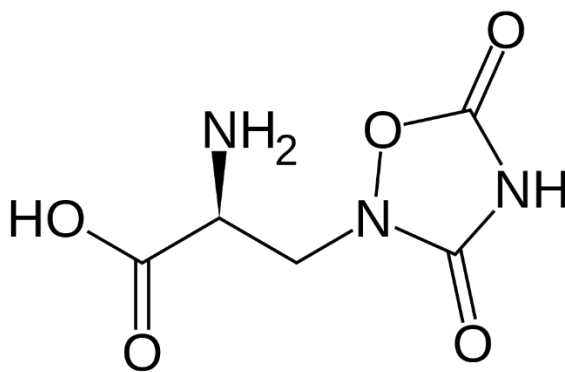
-  **$\alpha$ -neurotoxines de venins de serpent ( $\alpha$ - bungarotoxine)**

L' $\alpha$ -bungarotoxine ( $\alpha$ -BTX) est l'une des bungarotoxines entrant dans la composition du venin du bongare rayé, ou krait, un serpent de Taiwan appartenant au genre Bungarus (Ziganshin RH, 2015). Il s'agit d'une  $\alpha$ -neurotoxine consistant en un polypeptide de 74 acides aminés. L' $\alpha$  -bungarotoxine ( $\alpha$ -BTX) se lie aux sites de liaison sur cinq agonistes du récepteur d'acétylcholine  $\alpha 7$ -homopentameric mais le nombre de molécules liées  $\alpha$ -BTX nécessaires pour empêcher l'ouverture de canal induite par l'agoniste reste inconnue. C'est un antagoniste compétitif des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine de la plaque motrice. Il se fixe de manière irréversible sur le même site que l'acétylcholine et empêche ainsi l'action de cette dernière, ce qui induit une paralysie musculaire généralisée allant jusqu'à l'arrêt respiratoire mortel (daCosta CJ, 2015).

➤ **Récepteurs métabotropes / systèmes de transduction acides quisqualique**

Ils sont ainsi nommés car le flux d'ions qu'ils génèrent dépend d'une ou plusieurs étapes métaboliques. Ils ne comportent pas de canaux ioniques dans leur propre structure. Les récepteurs métabotropes agissent indirectement sur des canaux ioniques postsynaptiques, en activant des molécules intermédiaires, des protéines transductrices appelées protéines G. Ces protéines se déplacent librement sur la face intracellulaire de la membrane postsynaptique. On parle ainsi de récepteurs couplés aux protéines G.

Ces récepteurs peuvent être la cible de neurotoxique tel que l'acide quisqualique qui est un agoniste des récepteurs AMPA et des récepteurs du glutamate métabotropes. Il est excitotoxique et est utilisé en neuroscience pour détruire sélectivement les neurones dans le cerveau et la moelle épinière. On le trouve naturellement dans les graines des espèces de *Quisqualis*, telles que *Quisqualis indica* (Zhang, 2006).



**Figure 14 : Structure de l'acide quisqualique**



TROISIÈME PARTIE :  
METHODES  
PERMETTANT  
L'EVALUATION DE LA  
NEUROTOXICITE

### *Troisième partie: PARAMETRES OU METHODES PERMETTANT L'EVALUATION DE LA NEUROTOXICITE*

La biologie peut permettre de mesurer l'exposition d'un individu à un agent toxique apporté par le comportement (alcool, tabac), l'environnement ou le travail. Le plus souvent, on mesure directement la teneur du composé dans les fluides biologiques (benzène dans le sang, alcoolémie), mais il est aussi possible de mesurer des métabolites ou des enzymes spécifiquement induit par ce toxique comme biomarqueur (Beaudeau, 2011).

Un biomarqueur désigne une caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments (Ernault, 2011).

Bien que les méthodes histopathologies et les tests comportementaux peuvent être suffisantes pour détecter des effets neurotoxiques, ils manquent à la fois la sensibilité et la spécificité nécessaire pour le dépistage de la neurotoxicité à grande échelle (O'Callaghan, 2005).

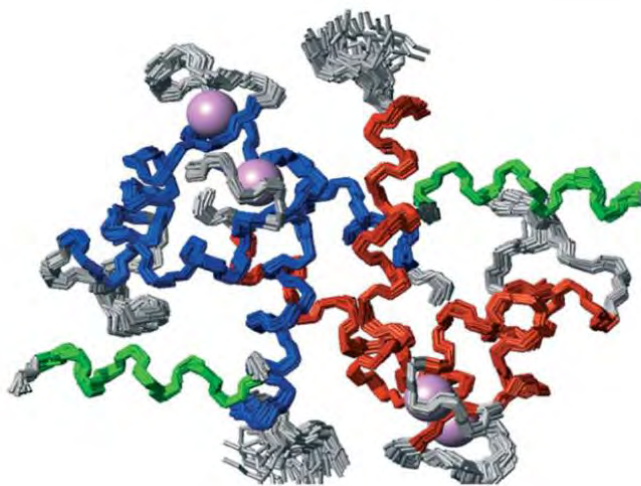
Il existe différents types de protéines qui sont spécifiques pour le système nerveux. Par conséquent, les modifications induites par les neurotoxiques sur le métabolisme de ces protéines peuvent servir de marqueur biochimique pour la neurotoxicité (Derelanko, 2002).

#### **I. LA PROTEINE S100B :**

##### **1. Structure-physiopathologie**

La protéine S-100B fait partie de la grande famille des protéines S-100, caractérisée par une faible masse moléculaire (10,5 kDa pour les monomères), un pHi compris entre 4 et 5. La fixation d'atomes de calcium se fait par l'intermédiaire de domaines de type «main EF» (l'ion calcium, est capté par un domaine peptidique spécifique en boucle entre deux sites en hélice, à l'image des doigts d'une main se refermant sur une bille pour la maintenir), motifs

classiquement retrouvés dans d'autres protéines de fixation du calcium telle que la calmoduline et la troponine (Figure 15). Elle est caractérisée par une faible masse moléculaire (20kDa) et une structure dimerique : la sous unité  $\beta$ , caractéristique de la protéine S100B. Les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  retrouvées dans le tissu cérébral peuvent s'associer sous forme d'homodimères ou d'hétéros dimères ; le terme de protéine S100B désigne les formes comprenant au moins une sous-unité  $\beta$ . Elle est synthétisée par les astrocytes du tissu cérébrale (et les cellules de la gaine de Schwann) ; elle porte la neurospecificité de la molécule, bien qu'une faible synthèse extra cérébrale existe, principalement par les histiocytes, les adipocytes et les mélanocytes normaux et tumoraux. La protéine S100B est retrouvée essentiellement dans le compartiment cytosolique des cellules astrocytaires. La présence accrue de la protéine S100B dans les fluides biologiques (LCR, sang, urines) dans les situations lésionnelles cérébrales résulte d'une libération accrue (généralement par lyse cellulaire) de la protéine du compartiment intracellulaire (Benabdesselam, 2007).



**Figure 15 : Modélisation tridimensionnelle de la protéine S-100B. La chaîne polypeptidique est représentée par ses structures secondaires en hélices ; le motif structural de la main EF (hélice-bouclehélice) reproduit quatre fois permet l'activité de la protéine : la fixation de  $\text{Ca}^{2+}$  (représenté par une boule rose).**

## **2. Rôles**

Les études expérimentales ont démontré des rôles à la fois intracellulaire (croissance cellulaire, maintien du cytosquelette, métabolisme énergétique transduction de signaux) et extracellulaire (communication intercellulaire) de la protéine S100B résultant d'interaction protéine-protéine avec différents molécules intercellulaire ou membranaire (Van eldick et Wainright, 2003). De récentes données expérimentales confirment le rôle extracellulaire de de la protéine S100B, qui semble capable de modifier l'état d'activation de différents récepteurs membranaires neuronaux et gliaux : son propre récepteur RAGE et le récepteur 1 du bFGF en particulier (Sorci et coll., 2010)

## **3. Technique de dosage**

Le dosage spécifique de la protéine S-100B dans le sérum, le LCR ou les urines nécessite des techniques immunométriques utilisant un mélange d'anticorps monoclonaux anti-sous-unité  $\beta$ . Ces méthodes sont sensibles et de mise en œuvre plus aisée, avec une lecture immunoluminométrique manuelle (sur analyseur Berilux® Dade-Behring, par exemple) soit automatisée (analyseur Liaison® Diasorin ; analyseur Elecsys® Roche Diagnostics). Une méthodologie de dosage sur lit du patient est en développement (analyseur Triage® Biosite).

Dans les techniques ELISA le délipidation est essentiel pour assurer cette corrélation pour des échantillons de tissu adipeux. Cela peut être dû à l'interférence générale de lipides dans l'interaction hydrophobe entre antigène et anticorps. On a décrit deux protocoles spécifiques et sensibles pour la mesure S100B, applicables à de nombreux échantillons biologiques, y compris le cerveau et les tissus adipeux, la culture cellulaire, le liquide céphalorachidien, le sérum sanguin et l'urine. On a observé que l'état d'oxydation de la protéine S100B influe sur la reconnaissance d'anticorps. Cet aspect est très important et doit être considérée, en supposant que les formes oxydées et réduites peuvent coexister in vivo et que l'équilibre peut être modifié par le stress oxydatif des

conditions physiologiques ou pathologiques ou encore en obtenant des conditions de l'échantillon (Leite et coll, 2008).

Le dosage est réalisable sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) (recueilli sur tube sec), le sérum ou éventuellement le plasma (recueilli sur héparinate de lithium), ou les urines (miction ou échantillon des 24h). Après centrifugation et décantation, l'échantillon biologique peut être conservé à +4°C pendant 48h à -80°C pendant plusieurs mois sans influence sur le dosage analytique. Contrairement au dosage de la Neuron-Specific Enolase (NSE), autre marqueur biologique de lésion du tissu cérébral, le dosage de la protéine S-100B peut être réalisé sans interférence sur des échantillons hémolysés (Beaudeux, 2000). Les valeurs fréquentes sont apparues élevées chez les sujets sains de race noire par rapport à des sujets caucasiens (Abdesselam, 2003) ; la prise en compte de l'ethnie du sujet peut donc être importante pour l'interprétation des résultats (Benabdesselam, 2007).

#### **4. Données toxicologiques :**

##### **➤ Evaluation de la toxicité du méthyl-mercure**

La protéine S100B est un marqueur très intéressant en neurotoxicologie. En effet il n'existe aucun marqueur biochimique sensible disponible pour démontrer le degré exact de lésion neurologique causé par le méthyl-mercure produit toxique de l'environnement (Castoldi et coll., 2003). Alors que les mesures des niveaux de mercure dans les fluides corporels, comme le sang, qui ont été utilisés comme indicateurs biologiques de la contamination MeHg, ne se rapportent pas toujours directement aux niveaux de ce composé au niveau du cerveau et ne permettent pas une évaluation fiable de l'étendue des dommages neurologiques (Apostoli et coll., 2003). A cet égard, plusieurs études ont démontré l'existence d'une relation positive entre l'atteinte au niveau du système nerveux central et la concentration en protéine S100B dans le LCR (Rothermundt et coll., 2003). Il existe une corrélation entre les concentrations de protéine S100B et la neurotoxicité induite par le MeHg chez des rats adultes tandis que d'autres études ont démontré une

augmentation réversible de la protéine S100B dans le LCR après l'exposition prénatale au MeHg (Vincente et coll., 2004). Ces résultats confirment l'implication des cellules gliales dans la neurotoxicité induite par le MeHg. On a observé des changements spécifiques et réversibles dans l'hippocampe, qui pourraient être liés à certains troubles attribués au MeHg. L'augmentation de la concentration de la protéine S100B du LCR chez des nouveau-nés exposés au MeHg pendant la grossesse renforce l'idée que l'augmentation de la protéine S100B est liée à des dommages du système nerveux. Ceci suggère en outre que la protéine S100B pourrait être un marqueur utile de la neurotoxicité liée au MeHg. Bien que le mécanisme cellulaire lié à l'augmentation de la teneur S100B dans le LCR induit par le MeHg reste inconnu. Ces résultats suggèrent l'utilisation de S100B comme un marqueur périphérique des dommages du cerveau induite par le MeHg (Vicente, 2004).

➤ **Evaluation de l'intoxication au Monoxyde Carbone :**

L'exposition au CO peut entraîner une intoxication légère (maux de tête, vertiges et nausées), modérée (inconscience, paralysie, perte de vision) ou sévère (coma) qui peuvent évoluer soit vers la guérison sans complication, vers un état d'encéphalopathie retardé ou vers un état végétatif persistant. Le taux de protéine S100B dans le LCR peut prédire le pronostic suite à une intoxication au CO (monoxyde de carbone). Il existe une relation entre l'intoxication au CO et les taux sériques élevés de protéines S100B (Brvar et coll, 2004). Les niveaux sériques S100B sont corrélés avec la perte de conscience chez les patients présentant une intoxication au CO. Les patients ayant une intoxication au CO n'ayant pas de taux sériques de protéines S100B remarquablement élevées, ceci suggère que les taux sériques S100B ne sont pas utiles pour évaluer l'évolution clinique de l'intoxication au CO (Cakir et coll 2010 ; Rasmussen et coll 2004 ). Ce qui laisse penser que la barrière hémato-encéphalique n'est pas compromise chez des patients présentant une intoxication au CO et que la protéine S100B ne diffuse pas du cerveau vers le sang (Rasmussen et coll 2004). En revanche, les

taux de protéine S100B dans le LCR dans les 24 heures et au quatrième jour après l'exposition au CO ont été augmentés seulement chez les patients qui ont développé par la suite un état végétatif persistant (EVP). Ces résultats suggèrent que l'élévation précoce des taux de protéine S100B dans le LCR peut être utile pour la prédiction de l'EVP. Il est supposé que la sécrétion de protéine S100B des astroglies dans l'espace extracellulaire peut être intensifiée que dans une lésion du système nerveux central assez grave pour causer un EVP. En conclusion une élévation précoce de la S100B dans le LCR peut prédire EVP suite d'une intoxication au CO (Toshimitsu, 2010).

Cette protéine peut aussi être utilisée pour la sélection des patients intoxiqués au CO qui doivent suivre une oxygénation hyperbare. En partant de l'hypothèse que l'oxygénothérapie hyperbare est vraiment nécessaire que chez les patients intoxiqué avec des taux élevés S100B. Ce critère pourrait être particulièrement utile dans les situations où les installations hyperbares ne sont pas disponibles et les patients doivent être transférés. Des études cliniques ont montré qu'il est encore difficile de savoir si l'oxygénothérapie hyperbare influence le taux de séquelles tardives ou de la mortalité dans l'intoxication au CO ne menaçant pas le pronostic vital (Ernst A, 1998 ; Tibbles PM, 1994). Il est possible que les effets de la thérapie à l'oxygène hyperbare soient plus encourageants si les patients ont été sélectionnés en fonction de leur taux élevé de S100B (Brvar, 2003).

## **II. LA PROTEINE GLIALE FIBRILAIRE ACIDE (GFPA) :**

C'est une protéine majeure du cytosquelette des cellules astrocytaires et n'est retrouvée que dans ce type de cellulaire. Cette spécificité du tissu cérébrale central en fait un marqueur potentiel des atteintes lésionnelles aiguës (Beaudeux, 2011).

### **1. Structure :**

Cette protéine appartient à la famille des filaments intermédiaires de type III qui est hautement spécifique de cellules de la lignée astrogliale. La détermination de

la structure primaire de cette protéine est d'une importance pour la compréhension du rôle fonctionnel qu'elle joue dans les astrocytes. Elle contient trois domaines transmembranaires, dont la portion la plus conservée correspond à la partie hydrophobe de la protéine. La séquence d'ADN spécifique pour cette région de la protéine peut différer entre plusieurs gènes de protéines de filaments intermédiaires de type III, cependant la structure de la protéine est conservée (Steven, 1989).

## **2. Rôles physiologiques :**

Il joue probablement un rôle important en raison de sa forte abondance dans les astrocytes et sa forte conservation parmi les vertébrés (Liu, 2011). Une augmentation de son expression est évidente dans certaines situations, appelées "activation astrocytaire". Dans les cellules matures, la propriété la plus étudiée de la GFPA est sa phosphorylation, qui peut se réaliser sur cinq sites différents de la protéine. Cette modification post-traductionnelle altère la charge du domaine de la tête de la protéine, ce qui a pour conséquence la désagrégation des filaments. Il existe un équilibre stable entre la quantité de GFPA présente sous forme filamenteuse et libre, et l'importance fonctionnelle de son altération n'est pas entièrement comprise (Inagaki M, 1990).

## **3. Techniques de dosage :**

Son dosage se fait par immunochimiluminescence en phase liquide (en cours de développement par la société Diasorin) ou par méthodologie ELISA (Beaudeau, 2011).

## **4. Données toxicologiques :**

La GFPA est un marqueur largement utilisé pour évaluer les processus d'atteinte astrocytaires du tissu nerveux (Armond et coll., 1980; O'Callaghan et coll., 1983). La réaction cellulaire commune aux dommages du SNC est l'hypertrophie des astrocytes. La caractéristique de cette réponse, souvent appelé «gliose réactive», est l'expression accrue de la protéine majeure de filament intermédiaire des astrocytes, la protéine acide fibrillaire gliale. Cette dernière

observation suggère que la synthèse accrue de la GFPA se produirait en réponse à diverses actions neurotoxiques.

L'EPA (Environmental Protection Agency) a recommandé son dosage comme un marqueur biochimique pour la neurotoxicité. Ce dosage de la protéine peut également être utilisé pour quantifier les dommages du système nerveux central (Derelanko, 2002).

➤ **Evaluation de l'effet des rayonnements GSM :**

On a démontré une augmentation de la GFPA après exposition de rats à des ondes GSM (900MHz) et à la picrotoxine qui est neurotoxique connu. Une comparaison de l'expression de la GFAP après trois jours dans les groupes traités avec la picrotoxine montre des différences statistiquement significatives entre les animaux irradiés et non irradiés dans le néocortex et paléocortex, et les différences subtiles dans le gyrus denté. D'après cette étude ces auteurs ont émis l'hypothèse que les personnes épileptiques seraient plus sensibles aux rayonnements de téléphones (Carballo-Quintas et coll, 2011)

➤ **Neurotoxicité de l'aluminium et des composés du mercure :**

L'aluminium a été impliqué dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Une caractéristique importante de la maladie d'Alzheimer se caractérise par une gliose cortical par une augmentation de l'immunoréactivité de la GFPA (Beach, 1989). Le niveau de ces biomarqueurs de gliose est également une réponse commune aux sites de dommages au cerveau causés par des produits chimiques neurotoxiques (Martin, 1996). Des études démontrent que l'augmentation des niveaux de GFAP du cerveau est une caractéristique de l'intoxication systémique à l'Al (Yokel, 1997). D'autres ont montrés qu'une réponse astrocytaire pouvait être mesurée par l'augmentation de la GFPA qui peut être induite in vitro par les composés du mercure et de l'aluminium. L'augmentation de la synthèse GFPA a été trouvée même à des niveaux de concentration qui ne causent pas de dommages aux cellules. L'augmentation de la GFPA après 4 jours d'exposition et 3 jours de repos aux composés du mercure et de l'aluminium était visible à la

fois après coloration immunohistochimique et dans le dosage sandwich ELBA (Toimela et coll., 1995). Dans une autre étude, l'induction de la GFPA dans les cultures d'astrocytes cérébraux par le mercure a également été démontrée dans un plus court délai d'exposition qui est de 24 h (Cookson et coll., 1994). Ce résultat est en accord avec l'étude de Goyer, et pourrait être due à des dommages irréversibles dans les cellules (Goyer, 1991), et cela est également indiqué par la libération de la LDH à ces concentrations les plus élevées.

La neurotoxicité des deux composés du mercure étant quelque peu différente. Le méthylmercure cause des dommages importants à la membrane cellulaire et par la suite la mort cellulaire est provoquée, qui se traduit par une hausse de l'activité de la LDH. Le mercure inorganique a un effet beaucoup plus doux. L'augmentation de la teneur en GFPA lors d'une exposition continue 7 jours était pas grande, probablement en raison des effets inhibiteurs du mercure sur l'ARN et la synthèse des protéines (Brookes et coll, 1989; Cheung et coll., 1983). L'inhibition de la synthèse des protéines par le  $\text{CH}_3\text{HgCl}$  était irréversible, tandis que  $\text{HgCl}$  inhibe la synthèse des protéines d'une manière rapidement réversible. Ce qui fait que la plus forte augmentation de la quantité de la GFPA a été causée par  $\text{HgCl}$ , indiquant que les cellules étaient un peu plus en mesure de récupérer et de recommencer la synthèse au niveau de l'intoxication au mercure qu'au méthylmercure, bien que la différence ne fût pas grande (Brookes et coll., 1989). D'après ces résultats, le taux de GFPA est un indicateur plus sensible des lésions toxiques que le LDH dans les cultures d'astrocytes. Les effets toxiques mesurés par la variation de la GFPA peuvent être observés à des niveaux de concentration plus faible que l'augmentation de la LDH après un traitement aigu faisant de la GFPA est un bon marqueur spécifique de la neurotoxicité. Dans une exposition continue des cultures d'astrocytes, la variation de la synthèse GFPA peut rester inaperçue (Toimela et coll). Habituellement, la synthèse d'ARNm de la GFPA commence dans les 24

heures après la lésion et atteint son maximum en 4 à 5 jours in vivo (Cancilla et coll., 1992; Janeczko, 1992).

### **III. LA NEURON SPECIFIC ENOLASE (NSE) :**

#### **1. Structure :**

Les émolases sont des enzymes glycolytiques, homo ou hétéro-dimeriques de sous-unités immunologiquement distinctes nommées  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Les isoformes  $\gamma\gamma$  et  $\gamma\alpha$ , qui définissent la NSE ont une expression sélective d'origine neuronale, neuroendocrine périphérique et du système APUD (« Amine Precursor Uptake and Degradation System »)

#### **2. Rôles :**

L'intérêt majeur de la NSE par rapport aux autres émolases est d'être une molécule stable ; sa fonction physiologique est la régulation du cytoplasmique de la concentration intracellulaire neuronales des ions chlorures. La émolase spécifique des neurones est une enzyme localisée dans les axones neuronaux et cytoplasme et joue un rôle crucial dans la glycolyse (Ayhan et coll., 2010).

#### **3. Techniques de dosage :**

##### **➤ Dosage par ELSA-NSE :**

Le dosage ELSA-NSE développé par CIS bio international est un dosage immunoradiométrique basé sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux dirigés contre deux épitopes différents de la sous-unité  $\gamma$  de la NSE. Les molécules de NSE sont prises en sandwich entre deux anticorps monoclonaux, le premier fixe sur la phase solide ELSA, le second marqué à l'iode 125 est utilisé comme traceur. L'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage. La radioactivité liée à l'ELSA est alors proportionnelle à la quantité de NSE initialement présente dans l'essai.

Son protocole est simple: 50 $\mu$ l de sérum sont incubés dans le tube ELSA, en présence de 300 $\mu$ l de traceur pendant 3 h à température ambiante sous agitation. L'étendue de la gamme standard de 0 à 200 ng/ml correspond aux valeurs couramment trouvées en clinique. La limite de détection est inférieure à 0,5

ng/ml. Aucun effet crochet n'est rencontré jusqu'à 6800 ng/ml. Les tests de dilution sont linéaires. La reproductibilité intra- et inter-essai de la méthode est bonne (CV inférieur à 4%). Les valeurs sériques dosées avec l'ELSA-NSE sont bien corrélées avec celles obtenues avec le kit IRMA de Byk Sangtec ( $r=0,987$ ), le kit RIA de Pharmacia ( $r=0,986$ ) et le kit EIA-NSE de CIS bio international ( $r=0,994$ ) (Genetet, 1993). Coquerel A. et coll recommande un recueil du sang sur citrate et un acheminement rapide au laboratoire pour éviter une éventuelle augmentation artéfactuelle, augmentation qu'ils attribuent à des facteurs de l'hémostase.

➤ **Dosage par les troussees RIA (Pharmacia) et IRMA (Sangtec) :**

Ces deux troussees ont en commun de mesurer les deux formes de la NSE : l'hétéro-dimere alpha-gamma (AG-NSE) et l'homodimere gamma-gamma (GG-NSE). Brown et coll et Pahlman et coll ont souligné la nécessité d'écarter tout liquide hémorragique, du fait d'interférences possibles des émolases érythrocytaires avec les RIA classiques.

**4. Données toxicologiques :**

➤ **Evaluation de l'intoxication au CO :**

La demi-vie de la NSE est d'environ 24 heures et est plus longue que celle de la S100B. La NSE peut être utilisé comme marqueur des intoxications au monoxyde de Carbone. Il permet aussi de déterminer l'indication du traitement à l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) (Zeynep et coll, 2010).

➤ **Evaluation de l'intoxication aux organophosphorés (chlorpyrifos-éthyl) :**

Le chlorpyrifos-éthyl est un neurotoxique, inhibiteur de l'acétylcholinestérase. La dose journalière acceptable (DJA) pour l'homme est de l'ordre de :  $0,001 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$  (NIOSH, 2015). Les résultats d'une étude scientifique américaine, publiée en avril 2012 dans les Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), montrent des anomalies importantes causées par le chlorpyrifos-éthyl sur le développement du cerveau des enfants dont les mères ont été exposées

pendant leur grossesse en milieu urbain (jardins, parcs, terrains de golf). Des liens avec l'autisme ont aussi été établis lors d'une étude publiée en Avril 2012 par le PNAS (Virginia A, 2012).

Le taux de la protéine NSE dans le sérum s'élève dans la phase aiguë de l'intoxication au chlorpyrifos (CPF) chez les rats adultes qui ont reçu une dose unique. Le temps pour avoir des taux sériques maximal de NSE est de 2 h après l'exposition CPF. Ces résultats confirment et élargissent les études qui suggèrent les neurones et les cellules gliales comme étant parmi les cibles des composés organophosphorés (Ayhan et coll., 2010).

Le niveau de la transcription de la NSE dans le nerf sciatique augmente de manière significative dans les 2 heures et reste élevé pendant les 30 jours qui suivent l'administration de disulfoton à des rats, une autre OP. Ceci suggère que la régulation de l'ARNm de la NSE peut être un marqueur des anomalies du système nerveux suite à une exposition à un OP (Matsuda et coll.)

## CONCLUSION

Les produits chimiques font partie intégrante de notre vie quotidienne, et plus de 100 000 substances chimiques sont recensées dans l'inventaire européen EINECS (European INventory of Existing Chemical Substances) établi en 1981. Parmi ces substances, moins de 3 000 ont fait l'objet d'analyses approfondies afin d'évaluer et de quantifier leurs propriétés toxiques et écotoxiques (Afsset 2006 ; INRS 2008). Aux Etats-Unis, 80 000 substances chimiques sont enregistrées par l'agence américaine de protection de l'environnement (United States Environmental Protection Agency, US-EPA), et près de 700 nouvelles substances sont introduites chaque année (US-EPA, 1998). Parmi ces 80 000 produits, environ 200 sont connues pour leurs propriétés neurotoxiques pour l'Homme.

Les substances qui induisent la neurotoxicité tels que plomb, l'aluminium, le mercure, de nombreux solvants organiques (toluène, benzène etc.), certains pesticides tel que Phosphore d'aluminium, Méthyl Parathion, pour ne citer que ceux-ci, sont fréquentes au Sénégal et sont sources de sérieux handicaps socio-économiques.

Il apparaît donc nécessaire d'identifier les substances à potentiel neurotoxique, de connaître leurs mécanismes d'action, de savoir diagnostiquer cette neurotoxicité afin de mieux la prévenir.

Au Sénégal très peu d'études ont été menées sur ce sujet et c'est dans ce contexte que nous avons initié ce travail dans lequel nous nous sommes évertués à faire une étude bibliographique pour aider à une meilleure connaissance de la toxicité des produits chimiques sur le système nerveux.

L'objectif général de notre travail était donc de faire le point des connaissances sur la neurotoxicité, d'étudier les substances chimiques qui la suscitent, les mécanismes d'action et les biomarqueurs neuronaux utiles à son diagnostic précoce.

Il ressort de ce travail une sensibilité particulière du système nerveux aux diverses actions toxiques vue sa structure et son mode de fonctionnement.

Les raisons de cette sensibilité du SN sont multiples :

- La complexité de la composition neurobiochimiques et du fonctionnement global de ce SN
- le caractère très actif de son métabolisme (sensibilité aux altérations de la respiration cellulaire mitochondriale et grande sensibilité à l'hypoxie),
- présence de prolongement cellulaire très étendus (surface « d'attaque » importante, vulnérabilité des processus de transport axonaux),
- richesse en lipides insaturés des membranes cellulaires, en myéline et lipoprotéines (cible du stress oxydant ; favorise la pénétration et la distribution des toxiques lipophiles) et
- enfin relative incapacité des neurones à se multiplier (difficulté de réparation après perte cellulaires)

Les substances neurotoxiques n'agissent pas de manière univoque. Les raisons de l'apparition de signes cliniques sont diverses. Elles peuvent être directes ou indirectes. La neurotoxicité n'est pas d'ailleurs forcément le fait de la toxine elle-même. Elle peut être due à un métabolite toxique ou à l'hypoxie engendrée par la toxine. Les mécanismes de neurotoxicité directe peuvent être une neuronopathie, une axonopathie, une myélinopathie et une synaptopathie.

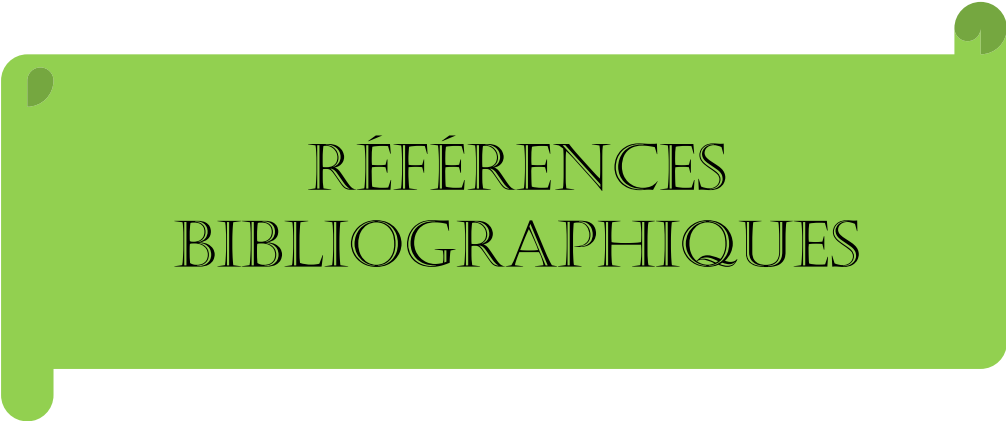
Certains xénobiotiques neurotoxiques agissent sur une cible privilégiée (un canal ionique par exemple), autant d'autres substances peuvent avoir des sites d'action multiples sans que l'on puisse déterminer le site prépondérant.

Cependant des méthodes biologiques permettant une évaluation de la neurotoxicité ont été traitées dans notre travail afin de promouvoir leur pratique dans un but de mieux étudier et prévenir les dommages causé par les toxines neuronales. Ainsi trois marqueurs neuronaux ont été étudiés dont la protéine

S100B, la protéine gliale fibrillaire acide (GFPA) et la neuron specific enolase (NSE).

En effet il existe une corrélation entre les concentrations de ces protéines et les dommages induites par diverses neurotoxiques. L'augmentation de la synthèse de ces protéines a été trouvée même à des niveaux de concentration de toxiques qui ne causent pas de dommages visible (à la clinique) aux cellules nerveuses démontrant leur sensibilité. Ce qui suggère leur utilisation pour une meilleur évaluation et prise en charge des intoxications du système nerveux.

A l'issu de ces observations nous pouvons dire qu'ils existent des biomarqueurs sensibles pour des études à grande échelles d'une potentielle neurotoxicité des substances chimiques et physiques exposés à notre quotidien. Nous recommandons donc leur utilisation dans les études de neurotoxicité en association aux critères cliniques.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abdesselam OB, Vally J, Adem C., et coll. Reference values for serum S-100B protein depend on the race of individuals. Clin. Chem., 2003, 49, 836-837.
2. Alkondon M, Costa AC, Radhakrishnan V., et coll. Selective blockade of NMDA-activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead. FEBS Lett 1990, 261: 124-130
3. Altmann L, Sveinsson K, Wiegand H. Long-term potentiation in rat hippocampal slices is impaired following acute lead perfusion. Neurosci Lett 1991, 128 : 109-112
4. Alves RC., Cristina MDS., Susana C., et coll. Acrylamide in espresso coffee: Influence of species, roast degree and brew length. Food Chemistry(2009).
5. Andrés MI., Repetto G., Sanz P. et coll. Comparative effects of the metabolic inhibitors 2,4-dinitrophenol and iodoacetate on mouse neuroblastoma cells in vitro. Toxicology, 1996, pp 123-132.
6. Apostoli P, Mangili A, Alessio L. Significance of biological indicators of mercury exposure. Med Lav 2003; 94:41.
7. Auvin S. Neurotoxicité des répulsifs chez l'enfant : état des connaissances. Archive de pédiatrie, 2009, 16, p. 769-770.
8. Ayhan B., Turker Y., Engin C., et coll. Time Course of Serum S100B Protein and Neuron-Specific Enolase Levels of a Single Dose of Chlorpyrifos in Rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, Vol 107, Issue 5, November 2010, pages 893–898.
9. Bakry NMS., El-Rashidy AH., Eldefrawi AT., et coll. Direct actions of organophosphate anticholinesterases on nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors. J Biochem Toxicol 1988 ; 3 : 235-59.

10. Baron-Van EA., Lachapelle F., Nait-Oumesmar B., et coll. Approche expérimentale des stratégies réparatrices des maladies demyélinisantes du système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163 : 5, 523-531
11. Barouki R. Environnement et santé: les leçons des pesticides. *Med Sci (Paris)*. Volume 29, Numéro 3, Mars 2013
12. Beach TG., Walker R., McGeer EG. Patterns of gliosis in Alzheimer's disease and aging cerebrum. *Glia* 2:420–436; 1989.
13. Beaudeau JL., Durand G., Annaix V., et Coll. Biochimie médicale. Marqueurs actuels et perspectives. 2<sup>e</sup> édition. Paris : Lavoisier SAS, 2011, 601p.
14. Beaudeau JL., Leger P., Dequen L., et coll. Influence of Hemolysis on the Measurement of S-100 $\beta$  Protein and neuron-specific Enolase Plasma Concentrations during Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin. Chem.*, 2000, 46, 989-990
15. Begum M., Kabir MA., Khan HN., et coll. Efficacy of Monosodium Glutamate in the Australian Blowfly, *Lucilia Cuprina* Wiedmann (Diptera : Calliphoridae) *Bangladesh J. Zool.* 40(1): 69-75, 2012
16. Bensefa-Colas L., Andujar P., Descatha A. Intoxication par le mercure. *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 416–424
17. Bernard R; Bernard K. La Dangerosité des drogues : rapport au secrétariat d'Etat à la santé. Paris : O. Jacob : La Documentation française, 1999.
18. Bismuth C. Armes chimiques, description et risques toxiques. *Réanim Urgences* 1993 ; 2 : 625-33.
19. Bismuth C. Les oximes. In : Baud FJ, Barriot P, Riou B, éd. *Les antidotes*. Paris : Masson ; 1992. p. 227-46.
20. Bourret P., Louis René. Anatomie du système nerveux central. 3<sup>e</sup> édition. Paris : L'expansion scientifique française, 1986, 125p.

- 21.** Braillon G. Le système nerveux central à l'usage des étudiants de médecine. Paris : Doin édition, 1984, 123p.
- 22.** Brooker C. Le corps humain : études, structure et fonction. 2<sup>e</sup> édition. Bruxelles : De Boeck Université, 2001, 543p.
- 23.** Brown KW., Kynoch PAM., Thompson RJ., et coll (1980)  
Immunoreactive nervous system specific enolase (14-3-2 protein) in human serum and cerebrospinal fluid. Clin Chim Acta 101, 257-264.
- 24.** Brvar M, Mozina H, Osredkar J, et coll. S100B protein in carbon monoxide poisoning: a pilot study. Resuscitation 2004;61:357-60.
- 25.** Brvar M., Mozina H., Osredkar J., et Coll. The potential value of the protein S-100B level as a criterion for hyperbaric oxygen treatment and prognostic marker in carbon monoxide poisoned patients
- 26.** Buffat JJ., Bonsignour JP., Ricordel I. et coll. Toxicité des "gaz" de combat. In : JEPu, éd. La réanimation respiratoire préhospitalière. Paris : Arnette ; 1989. p. 67-91.
- 27.** Buritova J., et Besson JM. Utilisation de l'expression de la protéine c-Fos dans la corne dorsale de la moelle épinière pour certaines études pharmacologiques des processus nociceptifs. Douleur et Analg. 2, 149-159, 1999.
- 28.** Cakir Z., Aslan S., Umudum Z., et coll. S-100B and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. Am J Emerg Med 2010;28:61-7.
- 29.** Camus G., Jandard V., Caffin AG., et coll. Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, 367-374.
- 30.** Cancilla PA., Bready J., Berliner J., et Coll. Expression of mRNA for glial fibrillary acidic protein after experimental cerebral injury. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1992, 51, 560-565.

- 31.Castoldi AF., Coccini T, Manzo L. Neurotoxic and molecular effects of methylmercury in humans. Rev Environ Health 2003; 18:19–31.
- 32.Cecchini D. Toxicologie industrielle et environnementale :  
MONOGRAPHIE "Les Risques chimiques". IHIE – Marseille, 2004.
- 33.Chanraud S., Bernard C. Neuroimagerie de l'alcoolisme chronique. Annales Médico-Psychologiques 173 (2015) 249–254.
- 34.Cojet J. Physiologie du neurone. CUEEP - université Lille 1 sciences et technologies, 2009.
- 35.Compagnon J. La Convention des armes chimiques remise sur rails. Études politiques stratégiques militaires économiques scientifiques.Def Nat 1997 ; 12 : 29-36.
- 36.Cookson M. R. and Pentreath V. W. Alterations in the glial fibrillary acidic protein content of primary astrocyte cultures for evaluation of glial cell toxicity. Toxicology in Vitro, 1994, 8, 351-359.
- 37.Coquerel A., Vasse M., Thiberville L., et al. Importance du milieu de recueil pour le dosage de la NSE dans le sang. Intérêt du recueil sur citrate. Immunoanal Biol Spéc (1991) 25, 59-61.
- 38.Cuesta M. Modulation sérotonergique différentielle de l'horloge circadienne principale entre rongeurs diurnes et nocturnes. Thèses de doctorat, Université de Strasbourg (2009), 205p.
- 39.daCosta CJ, Free CR, Sine SM. Stoichiometry for  $\alpha$ -bungarotoxin block of  $\alpha 7$  acetylcholine receptors. Nat Commun. 2015 Aug 18;6:8057. doi: 10.1038/ncomms9057.
- 40.Darshan S., Suresh N., BalasingamV. Traditional and non-traditional uses of Mitragynine (Kratom): A survey of the literature. 10.1016/j.brainresbull.2016.05.004.

- 41.**Demonchaux P, Ganellin CR, Dunn PM et al. Search for the pharmacophore of the K<sup>+</sup> channel blocker, apamin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol 26, Issue 9, December 1991, Pages 915-920.
- 42.**Derelanko M. J. *Handbook of Toxicology*. Second edition. California: Mannfred A. Hollinger, 2002, 1380p.
- 43.**Devaux J., Beeton C., Béraud E., et coll. Canaux ioniques et démyélinisation : les fondements d'un traitement de l'encéphalomyélite autoimmune expérimentale (EAE) par des bloqueurs des canaux potassium. *Rev Neurol (Paris)* 2004 ; 160 : 5 pt 2, 4S16-4S27.
- 44.**Dhote F. Neurotoxicité centrale (en ligne). In : Université de Paris 5, France. Site disponible sur : [http://www.biomedicale.univ-paris5.fr/enseignement/toxico/M2THERV\\_2013\\_2014/documents/C1/DHOTE%20neurotox\\_2013\\_FDh\\_V1\\_diapos%203.pdf](http://www.biomedicale.univ-paris5.fr/enseignement/toxico/M2THERV_2013_2014/documents/C1/DHOTE%20neurotox_2013_FDh_V1_diapos%203.pdf). (page consultée le 04 octobre 2015)
- 45.**Di Marino V., Etienne Y., Niddam M. *Atlas photographique en couleur du système nerveux central*. Paris : Springer, 2011, 271p.
- 46.**Dobbs MR. *Clinical neurotoxicology: syndromes, substances, environments*. Philadelphia : Saunders, 2009, 684p.
- 47.**Donati SY., Gainnier M., Chibane-Donati O. Intoxication au monoxyde de carbone. *EMC-Anesthésie Réanimation* 2 (2005) 46–67
- 48.**Donia MBA. *Neurotoxicology*. Floride : Telford Press, 1992,
- 49.**Donnadieu-Rigolea H., Perneya P., Blanch D., et coll. La neuropathie optique alcoolique : prévalence et facteurs de risque addictologiques. *La Revue de médecine interne* 33S (2012) A28–A89
- 50.**EFSA. <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/150604>, consulté le 21/03/2016

- 51.**Ernoul E. Recherche de biomarqueurs de la neurotoxicité des traitements anticancéreux à base d'oxaliplatine approche protéomique quantitative. These de Doctorat. Angers : Ecole doctorale Biologie-Santé, 2011, 152p.
- 52.**Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *New Engl J Med* 1998;339:1603-8.
- 53.**Felten DL., Shetty AN. Atlas de neuroscience humaine, neuroanatomie et neurophysiologie. 2<sup>e</sup> édition. Paris : Elsevier, 2011.
- 54.**Fiche de données de sécurité selon 1907/2006/CE, Article 31. Date de révision: 03.02.2016
- 55.**Fillion G. Nouveaux aspects dans la recherche sur le système sérotonergique cérébral. *Médecine médico-légale*; 1998, vol. 32, no 234, p. 161-172 (17 ref.), p. 93-98
- 56.**Fix J. Board Review Series – Neuroanatomy. 4<sup>e</sup> edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2012, 480 p.
- 57.**Flandroisa M., Paonb JC., Letouze N. La méthémoglobinémie: une maladie à ne pas oublier. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:1160-1161.
- 58.**Frémy JM., Lassus P. Toxines d'algues dans l'alimentation. France : Editions Quae, 2001, 553p
- 59.**Ganong WF. Review of Medical Physiology. 7<sup>e</sup> edition. New York: Masson, 1977, 665p.
- 60.**Gant DB, Eldefrawi ME, Eldefrawi AT. Action of organophosphates on GABA-A receptor and voltage-dependant chloride channels. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9: 698-704.
- 61.**Genetet F., Fauque J., Garrido MH., et coll. Performances de l'ELSA-NSE. *Immunoanal Biol Spéc*, 1993, 8, 37-41
- 62.**Geoff Daniels, Human Blood Groups, 2<sup>e</sup>me édition, Blackwell Publishing, 2008,

63. Goffinet A.M. Anatomie clinique du système nerveux central.  
Namur(Belgique) : Presse universitaire de Namur, 1994, 299p.
64. Gollion A., Ceppa F., May F. Toxicité oculaire des agressifs  
chimiques. Medecine et armées, 2012, 40, 3, pp 273-277.
65. Goyer RA. (1991b) Toxic effects of metals. Aluminium. In Casarett  
and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Vol 4. Edited  
by Amdur MO., Doull J. and Klaassen CD. pp. 662-663. Pergamon,  
New York
66. Greenamyre JT., Mackenzie G., Peng TI., et coll. Mitochondrial  
dysfunction in Parkinson's disease. Biochem Soc Symp 1999, 66 :  
85- 97
67. Guillemin MC., Michel C., Pradat P., et coll. Neurologie,  
neurochirurgie et soins infirmiers. 2<sup>e</sup> édition. Lamarre, 2005.
68. Gupta RC. Biomarkers in toxicology. Academic Press, New York,  
2014, 1088p.
69. Guylaine M., Jacques V. Toxicité du glutamate sur des cultures  
primaires de neurones mésencéphaliques de la substance noire de rat.  
Thèse de Doctorat d'université. Montpellier : Université de  
Montpellier 2, France, 1997, 207p.
70. Haley RW., Kurt TL., Hom J. Is there a Gulf War Syndrome ?  
Searching for syndromes by factor analysis of symptoms. JAMA 1997  
; 277 : 215-22.
71. Hallfors DD., Waller MW., Ford CA., et coll .Adolescent depression  
and suicide risk : association with sex and drug behavior. AmJ Prev  
Med 2004;27:224-31.
72. Harvey-Girard E. Canaux ioniques au sodium (INa). Apterote. Ed.  
Erik Harvey-Girard. Ottawa: Dec 7, 2006

73. Hass H., Panula P., « The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system », *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, 2003.
74. Health Canada « Cyanide [Technical document – Chemical/Physical Parameters [archive] », 1991.
75. Hermann H., Cie. J. F. Précis de physiologie 3<sup>e</sup> édition. 9<sup>e</sup> Partie : physiologie du système nerveux central. Paris : Masson et Cie, 1975, 601p.
76. <http://www.cbip.be/Folia/2002/F29F01H.cfm>, Consulté le 12/12/15.
77. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0851.html>, consulté le 07 février 2016.
78. I N E R I S. Manganèse et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. DRC-11-117259-10310B ; version N°-2.3 2012
79. Ikuta S, Imamura S, Misaki H., et Coll. Toxic neurofilamentous axonopathies - accumulation of neurofilaments and axonal degeneration. *J Intern Med*. 2013; 273(5), pp478-89
80. INRS : Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES, sur le site web de l'INRS : [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox), Janvier 2016.
81. Ishihara K, Alkondon M, Montes JO., et coll. Ontogenetically related properties of NMDA receptors in rat hippocampal neurons and the age specific sensitivity of developing neurons to lead. *Pharmacol Exp Ther* 1995, 273: 1459-1470
82. Jacobs JM. Vascular permeability and neural injury. In: *Experimental et Clinical Neurotoxicology*, 1980, pp. 102-117.
83. Jacobson JL., Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996; 335: 783-9.

- 84.**Janeczko KA. Comparison of the proliferative activity of astrocytes and astrocyte-like cells expressing vimentin in the injured mouse cerebral hemisphere. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 1992, 30, 27-33.
- 85.**Kadivar H., Adams SC. Treatment of chemical and biological warfare injuries : insights derived from the 1984 Iraqi attack on Majnoon Island. *Mil Med* 1991 ; 4 : 171-7.
- 86.**Kintz P., Feisthauer E., Jamey C., et coll. Validation d'une méthode de routine pour le dosage des cyanures sanguins par HS-GC/MS : application à un décès après exposition à du fumier. *La revue de médecine légale* (2015) 6, 20—23
- 87.**Kintz, P. *Traité de toxicologie médico-judiciaire*. Elsevier Masson, Paris, 2012, 766p.
- 88.**Kuo WH., Gallo JJ., Tien AY. Incidence of suicide ideation and attempts in adults: the 13 year follow-up of a community sample in Baltimore, Maryland. *Psychol Med* 2001; 31(7):1181—91.
- 89.**Labie D. Neurotoxicité des produits industriels et développement cérébral. *Médecine/sciences* 2007; 23: 868-72.
- 90.**Landry Y., Gies JP. *Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique*. Dunod (2e édition), 2009.
- 91.**Latash ML. *Neurophysiological Basis of movement*. 1ère édition. Paris : De Boeck Université, 2002, 291p.
- 92.**Lebrun C., Frenay M., Lanteri-Minet M. Complications neurologiques des chimiothérapies. *Rev Méd Interne* 1999 ; 20 : 902-11
- 93.**Leite MC., Galland F., Brolese G., et coll. A simple, sensitive and widely applicable ELISA for S100B: Methodological features of the measurement of this glial protein. *Journal of Neuroscience Methods*, 169 (2008) 93–99.

94. Lemaire-Hurtel AS., Gras-Champel V., Hary L., et coll. Les recommandations d'adaptation posologique à la fonction rénale ne sont pas toujours suffisantes pour éviter la neurotoxicité des bétalactamines. *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 144—148.
95. Liu Y., Zhu H., Liu M., and coll. Downregulation of Pax3 expression correlates with acquired GFAP expression during NSC differentiation towards astrocytes. *FEBS Letters* 585 (2011) 1014–1020.
96. Maillot C. *Encéphale et moelle épinière, anatomie macroscopique et fonctionnelle*. Strasbourg : Springer, 2002
97. Manev H, Favaron M, Guidotti A, et coll « Delayed increase of Ca<sup>2+</sup> influx elicited by glutamate: role in neuronal death », *Mol. Pharmacol.*, vol. 36, no 1, juillet 1989, p. 106–12
98. Marchioro M, Swanson KL, Aracava Y, Albuquerque EX. Glycine and calcium-dependent effects of lead on N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons. *Pharmacol Exp Ther* 1996, 279 : 143-153
99. Marta M, Francisco JM. Acrylamide in coffee: Estimation of exposure from vending machines. *Journal of Food Composition and Analysis* 48 (2016) 8–12
100. Martin, PM.; O'Callaghan, JP. Gene expression in astrocytes after neural injury. In: Aschner M.; Kimmelberg H. K., eds. *The role of glia in neurotoxicity*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996:285–310.
101. Maton A., Hopkins J., William CM., et Coll. *Human Biology and Health*, Englewood Cliffs, New Jersey, USA, Prentice Hall, 1993, p. 132–144.
102. Matsuda H, Seo Y, Kakizaki E, et coll. Changes in mRNA expression levels of synaptic- and target tissue-specific proteins after organophosphate exposure. *Leg Med (Tokyo)* 2000;2:55–63.

- 103.** Nargeot J. and Bourinet E. Les canaux calciques voltage-dépendants comme cibles d'analgésiques. La Lettre du Pharmacologue - Volume 19 - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2005.
- 104.** NIOSH. Chlorpyrifos :  
<http://www.cdc.gov/niosh/ipcsnfrn/nfrn0851.html>. Consulté le 21 juin 2016.
- 105.** notre-planete.info, [http://www.notre-planete.info/actualites/actu\\_1783\\_nouveau\\_danger\\_alimentaire\\_acrylamide.php](http://www.notre-planete.info/actualites/actu_1783_nouveau_danger_alimentaire_acrylamide.php), consulté le 15/06/2016.
- 106.** Nozaki H, Aikawa N, Shinozawa Y, et coll. Sarin poisoning in Tokyo subway. Lancet 1995; 345 : 980-1.
- 107.** O'Callaghan J. P., Siriam K. Glial fibrillary acidic protein and related glial proteins as biomarkers of neurotoxicity. May 2005, Vol. 4, No. 3, Pages 433-442.
- 108.** O'callaghan JP., Jensen KF., Miller DB., Quantitative aspects of drug and toxicantinduced astrogliosis. Neurochem. Int., 1995, Vol. 26, No. 2, pp. 115-124.
- 109.** Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S., et coll. Report on 640 victims of the Tokyo subway Sarin attack. Ann Emerg Med 1996 ; 28 : 129-35.
- 110.** Ouédraogo N, Kaboré FA, Mion G. Physiologie de la jonction neuromusculaire et mécanisme d'action des curares. Le Praticien en Anesthésie Réanimation, Volume 15, Issue 6, December 2011, Pages 329-338
- 111.** Pahlman S, Esscher T, Bergvall P., et coll. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: radioimmunoassaydevelopment. TumorBiol 5,127-132.

112. Parhad IM., Swedberg EA., Hoar DI., et coll. Neurofilament gene expression following beta,beta'-iminodipropionitrile (IDPN) intoxication. *Brain Res.* 1988 Dec;464(4), pp293-301
113. Pillai IMS., Gupta AK. Batch and continuous flow anodic oxidation of 2,4-dinitrophenol: Modeling, degradation pathway and toxicity. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 756 (2015) 108–117
114. Prades JM., Laurent B., Navez ML., et Coll. Anatomie du système nerveux central. Paris : Masson, 1999, 260p.
115. Pritchard TC, Alloway KD. Neurosciences médicales, les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques. Connecticut, Fence creek publishing, 1999, 120p.
116. Purve D., Augustine GJ., Fitzpatrick D., et coll. Neuroscience. 2<sup>e</sup> édition. Bruxelles : De Boeck Diffusion s.a., 2003, 705p.
117. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et coll. Rang and Dale's Pharmacology, Churchill Livingstone Elsevier, 2007 (sixth edition), 830 p
118. Raoul Y., Gounelle JC. Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. 5<sup>e</sup> édition. Tome I. Paris : Masson, 1978, 357p.
119. Rasmussen LS, Poulsen MG, Christiansen M, et coll. Biochemical markers for brain damage after carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:469-73.
120. Reeves SA, Helman LJ, Allison A et coll. Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein. February 1989, Vol. 86, pp. 5178-5182.
121. Reeves SA, Helman LJ, Allison A, et coll. « Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein », *Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 86, no 13, 1989, p. 5178–82

- 122.** Rigoard S., Wager M., Buffenoir K. and coll. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. *Neurochirurgie* 55S (2009) S22–S33
- 123.** Rigoard S., Wager M., Buffenoir K., et Coll. Principaux mécanismes impliqués dans la transmission synaptique au sein de l'appareil neuromusculaire. 10.1016/j.neuchi.2008.03.011
- 124.** Rongsheng Jin, Michelle Horning, Mark L. Mayer et Eric Gouaux, « Mechanism of Activation and Selectivity in a Ligand-Gated Ion Channel: Structural and Functional Studies of GluR2 and Quisqualate », *Biochemistry*, vol. 41, no 52, 2002, p. 15635-15643
- 125.** Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, et coll. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003;60: 614–32.
- 126.** Rousseau JM., Rüttimann M., Brinquin L. Intoxications aiguës par neurotoxiques organophosphorés : insecticides et armes chimiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 : 588-98.
- 127.** Saïssy JM, Rüttimann M. Intoxications par les organophosphorés. In : Sfar, Ed. *Médecine d'Urgence* 1999. 41e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 1999. p. 103-20.
- 128.** Sickles, Dale W. Acrylamide neurotoxicity: role of oxidative metabolism, RePORTER Database National Institutes of Health, 1985. NIH\_RePORTER1985/R01OH002020-02
- 129.** Silbernagl S., Despopoulos A. *Atlas de physiologie de poche*. 3<sup>e</sup> édition. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2001, 436p.
- 130.** Silveira CL, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME. Putative M2 muscarinic receptors of rat heart have high affinity for organophosphorus anticholinesterases. *ToxicolAppl Pharmacol* 1990 ; 103 : 474-81.
- 131.** Spence et Mason. Traduit par Borthayre, Guilbert, Ouellet et Roy. *Anatomie et physiologie, une approche intégrée*, Éditions du Renouveau pédagogique, 1983.

- 132.** Staikowsky F., Theil F., Candella S. Évolution des médicaments utilisés dans les intoxications médicamenteuses volontaires examinées aux urgences. Masson, Paris, 34: 842-6 2005, Presse Med 2005.
- 133.** Steeve H., Thany, Reynier P., et coll Neurotoxicité des pesticides: Quel impact sur les maladies neurodégénératives? Med Sci (Paris), 29 3 (2013) 273-278.
- 134.** Teitelbaum JS1, Zatorre RJ, Carpenter S. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. N Engl J Med. 1990 Jun 21;322(25):1781-7.
- 135.** Tibbles PM, Perrotta PL. Treatment of carbon monoxide poisoning: a critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 1994;24:269-76.
- 136.** Toimela TA., Tahti H. Effects of Mercury, Methylmercury and Aluminium on Glial Fibrillary Acidic Protein Expression in Rat Cerebellar Astrocyte Cultures. Toxic. in Vim, 1995, Vol. 9, No. 3, pp. 317-325.
- 137.** Tomljenovic L., Shaw CA. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. Lupus (2012) 21, 223–230
- 138.** Toshimitsu I., Yoshito K., Ayako I., et coll. Elevated S100B level in cerebrospinal fluid could predict poor outcome of carbon monoxide poisoning. American Journal of Emergency Medicine, (2012) 30, 222–225.
- 139.** Ujihara H, Albuquerque EX. Ontogeny of N-méthyl-D-aspartate-induced current in cultured hippocampal neurons. Pharmacol Exp Ther 1992, 263 : 859-867
- 140.** Valciukas J.A, Le système nerveux. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail, 2000. 1, 7, 850p

- 141.** Van Eldik LJ, Wainwright MS,. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor. Neurol. Neur.*, 2003, 21, 97-108.
- 142.** Viala A., Botta A., Andrejack M., et coll. *Toxicologie*. 2<sup>e</sup> édition. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2005, 1094p.
- 143.** Vibert JF., Sebille A., Lavallard-Rousseau MC et coll. *Neurophysiologie, de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. 2<sup>e</sup> éd. Paris : Elsevier, 2011, 219p
- 144.** Vicente E, Matheus Boer, Leite M, et coll. Cerebrospinal Fluid S100B Increases Reversibly in Neonates of Methyl Mercury-Intoxicated Pregnant Rats. *NeuroToxicology* 25 (2004) 771–777.
- 145.** Virginia AR., Frederica PP., Megan KH. et Coll. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. vol. 109 no. 20, 7871–7876, doi: 10.1073/pnas.1203396109
- 146.** Vitte E., Chevallier JM. *Anatomie : Neuro-anatomie*. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Flammarion, 1998, 234p.
- 147.** White RF., Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet* 1997; 349: 1239-41.
- 148.** Yokel RA., O'callaghan JP. An Aluminum-Induced Increase in GFAP Is Attenuated by Some Chelators. *Neurotoxicology and Teratology*, 1998, Vol. 20, No. 1, pp. 55–60.
- 149.** Zeynep C., Sahin A., Zuhail U. et coll. S-100 $\beta$  and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide–related brain injury. *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 28, Issue 1, January 2010, Pages 61-67.

- 150.** Ziganshin RH, Kovalchuk SI, Arapidi GP et coll. Quantitative proteomic analysis of Vietnamese krait venoms: Neurotoxins are the major components in *Bungarus multicinctus* and phospholipases A2 in *Bungarus fasciatus*. *Toxicon*. 2015 Sep 2. pii: S0041-0101(15)30056-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.08.026.

# SERMENT DE GALIEN

---

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes Condisciples.*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## **PERMIS D'IMPRIMER**

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par  
délégation

Le Doyen