

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Département de Biologie Physico-Chimique, Faculté des sciences de la nature et
de la vie
Université A. Mira de Bejaia

Regulatory Toxicology

L3 – Toxicology

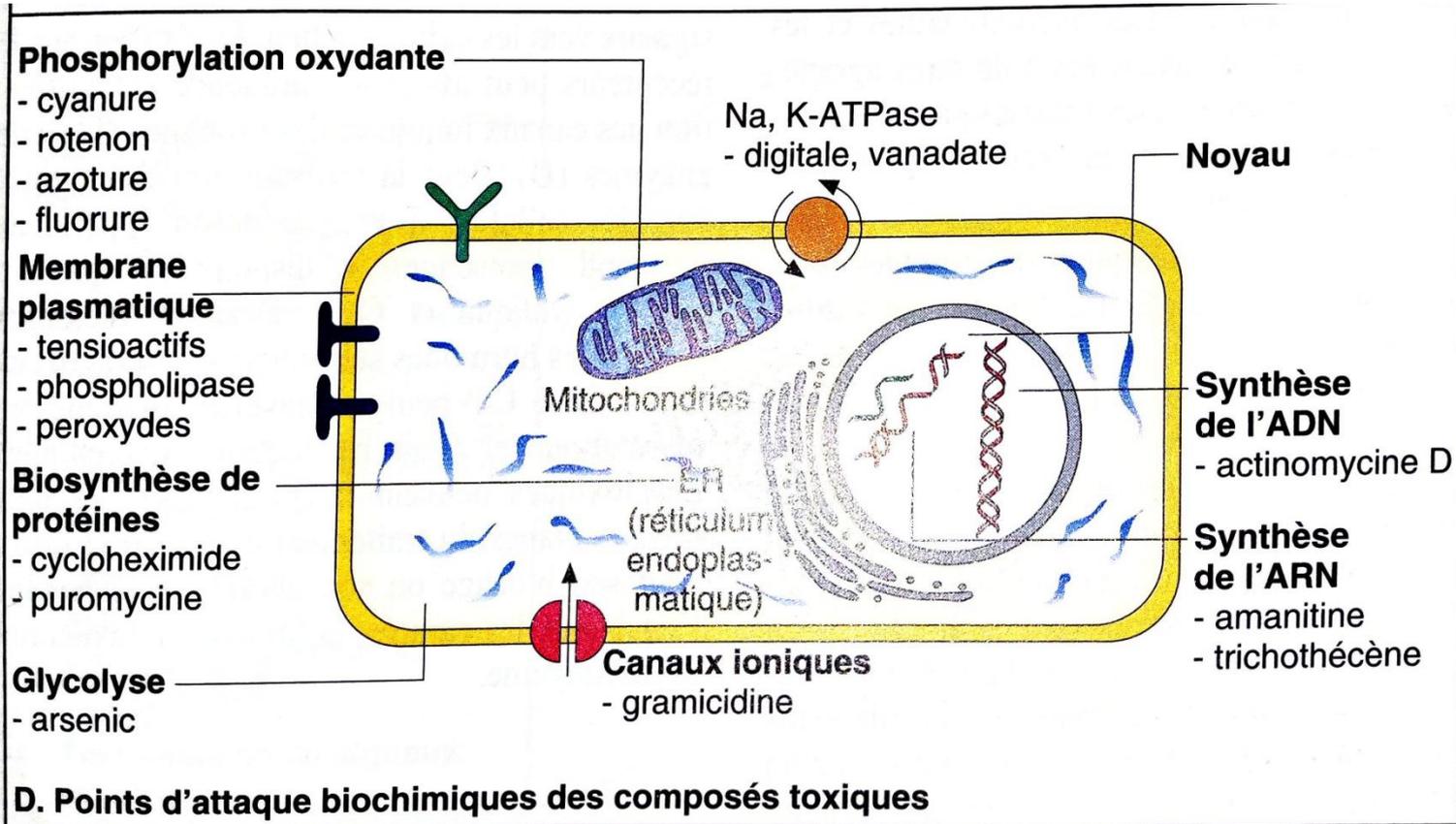
Dr. CHERAFT-BAHLOUL Nassima

Laboratoire de Biochimie Appliquée

Year : 2023/2024

Toxicity testing methods

Biochemical targets

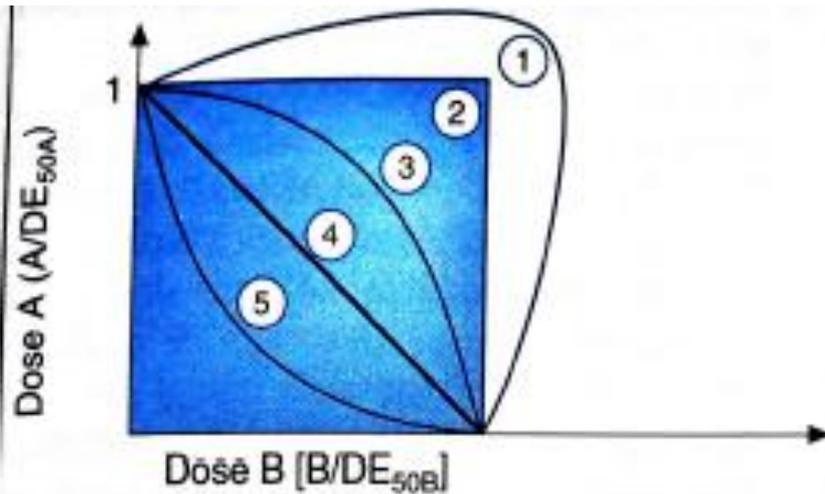


Target organs

Toxicité envers les organes	Organe affecté	Exemple
Hépatotoxique	Foie	Tétrachlorure de carbone
Immunotoxique	Système immunitaire	Composés organostanniques
Cardiotoxique	Cœur	Glycosides des digitales
Myélotoxique	Moelle osseuse	Agents anticancéreux contenant du platine
Ototoxique	Oreille interne	Aminoglycosides
Néphrotoxique	Reins	Sels de cadmium
Neurotoxique	Système nerveux	Acrylamide
Pulmotoxique	Poumons	Paraquat

D. Toxicité importante vis-à-vis des organes

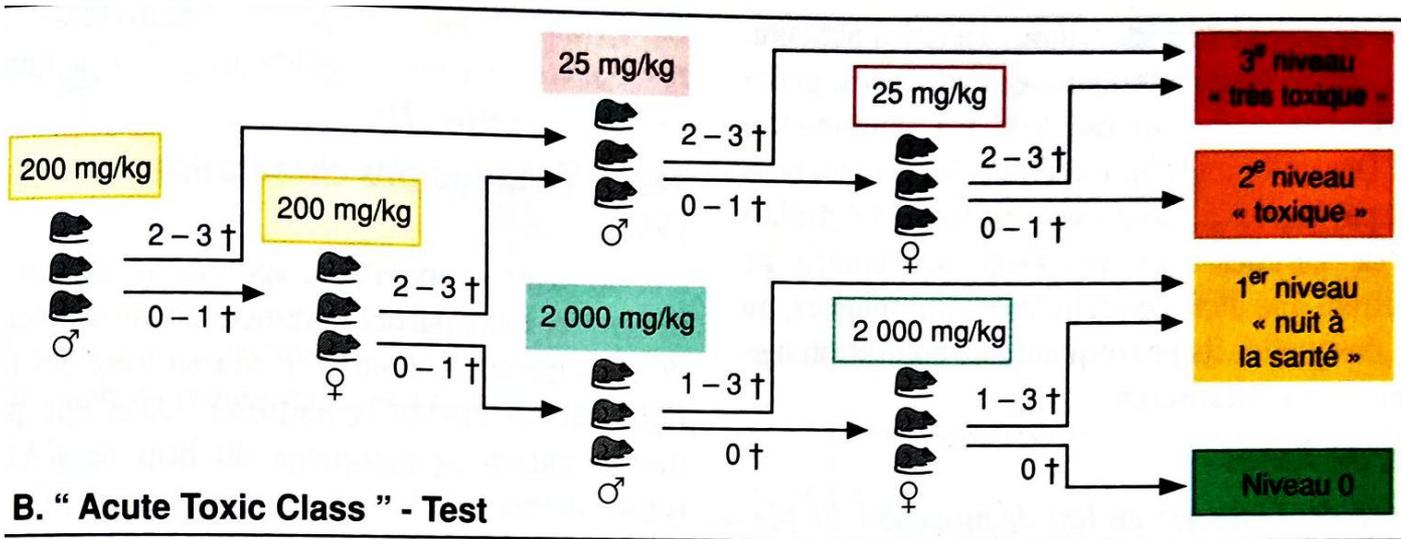
Toxicological interactions



- ① Antagoniste
- ② Aucune interaction
- ③ Partiellement additive
- ④ Additive
- ⑤ Élevée à la puissance x , l'unité de matière est exprimée en unités toxiques (dose/DE₅₀)

C. Interaction de deux composés A et B dans un diagramme isobole

***in VIVO* Tests**





Test négatif

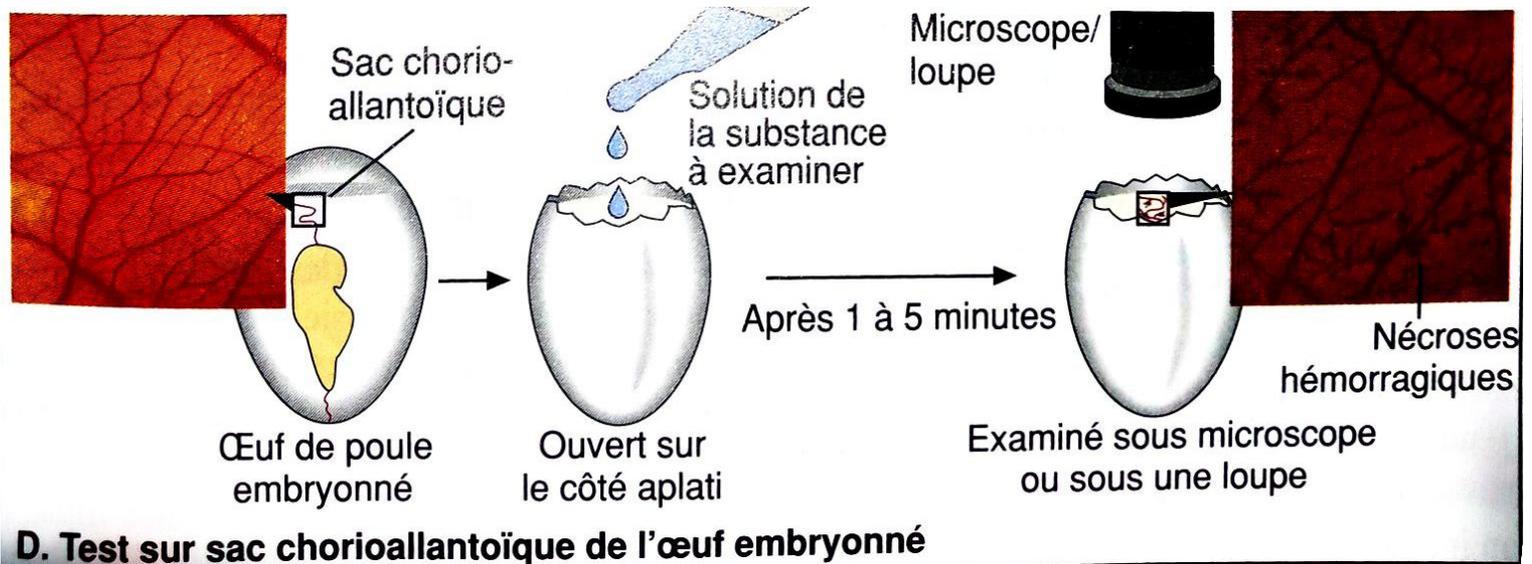
Aucun effet irritant discernable



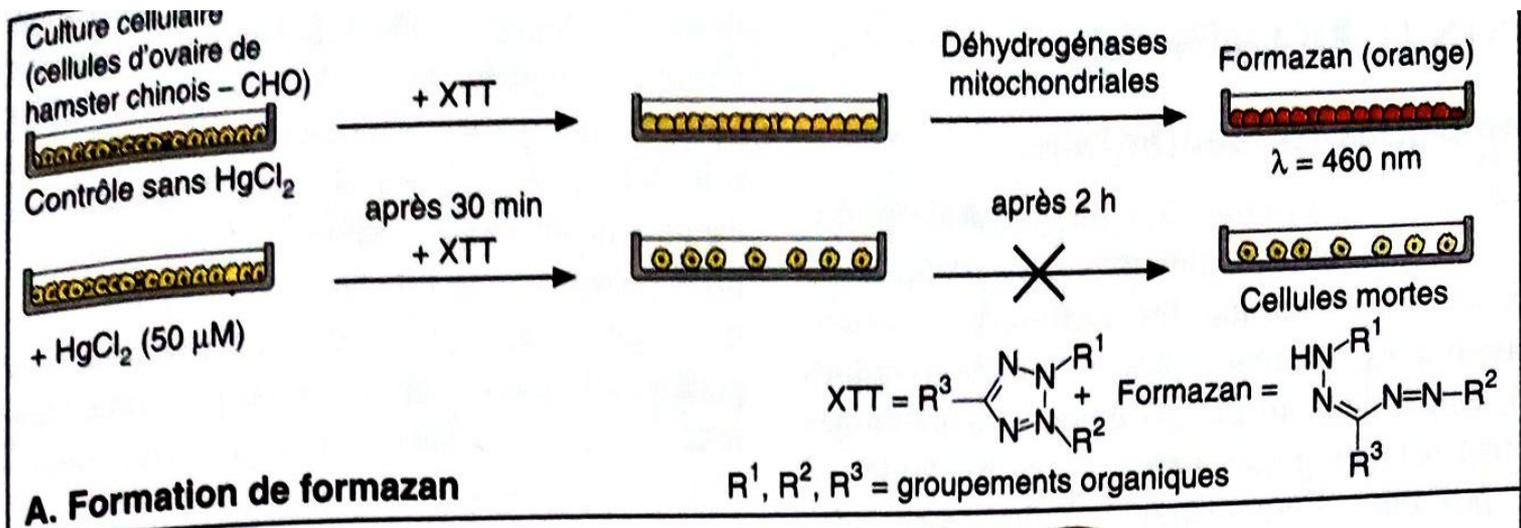
Test positif

Conjonctivite

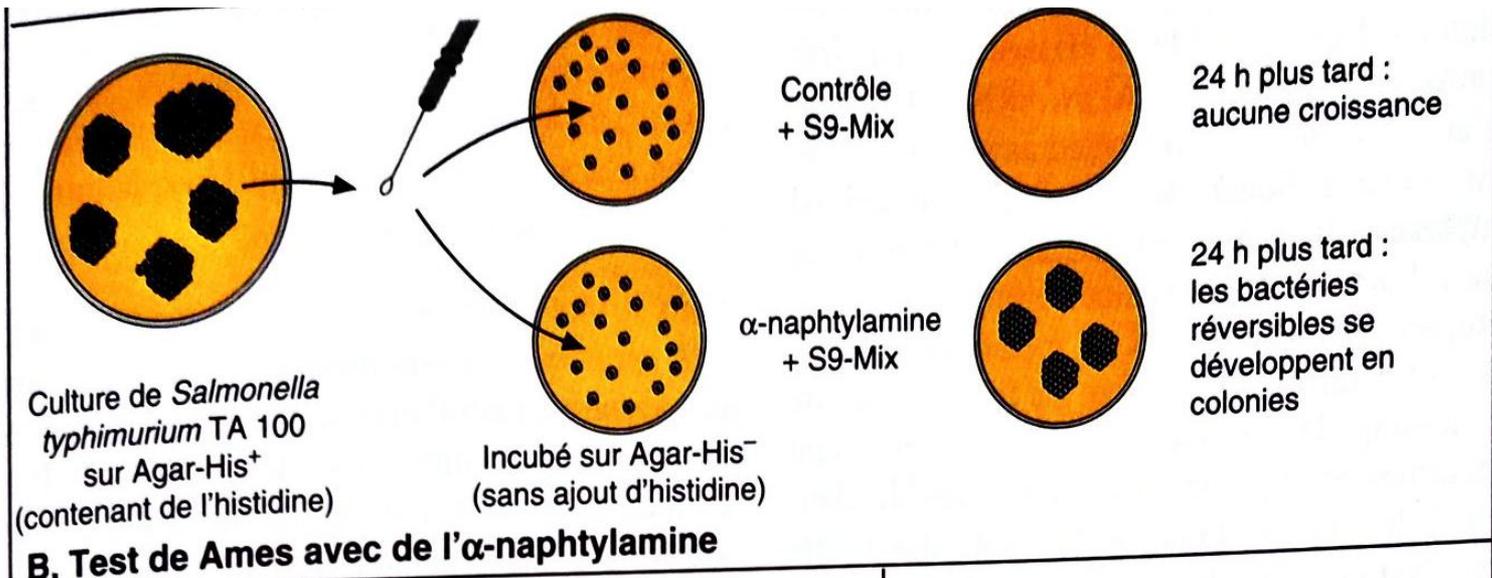
C. Test de Draize appliqué aux yeux de lapin

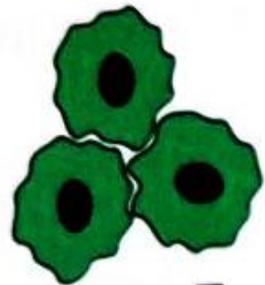


***in VITRO* Tests**

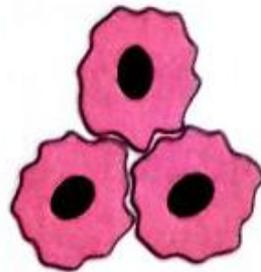


A. Formation de formazan

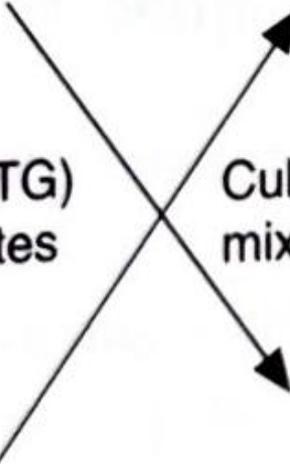




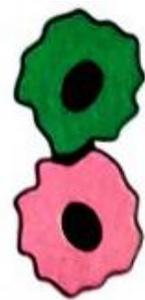
HG-PRT⁻
 (survie en
 présence de TG)
 V79 fibroblastes
 de hamster



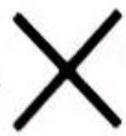
HG-PRT⁺
 (survie sans
 présence de TG)



Culture
 mixte



Contrôle
 + TG



Le métabolite-TG est
 transmis par des gap
 junctions sur la mutante
 HG-PRT à travers la
 signalisation intracellulaire :
 les deux cellules meurent

+ DDT



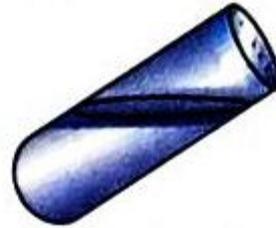
le DDT et d'autres
 substances bloquent
 la signalisation cellulaire :
 les cellules résistantes
 survivent

C. Test HG-PRT

Extrait
d'amibocytes



Sans
endo-
toxine



Négatif

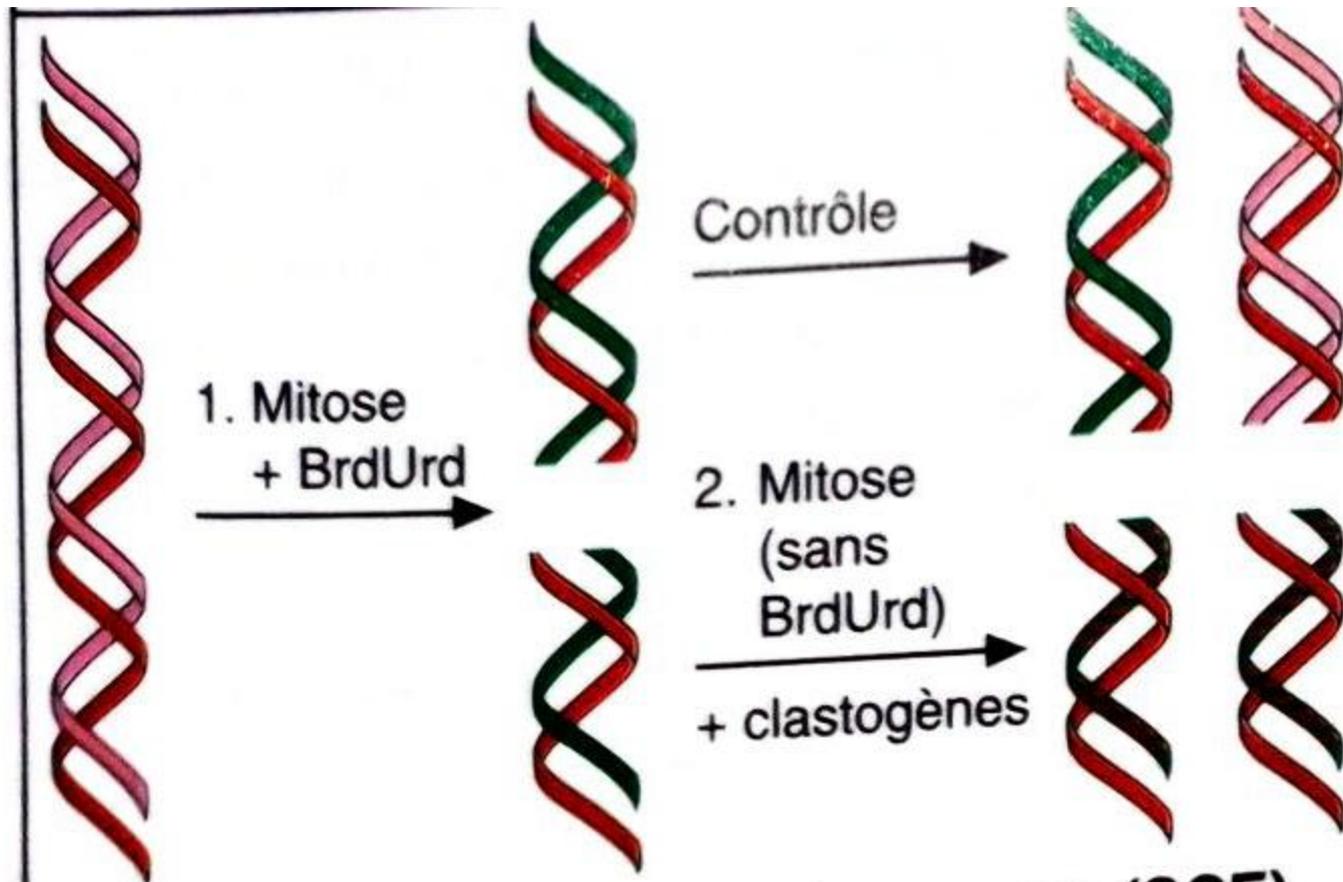


Avec
endo-
toxine

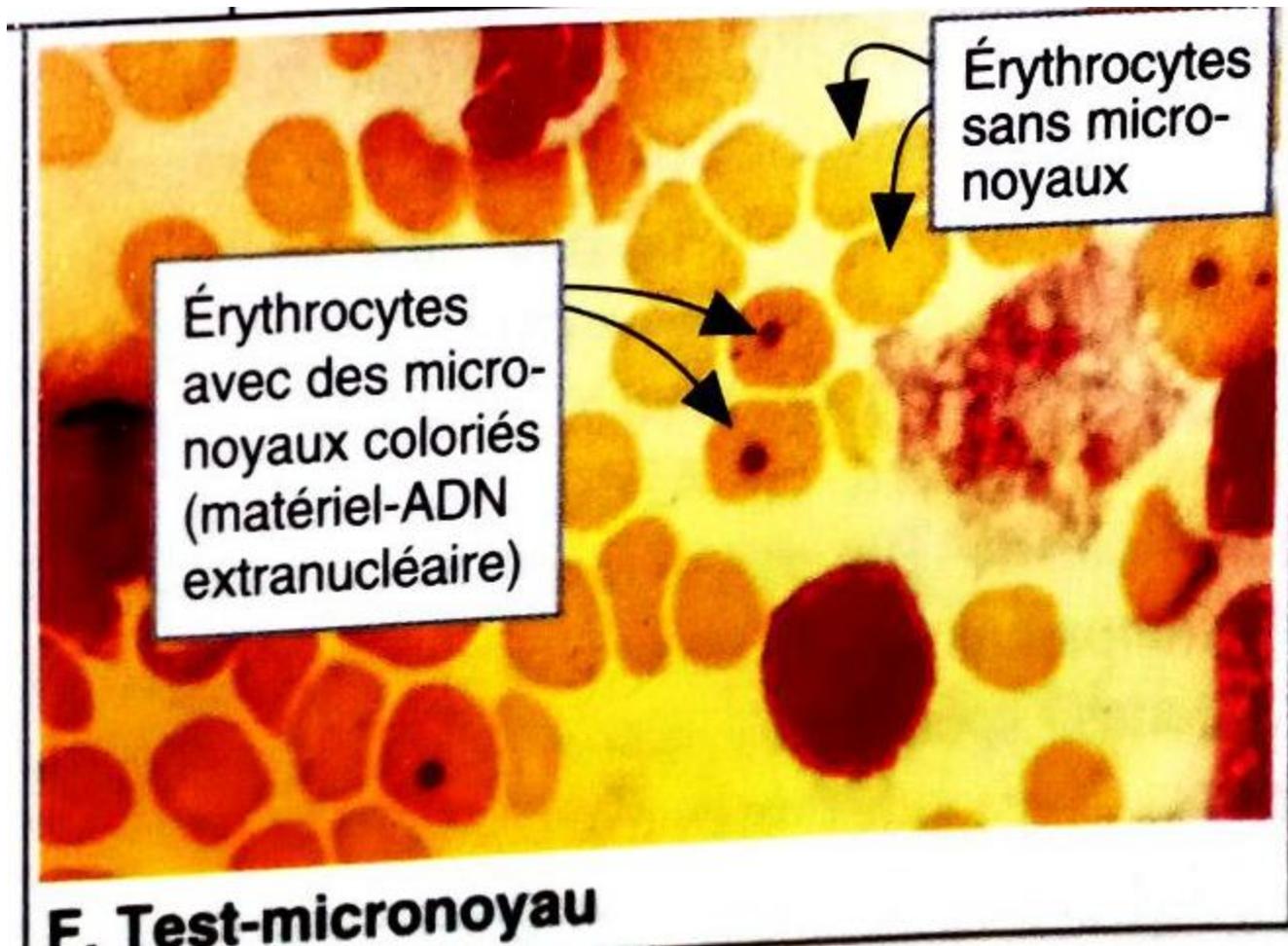


Positif
Gélifica-
tion

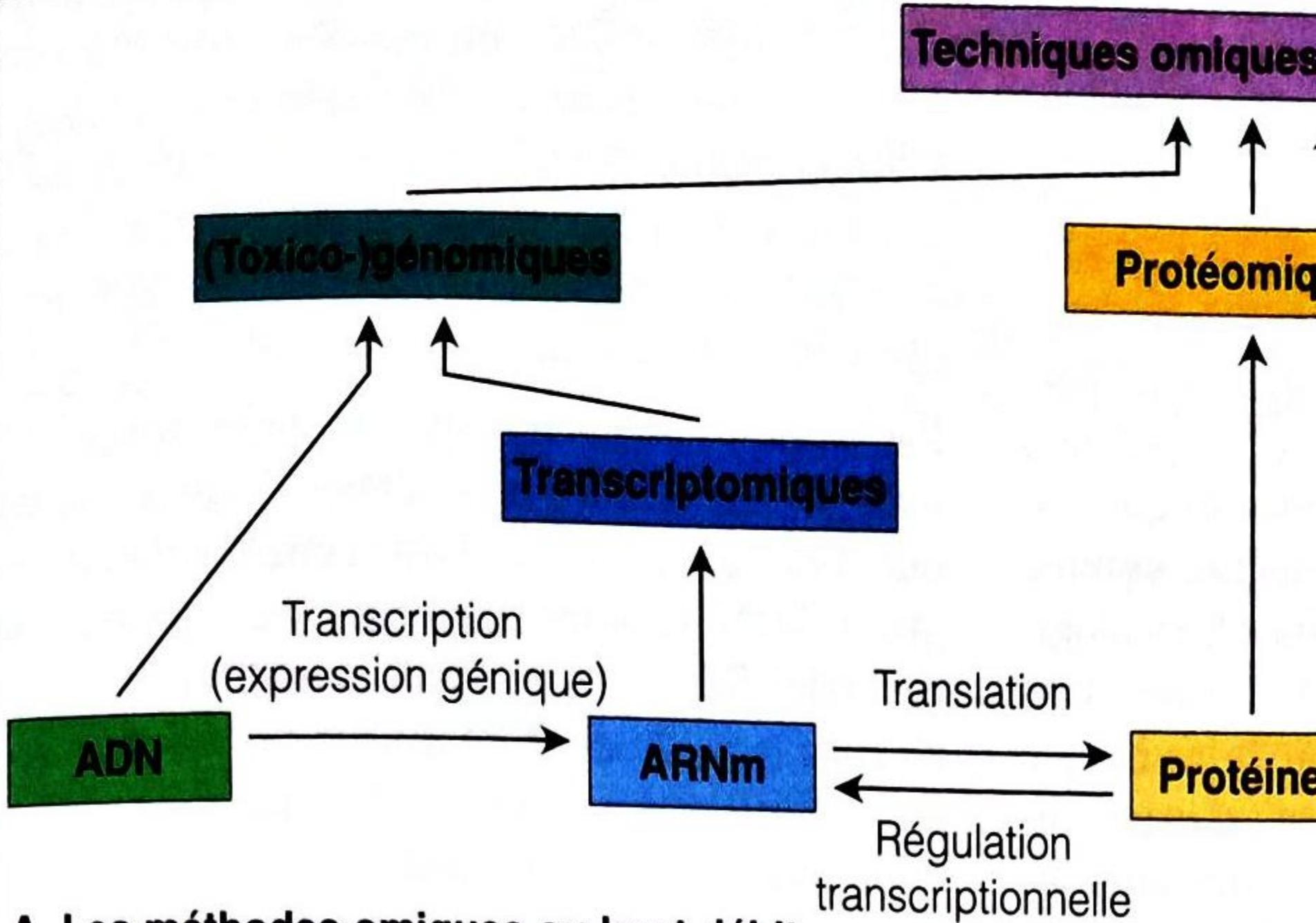
D. Test-Limulus



E. Échange des chromatides sœurs (SCE)



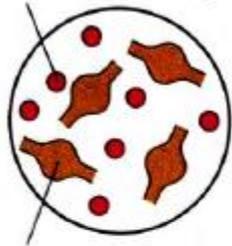
Other Methods



A. Les méthodes omiques ou haut débit

Genomic Techniques

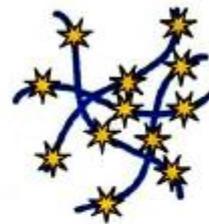
Exposition à une substance étrangère



Animal/cellules/tissus

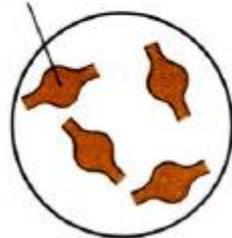
Isolation de l'ARN

+ incubation avec un produit de marquage de l'ARN (★)
(colorant de fluorescence)



Séquences d'ARN marquées

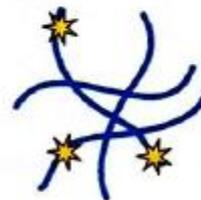
1



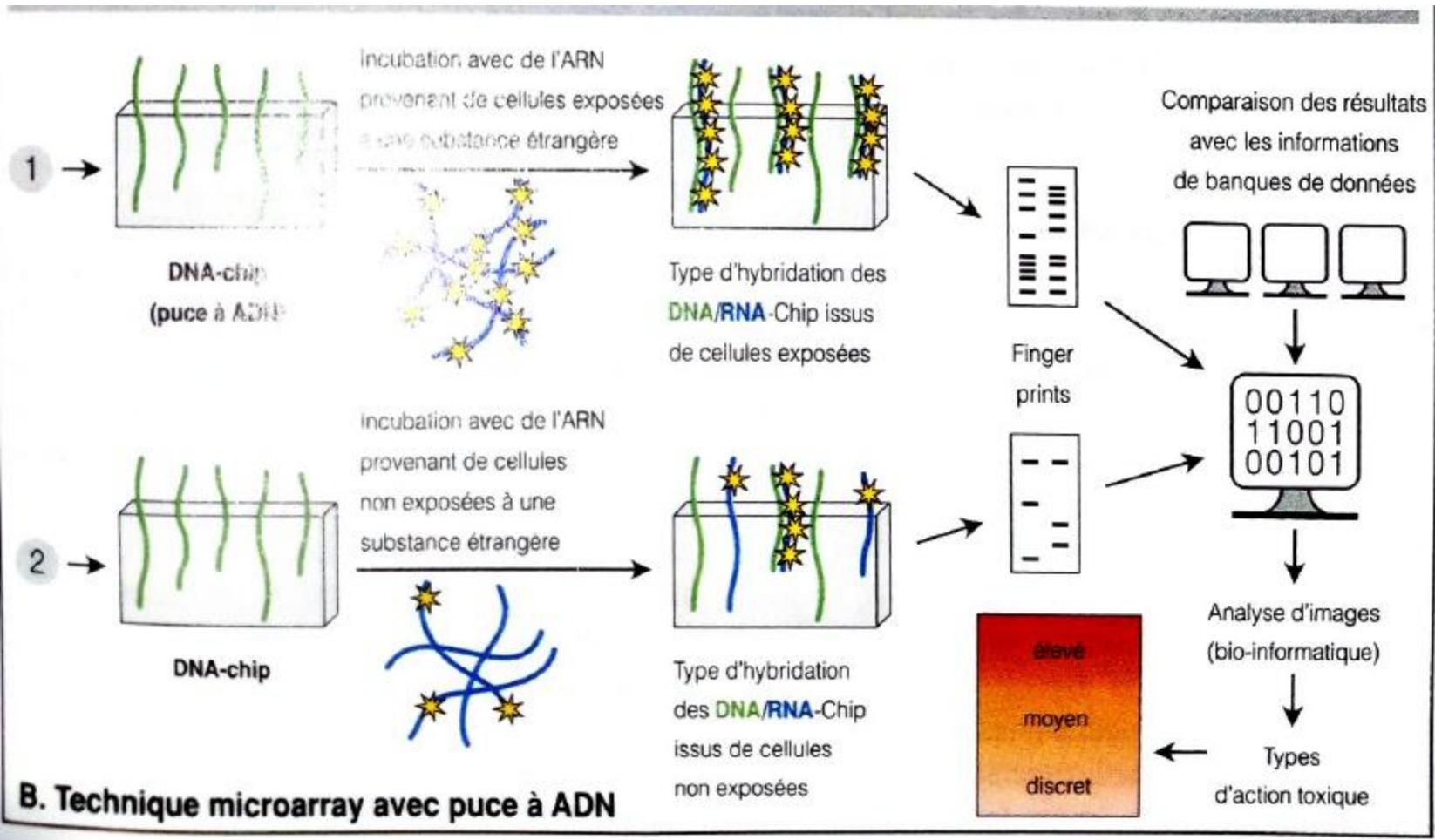
Exposition sans substance étrangère (contrôle)

Isolation de l'ARN

+ incubation avec un produit de marquage de l'ARN (★)
(colorant de fluorescence)



2



B. Technique microarray avec puce à ADN

Proteomic techniques



Souris de grande taille avec gène actif pour la formation d'un facteur de croissance

Souris de petite taille sans gène (retiré) de formation d'un facteur de croissance

A. Souris transgénique (souris knock-out)

Gène rapporteur, de tissus spécifiques par ex., uniquement dans les cardiomyocytes



Chats clonés à partir d'un matériel génétique identique, mais présentant des poils de couleurs différentes

B. Clones de chat

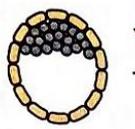
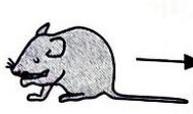


Dolly et son premier nouveau-né Bonnie

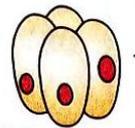
Le 5 juillet 1996, à Edimbourg, naissait la brebis Dolly, le premier clone de mouton. On lui donna le nom de la chanteuse de musique country Dolly Parton. Elle vécut seulement 6,5 années (l'espérance de vie moyenne d'un mouton est de 17 ans).

C. Clone de mouton

Gène rapporteur, de tissus spécifiques par ex.,
uniquement dans les cardiomyocytes



Blastocyste
avec masse
cellulaire
à l'intérieur



Cellules souches
embryonnaires



Embryoid
bodies
(2 jours)

Incubation

Contrôles

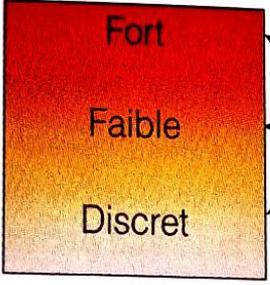


Cardiomyocytes

Substances tests



Cardiomyocytes



Fort

Faible

Discret

Tératogénéicité

Lecteur
de fluorescence

Mesure de la structure
du gène rapporteur,
uniquement dans les cardiomyocytes,
par ex. après 14 jours

D. Test de fluorescence de cellules souches embryonnaires (FEST)

Temps (jours)

Temps (jours)

1
2
7
7-14
↓

● Aggrégats embryonnaires de cellules souches

○ Masse de cellules intérieures
○ Endoderme

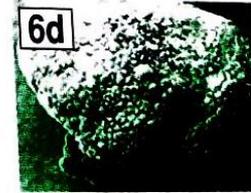
○ Cellules indifférenciées et ectoderme

Mésoderme

Cardiomyocytes

Neurogenèse

1 mm



E. Formation d'embryoid bodies