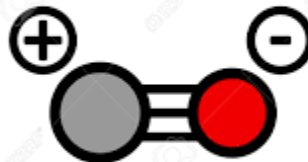
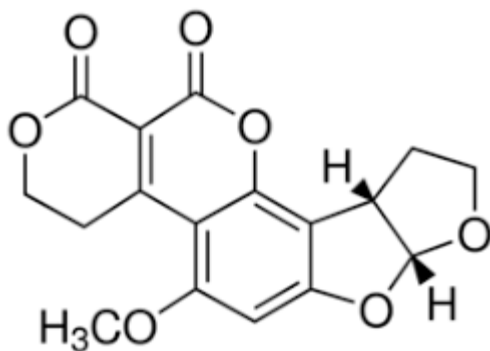




بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



# MÉCANISMES D'ACTION DES TOXIQUES



# Chapitre III: Mécanismes d'action des toxiques

## Plan de cours:

### 1- Événements primaires (dommages initiaux):

1-1- La peroxydation des lipides :

1-2- Modification du pool de thiol:

1-3- Inhibition enzymatique:

1-4- Ischémie

### 2- Événements secondaires :

2-1- Modification de la structure et de la perméabilité membranaire:

2-2- Modification du cytosquelette:

2-3- Lésions ou Dommages à l'ADN:

2-4- Modification de la concentration des ions  $\text{Ca}^{++}$

### 3- Événements tertiaire:

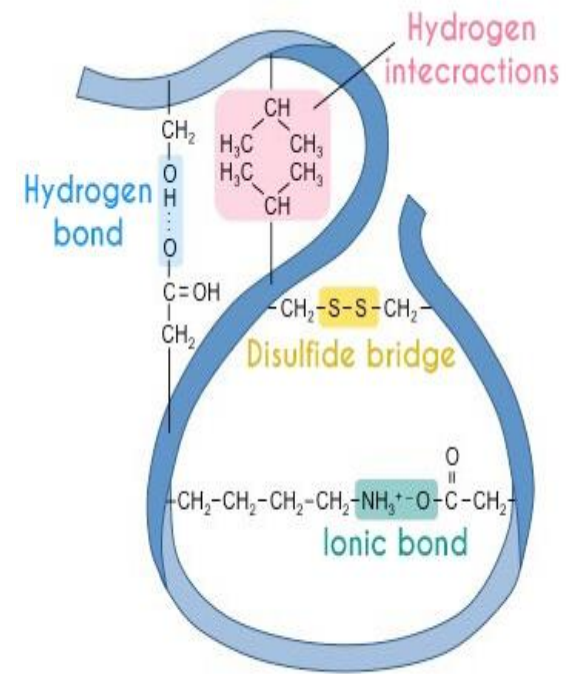
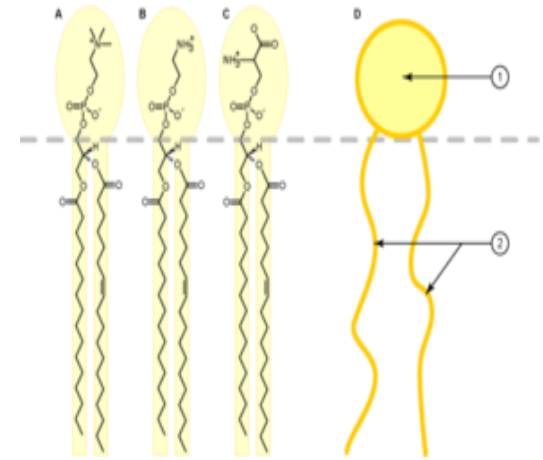
3-1- Stéatose

3-2- Apoptose

3-3- Nécrose

# Qu'est-ce qu'un mécanisme d'action toxique ?

La toxicité d'un agent chimique ou physique est toujours la résultante d'interactions fortes ou faibles avec les molécules du vivant, c'est-à-dire les protéines, les acides nucléiques, les lipides, les sucres et d'autres molécules de petite taille, conduisant à leur modification voire leur inactivation.



Tertiary Structure

L'agent chimique qui peut être un xénobiotique , ou un de ses dérivés après transformation dans l'organisme, réagit avec une ou plusieurs des molécules biologiques et cette interaction chimique va être à l'origine des réponses biologiques qui peuvent être très complexes.

La réponse toxique se traduit par les phénomènes suivants:

-Altérations pathologique :Cancer.

-Modification physiologique :Pression artérielle, filtration glomérulaire.

-Changement biochimique :Enzymes (Ex: Le taux de TGO,TGP, Urée , la créatinine....).

-Mort :La toxicité des substances chimique est établie selon la valeur de leur **DL50**.

## La dose létale (DL50):



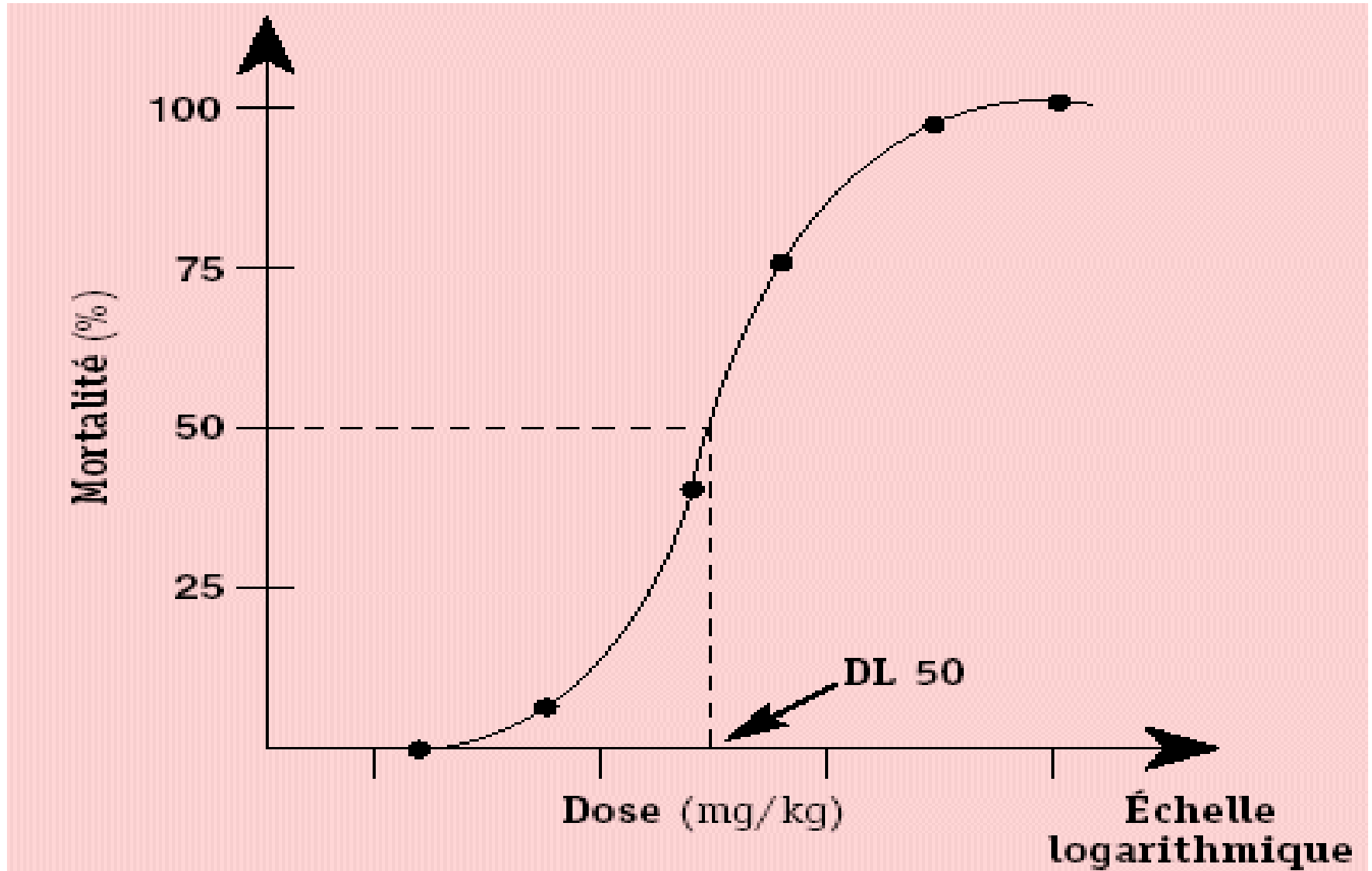
Qu'est-ce  
que DL50?

La DL50 est la **dose létale** pour que 50% de la population animale testée meure.

Elle s'exprime en masse de substance par Kg de l'animal.

Elle dépend de la race de l'animal mais elle est le plus souvent déterminée sur une population de rats.

Plus la dose létale **DL50** est faible, plus la substance est **toxique**.





Trois événements caractérisent les mécanismes d'action des toxiques .

1- Evénements primaires (dommages initiaux ).

2- Evénements secondaires

3- Evénements tertiaires

# **1-Evénements primaires(dommages initiaux):**

## **1-1- La peroxydation des lipides :**

**Définition:** est l'oxydation des acides gras insaturés, soit catalysée  
-par des enzymes,

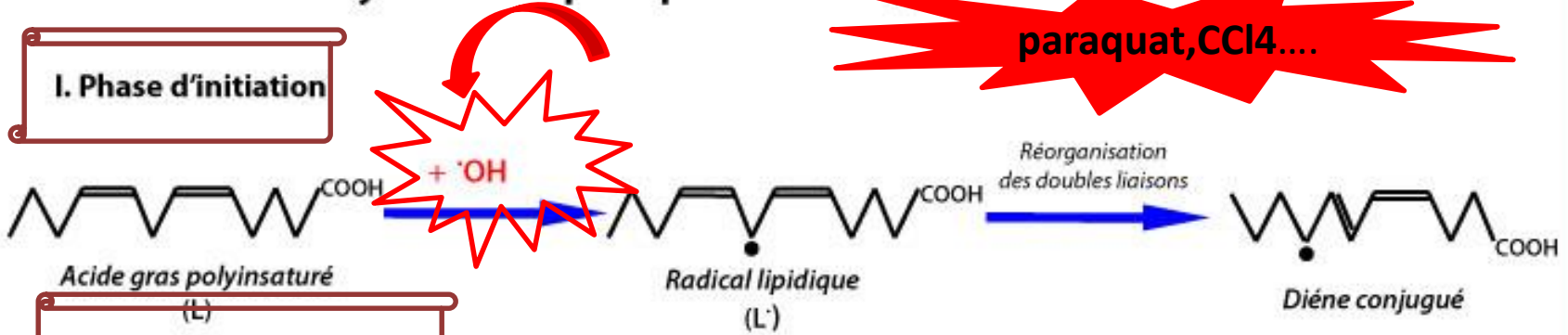
-soit par des espèces radicalaires produites ou provoqués par des toxiques / Xénobiotiques  
(Ex: Paraquat, CCl<sub>4</sub>.....)

-de l'oxygène, (voir figure).

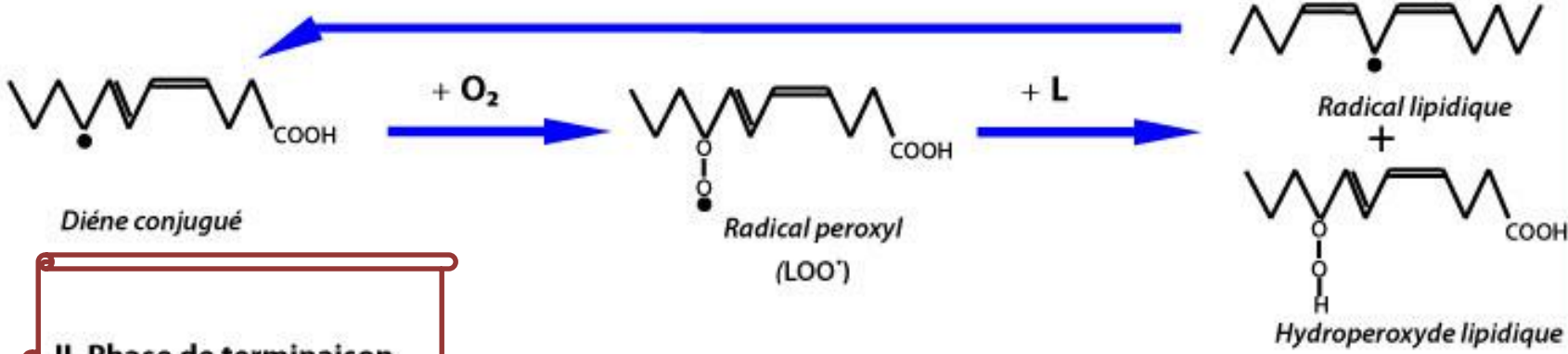
# Peroxydation Lipidique induite par le radical $\cdot\text{OH}$

**paraquat, CCl4...**

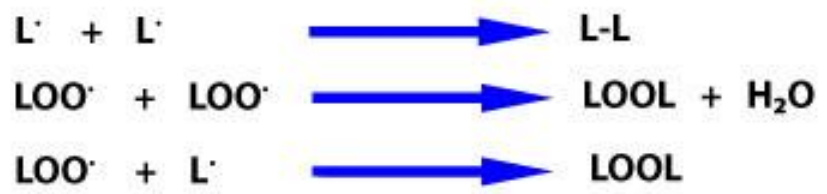
## I. Phase d'initiation



## II. Phase de propagation



## II. Phase de terminaison



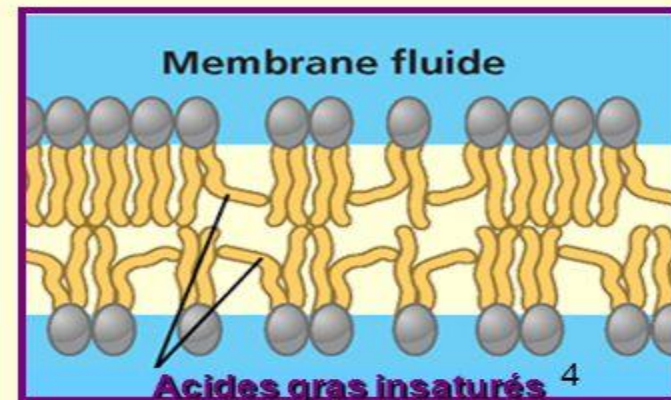
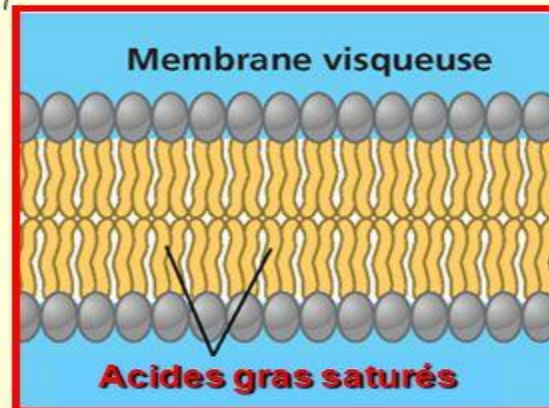
En conséquence , la lipide peroxydation  
**affecte** la **fluidité membranaire**.

## Fluidité de la membrane

Composition en acides gras

Température ambiante

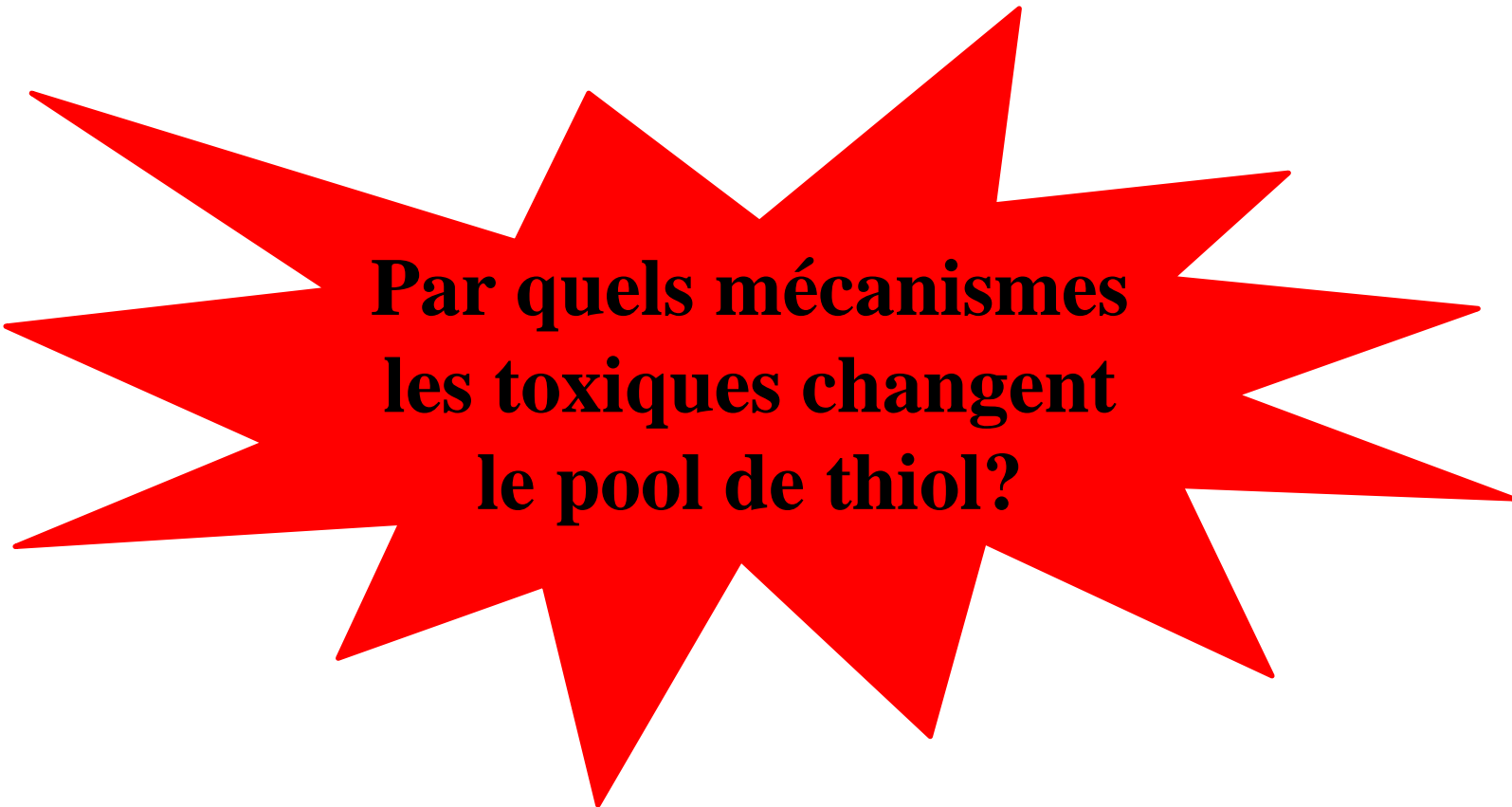
Cholestérol (stabilise la fluidité)



## **1-2- Modification du pool de thiol:**

**\*Définition:** Les thiols (mercaptans ou thioalcools) sont des composés organiques monofonctionnels aliphatiques ou aromatiques, caractérisés par la présence de groupements sulfhydryle ( $-SH$ ).

Les thiols sont naturellement présents chez tous les êtres vivants. Dans les cellules vivantes, ils consistent essentiellement en un acide aminé, la cystéine, et en un tripeptide, le glutathion.

A red starburst shape with multiple points, centered on a white background. Inside the starburst, the following text is written in a bold, black, serif font:

**Par quels mécanismes  
les toxiques changent  
le pool de thiol?**

## **Etude d'un exemple:**

L'épuisement ou déplétion , استنزاف de pool de glutathion (GSH)

### **Donnés:**

\*Le (GSH) est un pseudo-tripeptide formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine.

\*Le (GSH) est nucléophile .

\*Les groupes thiol de (GSH) est maintenu dans un état réduit dans les cellules animales.

\*En effet, le glutathion réduit toute liaison disulfure formée au sein des protéines cytoplasmique de la cystéine en agissant comme donneur d'électron.

\* Le (GSH) est un antioxydant.

\*Le glutathion est converti en sa forme oxydée, appelée disulfure de glutathion (GS-SG).

\*Dans les cellules, le glutathion se trouve principalement à l'état réduit (GSH) et dans une bien moindre mesure, à l'état oxydé (GS-SG).

\*Le glutathion réductase réduit la forme oxydée (GS-SG ).

\* En fait, le rapport GSH/GS-SG dans les cellules est souvent utilisé comme "indicateur" de l'état oxydant et de la toxicité cellulaire de la cellule.



\*Les métaux lourds possèdent une grande affinité envers les groupement thiol .

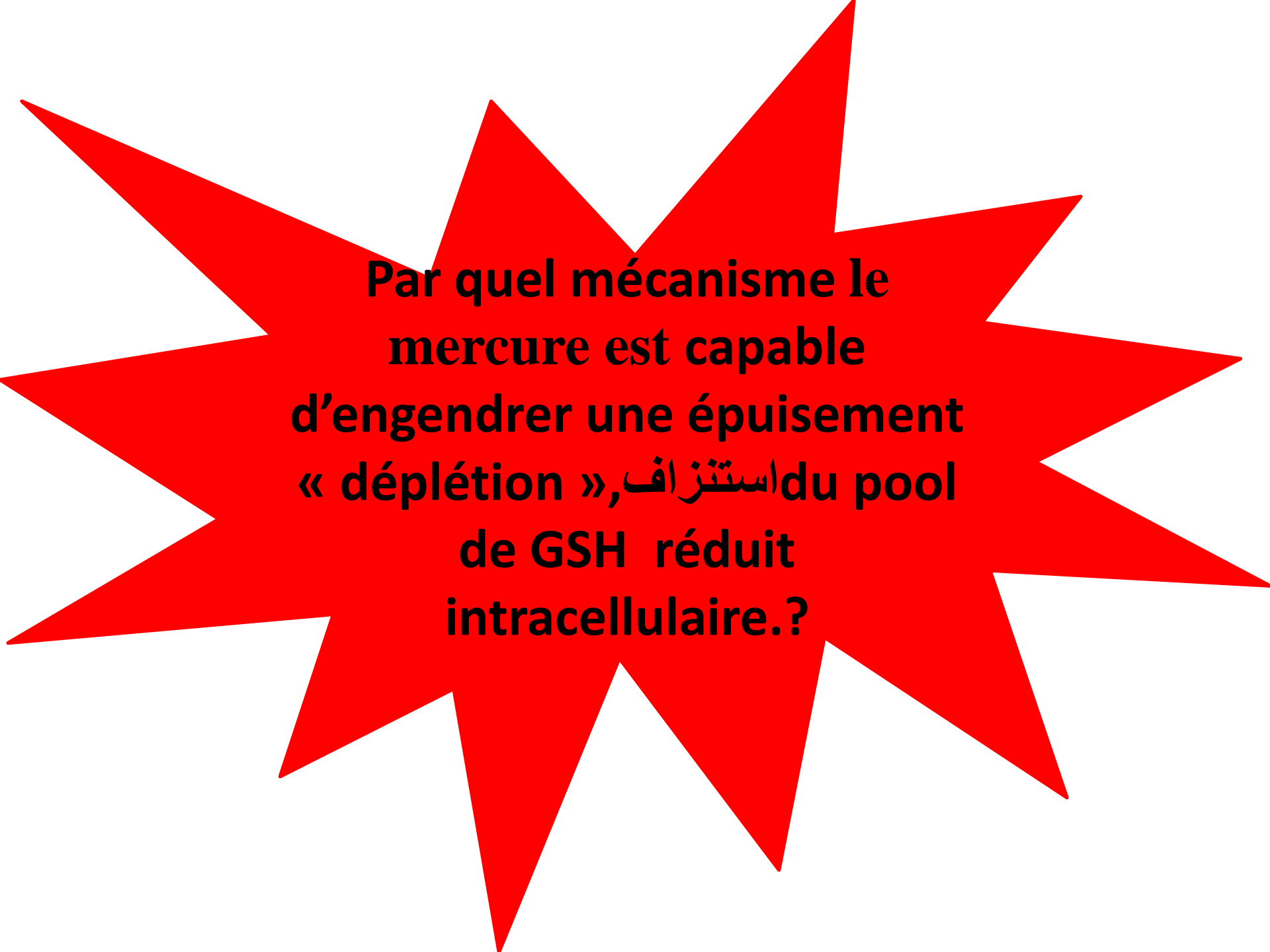
\*Le groupement thiol réagit avec les sels de ces métaux lourds en créant avec eux une liaison soufre-métal très forte pour qu'ils soient ensuite excrétés sans causer de dommages à l'organisme, hormis la perte de glutathion et une légère acidification.

\*Le glutathion est vital pour détoxifier les métaux lourds tels que le mercure , le Plomb et le cadmium et plusieurs autres polluants.



# Attention

A des doses catalytique le mercure par exemple capable d'engendrer une épuisement « déplétion », استنزاف du pool de GSH réduit intracellulaire.



**Par quel mécanisme le  
mercure est capable  
d'engendrer une épuisement  
« déplétion », استنزاف du pool  
de GSH réduit  
intracellulaire.?**

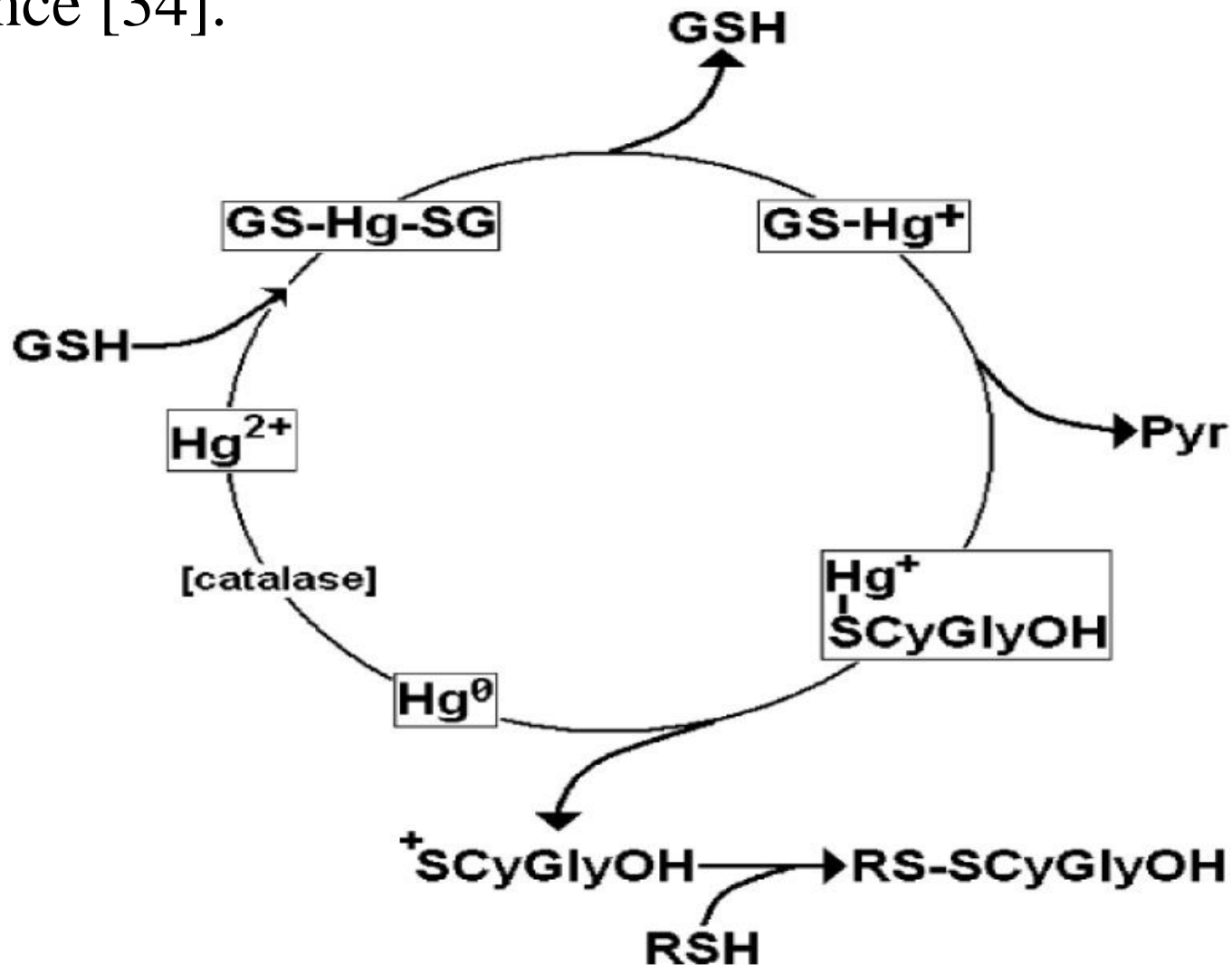
\*The first necessary step is the enzymatic removal of the glutamic acid residue from the glutathione.

\*Mercury(II) conjugate to yield the Mercury(II)-cysteinyl-glycine conjugate.

\*Released elemental mercury can be re-oxidized in the intracellular compartment by several enzymes, such as catalase [120,121] and re-enter the catalytic GSH-depleting cycle, ultimately leading to a displacement of the intracellular redox potential towards less negative, pro-apoptotic or necrotic values (voir figure).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634692/>

Proposed catalytic cycle for the depletion of the cellular pool of reduced glutathione by Mercury Re-elaborated from Reference [34].



# 1-3- Inhibition enzymatique:

## Etudes des exemples:

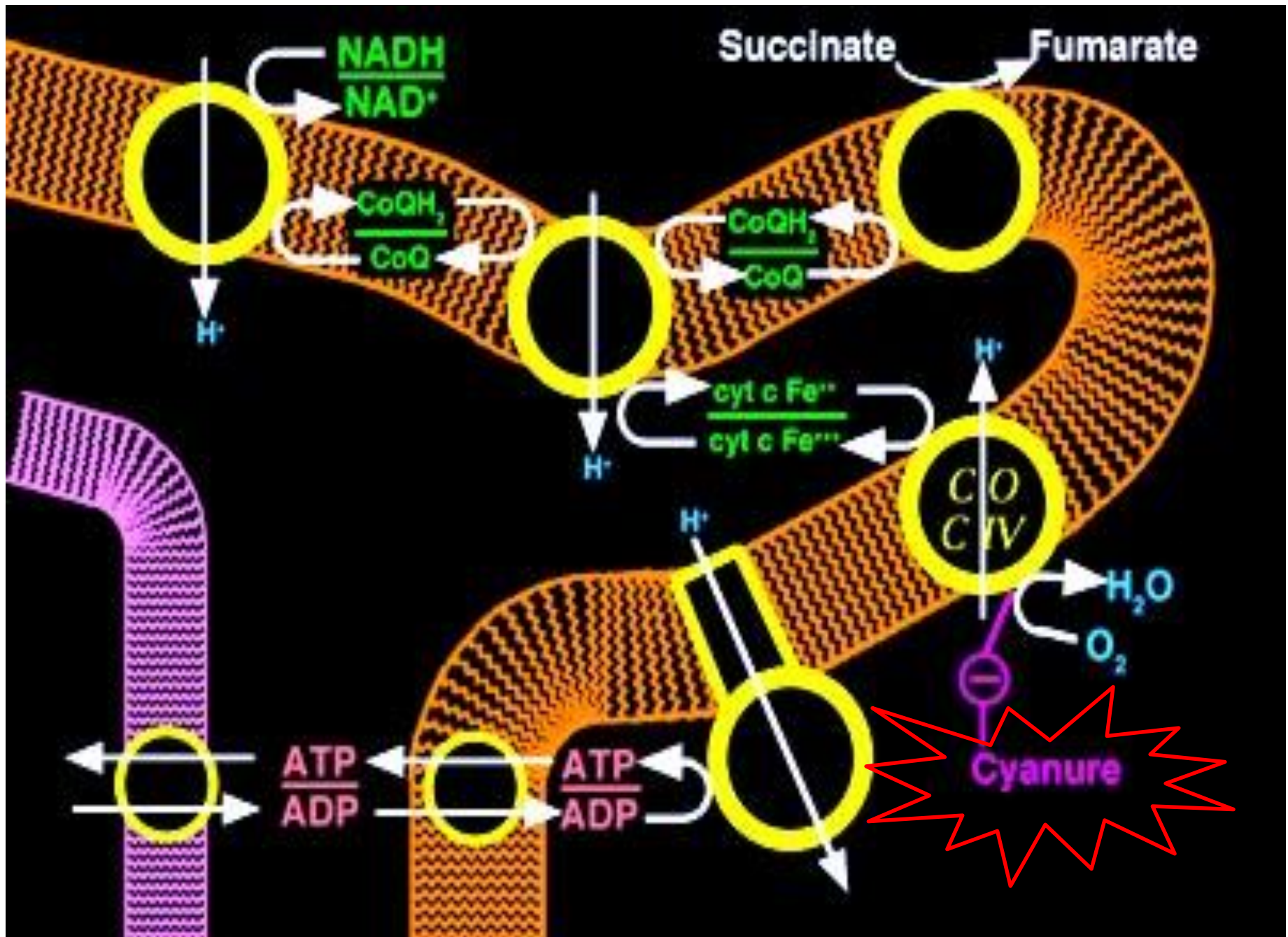
### Exemple 1: l'effet inhibiteur enzymatique du Cyanure:

L'ion cyanure est le plus puissant des poisons de la chaîne respiratoire.

L'ion cyanure inhibe la cytochrome oxidase (C O) ou complexe IV, arrête l'utilisation par ce complexe de l'oxygène, accepteur d'Hydrogène, et du cytochrome c, donneur d'électrons (figure).

l'inhibition d'un seul des cinq complexes , entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale.

En conséquence, cette inhibition réduit /bloque la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate.



## **Exemple2:l'effet inhibiteur enzymatique du Plomb sur la synthèse d'hémoglobine:**

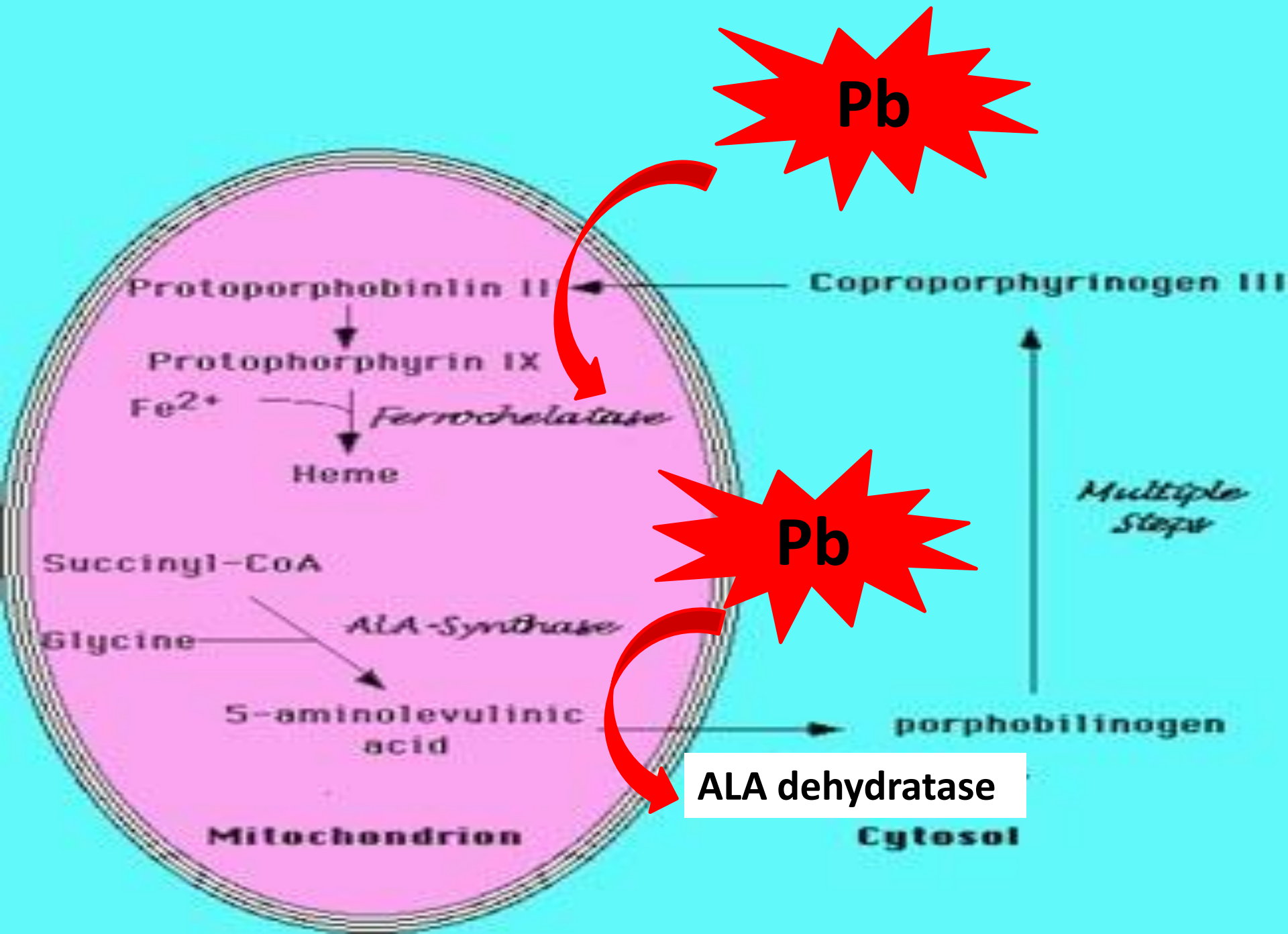
Le plomb (Pb) capable d'inhiber l'activité de:

- L'aminolevulinic acid déshydratase  
(ALA déshydratase)

- Ferrochélatase

Cette inhibition conduit à la réduction de la production de l'hème et par conséquent la diminution du taux d'hémoglobine (taux réduits) (voir figure) .





# 1-4-Ischémie

## \*Définition:

l'ischémie désigne une **insuffisance d'alimentation du sang à un organe** en raison d'une **obstruction** au passage du sang dans une **artère**.

Le **manque de l'oxygène** conduit à une **hypoxie** ou **anoxie**.

## Par exemple :

-Certains **nitrites** ont pour effet de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine la quelle est incapable de transporter l'O<sub>2</sub>.

-**L'oxyde de carbone (CO)** se fixe à l'hémoglobine pour former le carboxyhémoglobine .

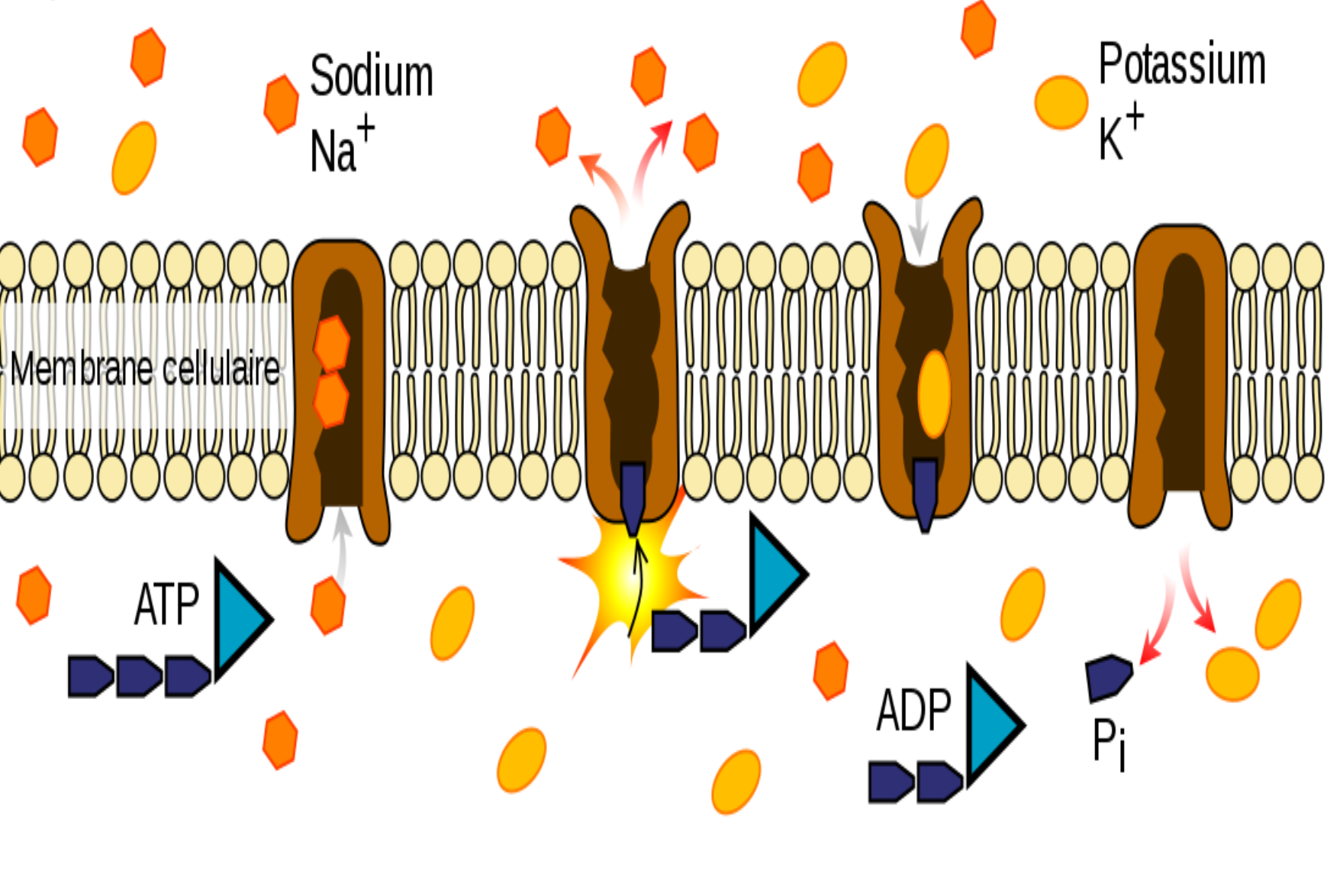
## **2-Evénements secondaires :**

### **2-1-Modification de la structure et de la perméabilité membranaire:**

Les membranes plasmiques contiennent tout un ensemble de molécules biologiques , essentiellement des lipides et des protéines.

Les membranes biologiques possèdent une perméabilité sélective, c'est à dire, qu'elles se laissent traverser par certaines substances plus facilement que par d'autres (figure).

Espace extracellulaire



Sodium  
Na<sup>+</sup>

Potassium  
K<sup>+</sup>

Membrane cellulaire



Espace intracellulaire

Certains toxiques ont pour effet de modifier la structure et la perméabilité membranaire par exemple l' **$\alpha$ -hémolysine** .

\*\* l' **$\alpha$ -hémolysine** est une toxine binaire secrétée par *Staphylococcus aureus* .

\*\*l' **$\alpha$ -hémolysine** est une protéine cytotoxique.

\*\*Cette substance susceptible de causer une **hémolyse** c'est-à-dire une destruction des **globules rouge**.

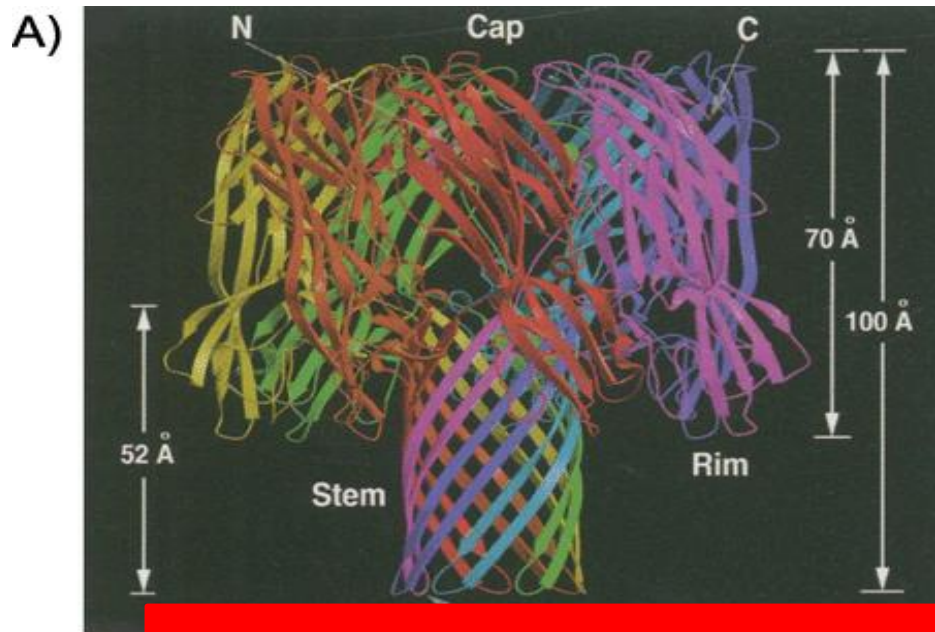
## **Mécanisme d'action:**

l' $\alpha$ -hémolysine est un homoheptamère (7 monomère homogène).

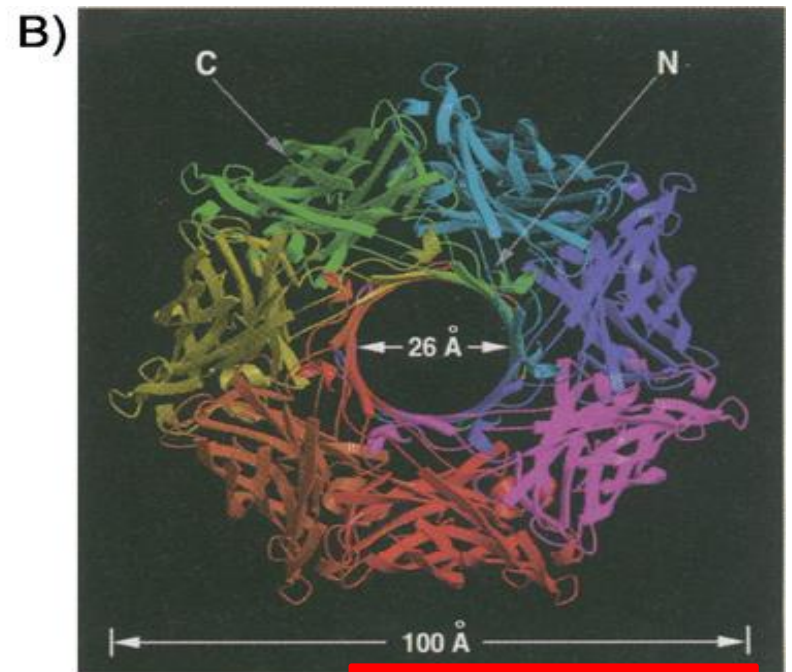
Cet homoheptamère forme un pore dans la membrane plasmique des globules rouges.

la formation des pores conduit à une atteinte de l'intégrité membranaire et la perturbation de la perméabilité membranaire.

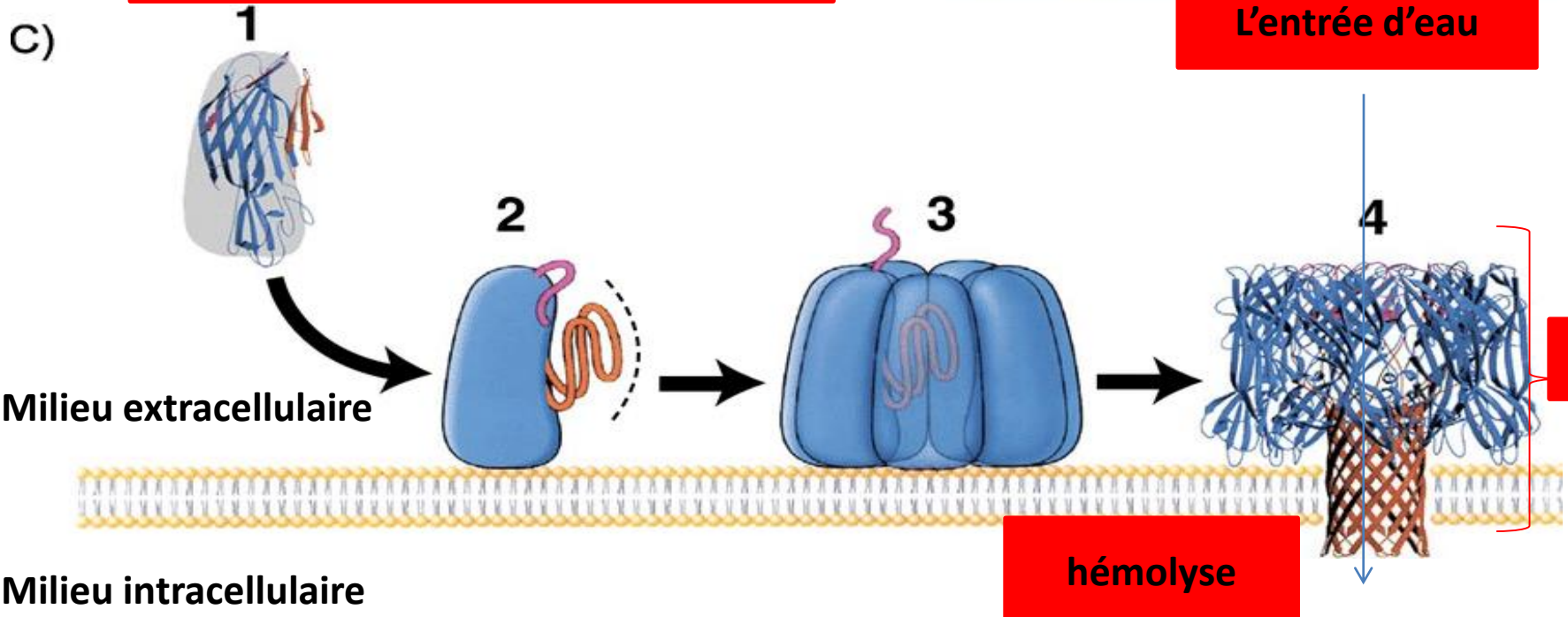
Ces pores facilitent l'entrée d'eau ce qui conduit à une hémolyse et la mort des globules rouges (figure).



**l' $\alpha$ -hémolysine/ homoheptamère**



**L'entrée d'eau**



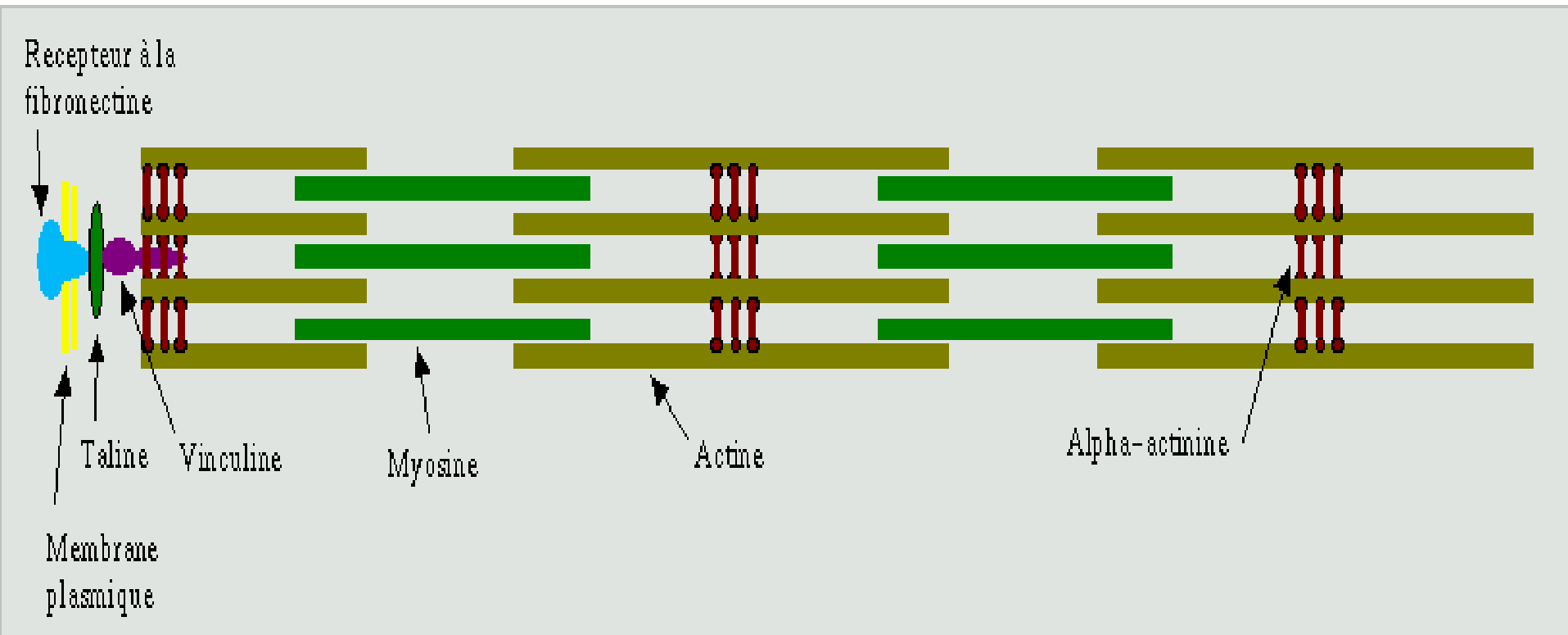
**pore**

**hémolyse**

## 2-2-Modification du cytosquelette:

Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments et tubules protéiques qui s'étend dans tout le cytoplasme.

Le cytosquelette cellulaire est une structure très dynamique qui se réorganise continuellement au cours des différents événements cellulaires (migration, division,) (figure ).

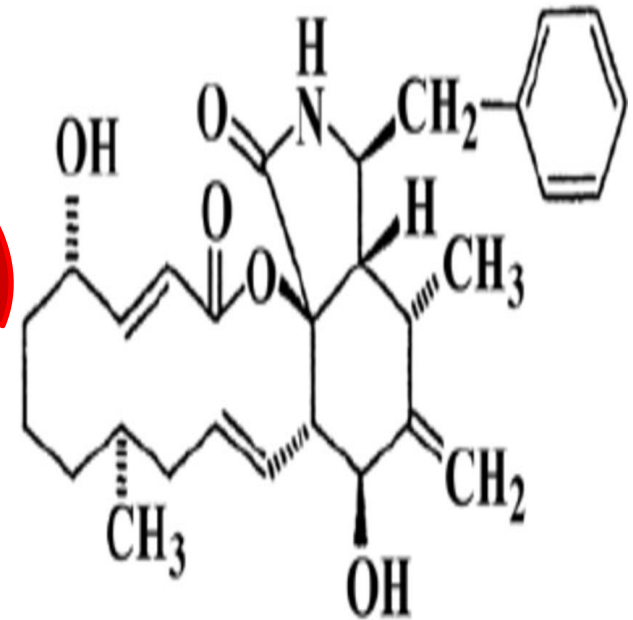
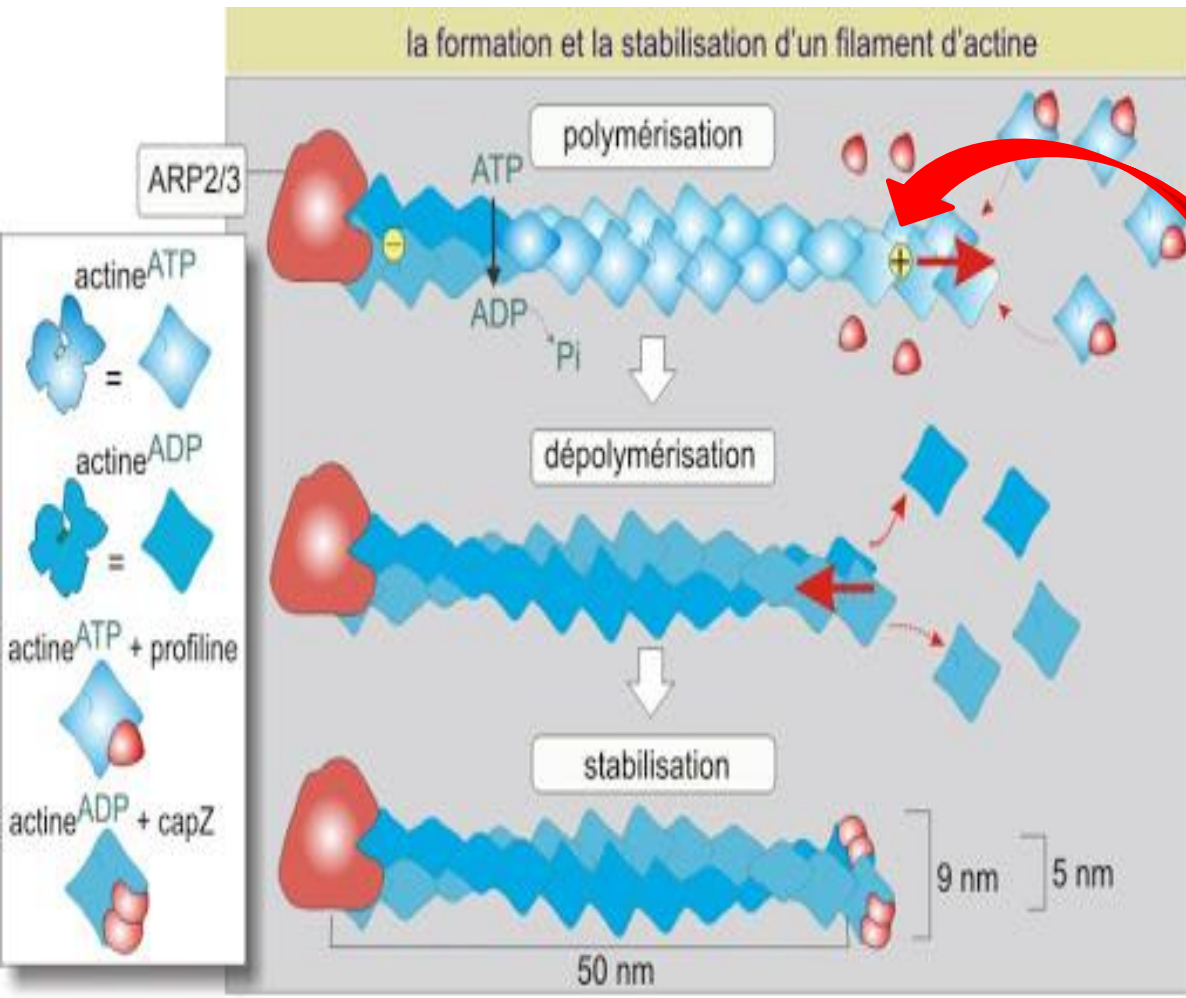




Certaines molécules, toxiques , ont la caractéristique de moduler les réactions de polymérisation et dépolymérisation comme les **métabolites fongiques** .

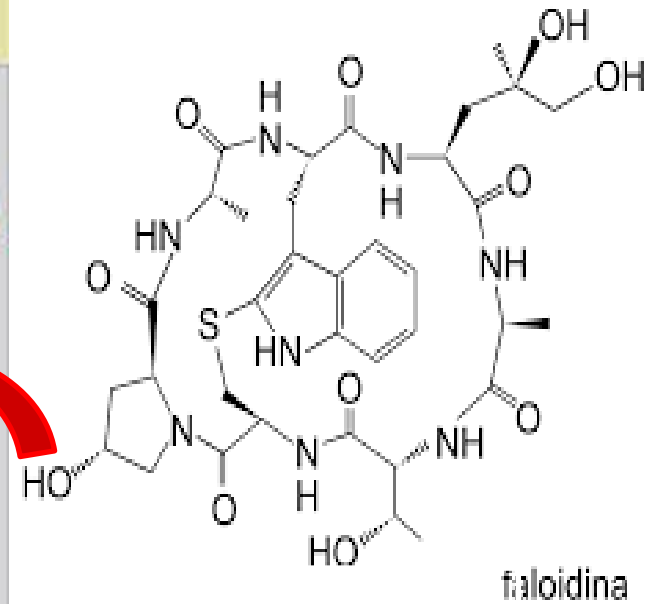
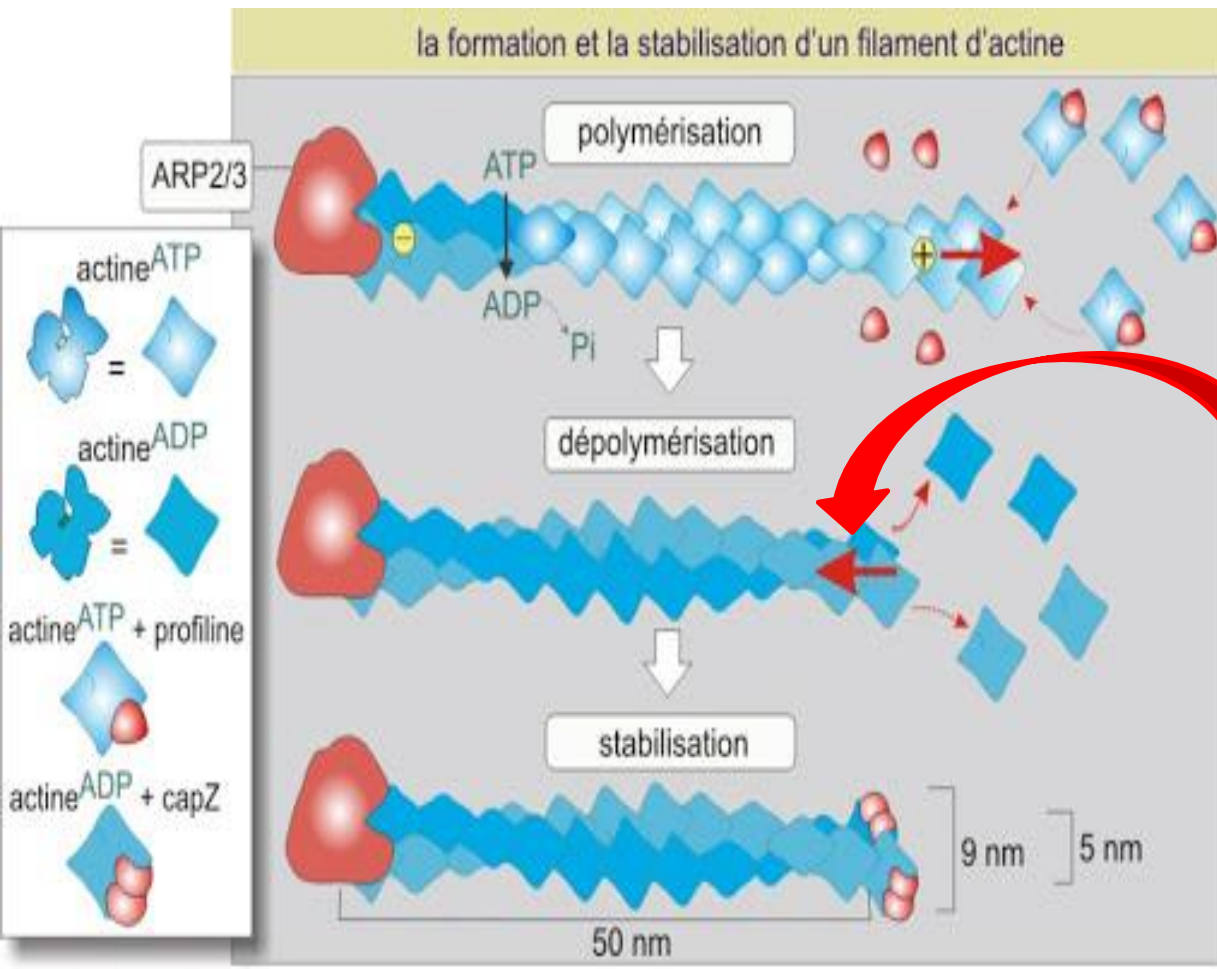
**Etudes des exemples:**

**\*Exemple 1** : La **cytochalasine B**, inhibe la polymérisation de l'actine et altère l'organisation du réseau des filaments d'actine en se fixant à l'extrémité positive.



**cytochalasine B**

\* **Exemple2:** La **phalloïdine** , la dépolymérisation en se fixant sur les faces latérales entre chaque monomère des microfilaments d'actines.



**La phalloïdine**

## **2-3- Lésions ou Dommages à l'ADN:**

Les lésions sont provoquées soit endogènes sans agents exogènes, soit par des agents pathogènes (ou mutagènes) qui peuvent être physiques ou chimiques.

Les **agents mutagènes** sont des agents capables de produire des lésions de l'ADN par effet direct ou indirect.

On distingue deux types des **agents mutagènes**

**\*\***Les agents mutagènes physiques correspondent aux rayonnements X ou  $\gamma$ , aux rayonnements UV et à la chaleur.

**\*\***Les agents mutagènes chimiques sont essentiellement sous la forme de radicaux super-oxydes ( $O_2^-$ ).

## **a- Les lésions dues à des mutagènes physiques :**

**\*\*Formation de dimères de Thymine (TpT)** qui correspondent à la formation de liaisons covalentes entre deux Thymine. Ces dimères de Thymine créent des distorsions de l'hélice d'ADN et peuvent être fixés par action de l'UV.

**\*\*Ionisation de bases et coupures simple ou double brin de l'ADN par rupture du D-ribose** dus aux rayonnements ionisants , rayons X et rayons  $\gamma$ .

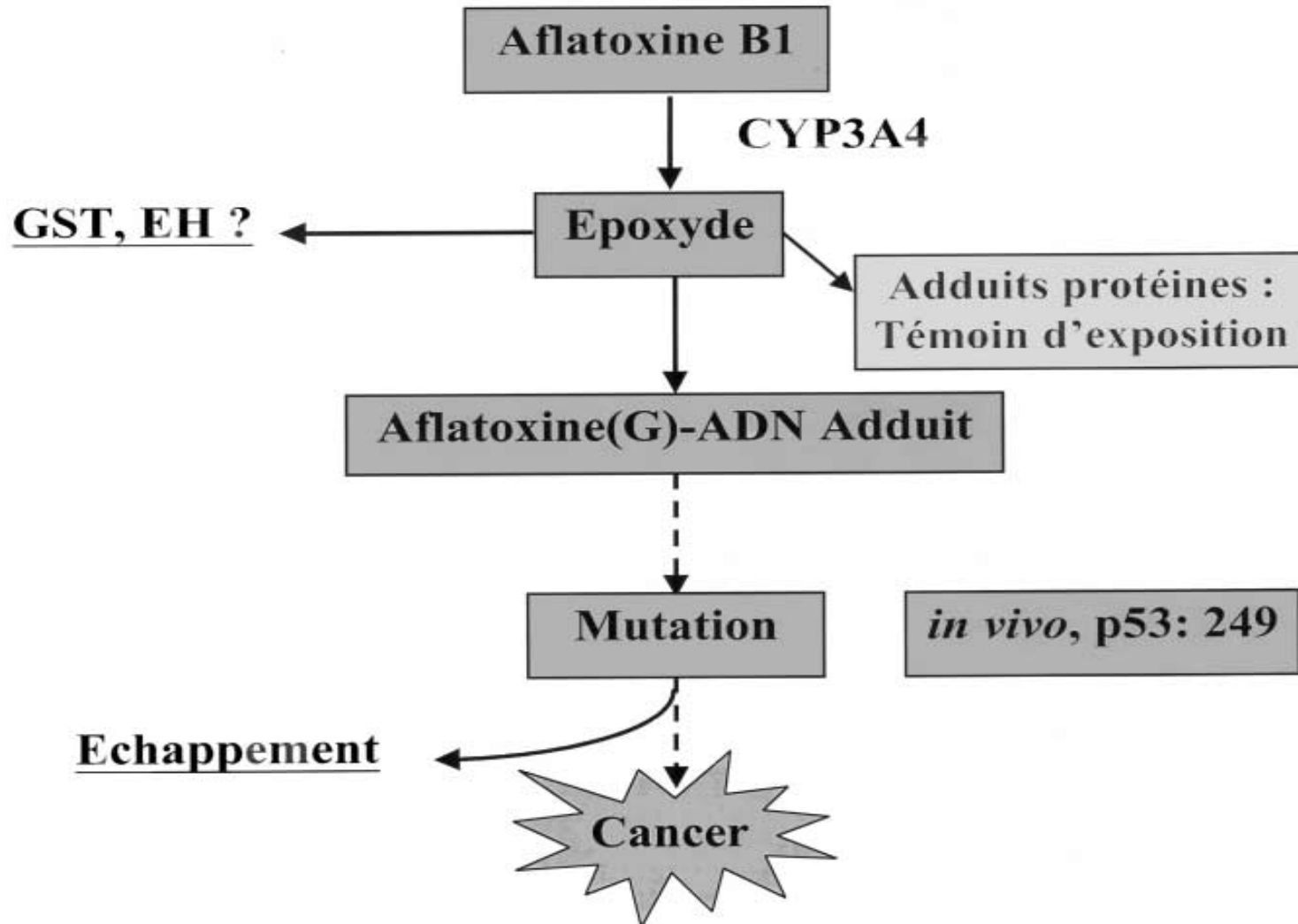
**b-Formation de lésions oxydatives** par des ERO (espèces réactives oxygénées) qui peuvent être exogène ou endogène.

Elles correspondent à des oxydations de bases provoquées par des agents super-oxyde ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , et  $^{\circ}OH$ ).



**c-Addition de molécules exogènes** qui créent également des distorsions de l'ADN.

On compte, les benzantracènes, les agents alkylants, les agents intercalants, le cis-platine, les aflatoxines comme B1 (figure).



## **2-4-Modification de la concentration des ions $\text{Ca}^{++}$ :**

Le calcium joue également un rôle très important en physiologie cellulaire , tout en étant un poison cellulaire au-delà d'une certaine dose.

L'équilibre calcique est déterminé par la relation entre les apports calciques d'une part, et l'absorption et l'excrétion du calcium d'autre part.

Des variations relativement faibles dans l'absorption et l'excrétion du calcium peuvent neutraliser un apport élevé ou compenser un apport faible.



**Certain médicaments comme les digitaliques modifient la concentration du calcium cellulaire.**

**Données:**

\*Les digitaliques (traitent l'insuffisance cardiaque) sont de puissants et très sélectifs inhibiteurs du transport transmembranaire actif assuré par la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase .

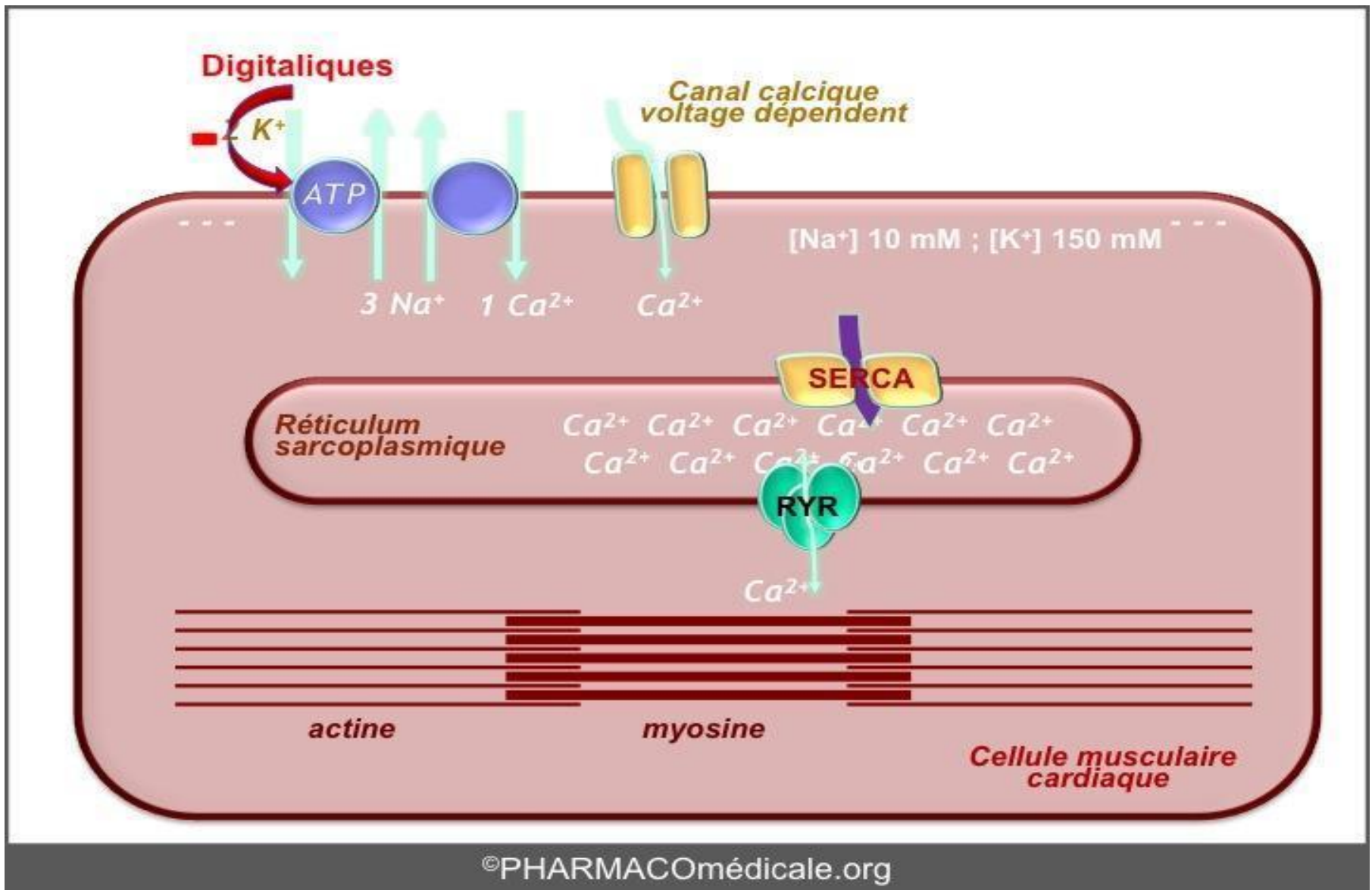
\*Cet effet est lié à une liaison réversible, en compétition avec les ions  $\text{K}^+$ , à la sous unité  $\alpha$  de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase.

\*En présence de digitalique, il existe donc une élévation de la concentration sodique cytosolique.

.

Ceci réduit le gradient sodique transmembranaire ; l'antiporteur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  va alors fonctionner en mode inverse en faisant sortir le sodium vers le milieu extracellulaire et entrer le calcium dans le cytosol .

Par conséquent, une quantité plus importante de calcium est recaptée dans le réticulum sarcoplasmique et libérée lors du phénomène de « calcium-induced calcium release » lors de la dépolarisation cellulaire suivante, ce qui augmente la contractilité myocardique (effet inotrope positif) (figure).



**Mécanisme d'action myocardique de digitaliques  
par exemple :la digoxine**

# Attention

-Les concentrations thérapeutiques de digitalique sont très proches des concentrations toxiques qui sont capable d'engendrer **un effet toxique** selon le

**Mécanismes d'action suivant:**

**L'inhibition marquée de la pompe  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  :**

– Elle est à l'origine d'une **accumulation** de  $\text{Na}^+$  , de  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire et d'une chute de pH intracellulaire.

Les conséquences en sont une perturbation de l'homéostasie cellulaire (figure).

# Glucosides digitaliques

Inhibition de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase

Inhibition de la pompe à sodium

Entrée de  $\text{Na}^+$

Transport  
 $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$

Interaction  
 $\text{Ca}^{2+}$ -Troponine C

Effet inotrope

**Action  
pharmacologique**

Accumulation de  $\text{Na}^+$   
Perte de  $\text{K}^+$

Surcharge en  $\text{Ca}^{2+}$

Postpotentiels  
oscillants

Arythmies

**Action  
toxique**

# 3- Événements tertiaire

## 3-1-Stéatose

Etude d'un exemple ,le stéatose hépatique:

**Définition** : stéatose hépatique est une accumulation anormale de graisses dans les cellules du foie.



**Ce qu'il se passe?**

À l'état normal, et quel que soit l'organe, toutes les cellules contiennent un minimum de graisses (lipides).

Ces graisses stockées sous forme de triglycérides constituent une réserve d'énergie. Pour diverses raisons il arrive que les cellules se laissent dépasser accumulant avec plus ou moins de générosité les triglycérides en excès.



**Les triglycérides  
en excès!!! Quels  
sont les causes ?**

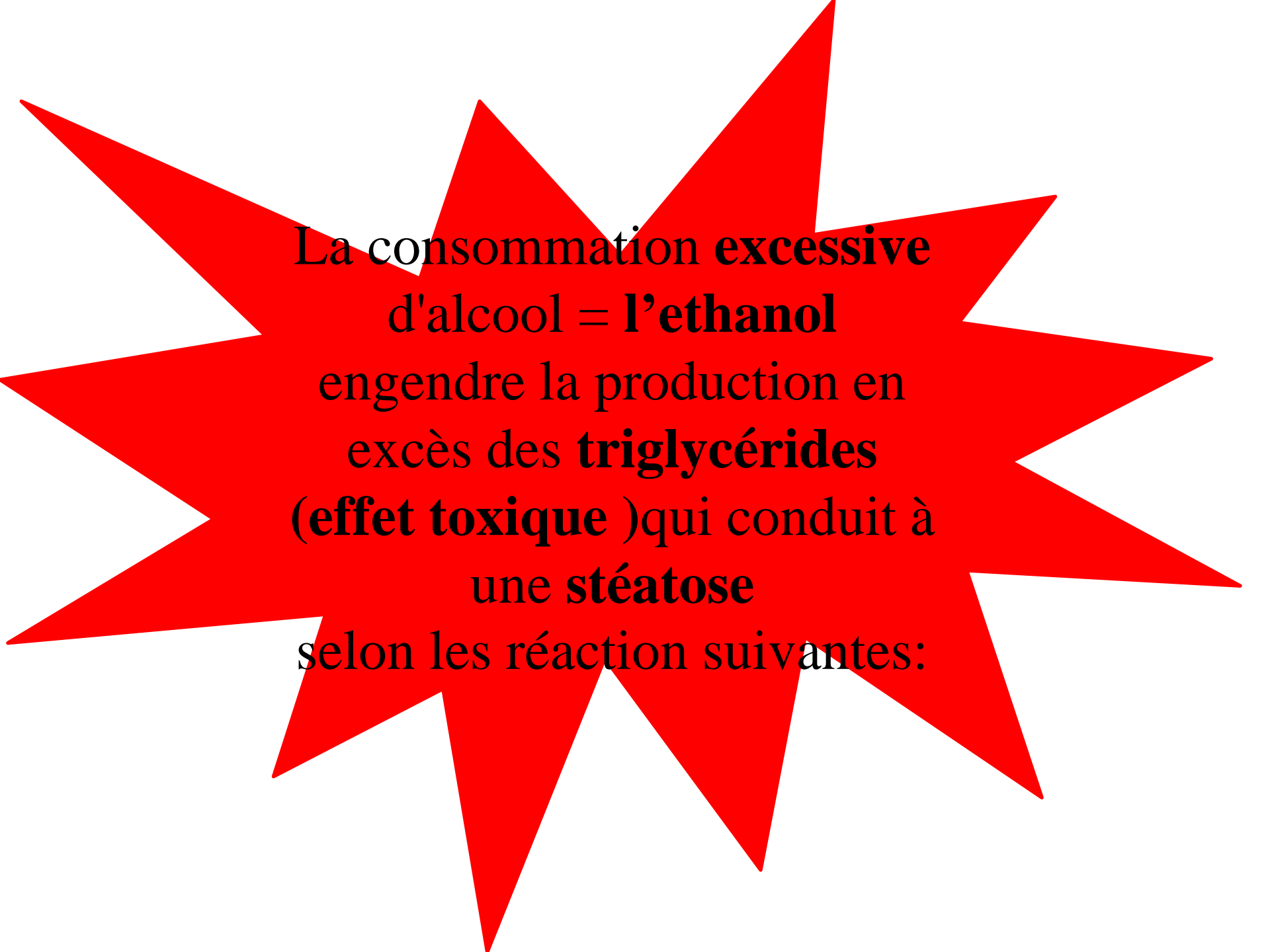
Parmi les causes on cite:

\*\*les intoxications chimiques (au trichloréthylène, au tétrachlorure de carbone etc ...).

\*\* **l'intoxication alcoolique.**

Une consommation excessive d'alcool provoque une stéatose hépatique et peut évoluer vers une cirrhose.





La consommation **excessive**  
d'alcool = **l'éthanol**  
engendre la production en  
excès des **triglycérides**  
(**effet toxique** ) qui conduit à  
une **stéatose**  
selon les réaction suivantes:

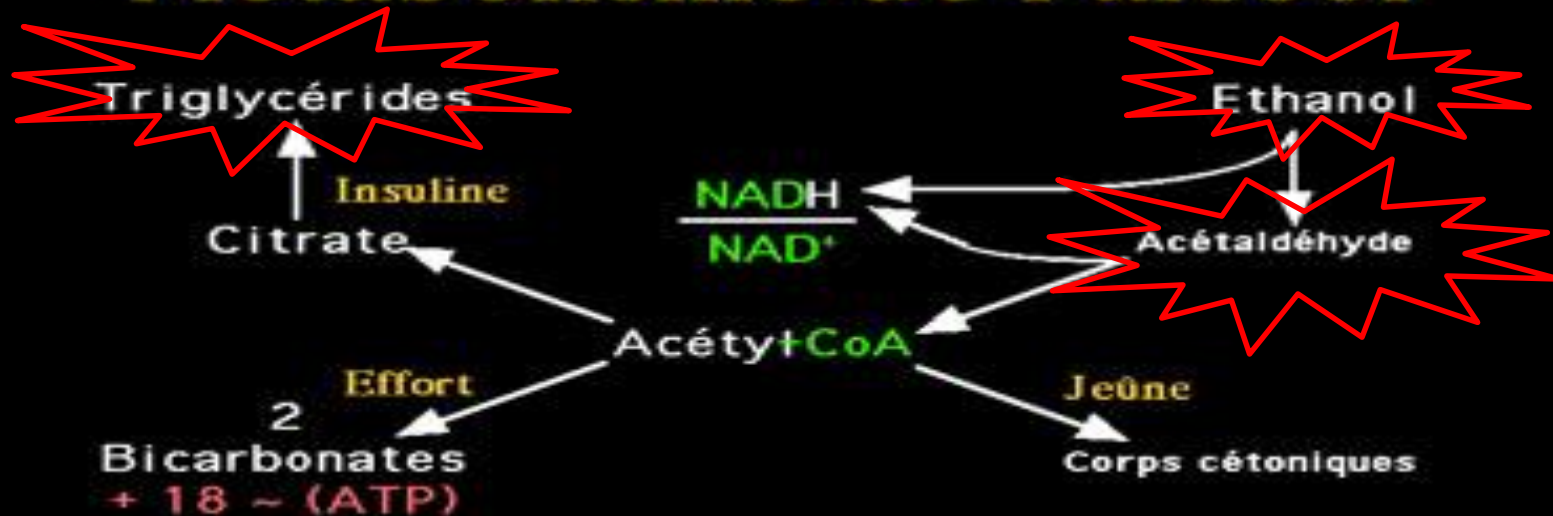
76000  
2 sous-unités  
Isoenzymes

1.1.1.1

## Alcool déshydrogénase



## Métabolisme de l'alcool



Cette **toxicité** résulte de trois propriétés :

\*\*Il n'existe pas de régulation de la voie de captation et d'oxydation de l'alcool éthylique par les cellules, hépatiques en particulier.

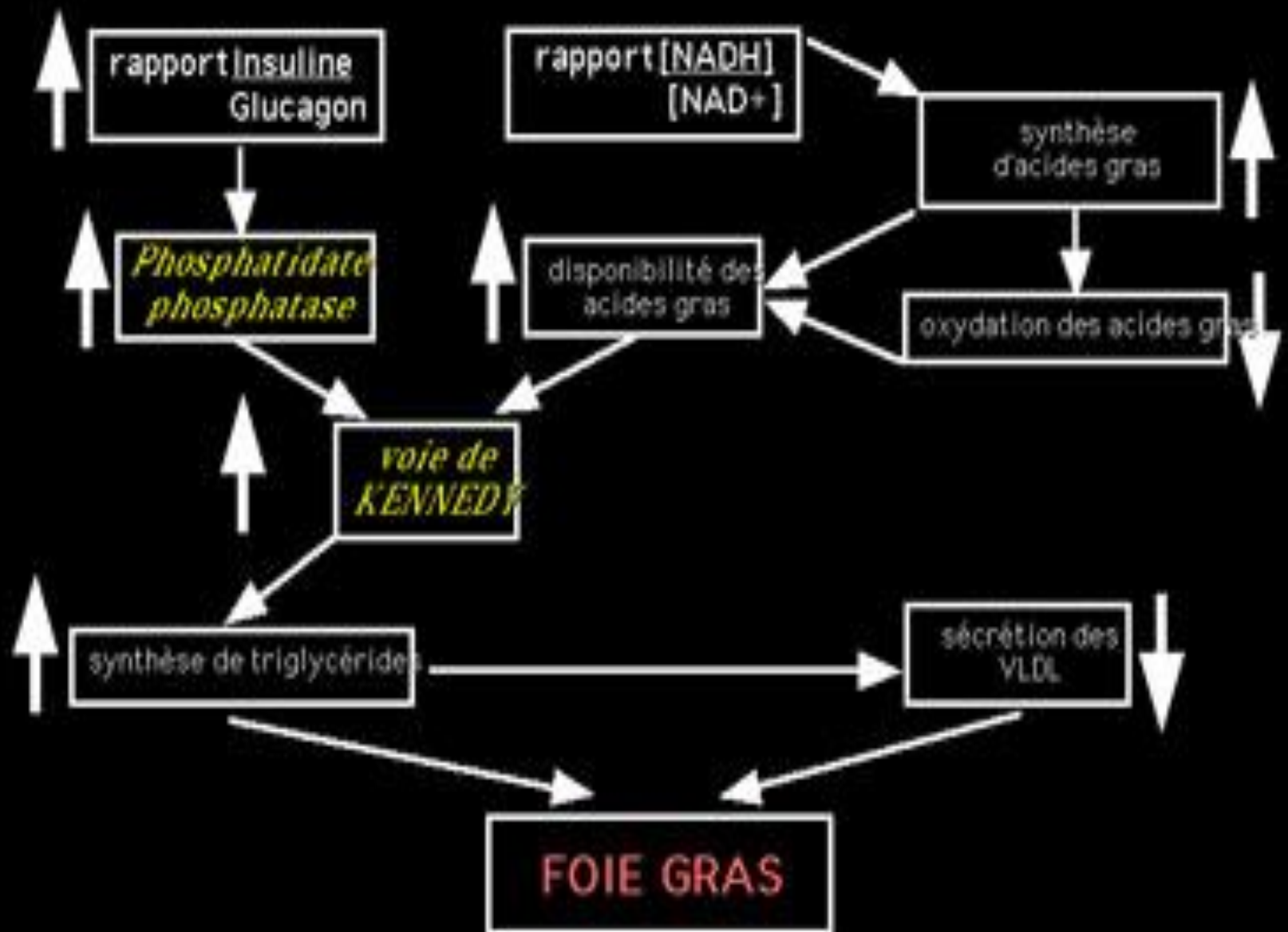
\*\*En conséquence, le rapport  $[NADH]/[NAD^+]$  s'élèvera au cours de cette oxydation, tant qu'il y aura une concentration de  $NAD^+$  suffisante.

\*\*L'acétyl-CoA produit s'il n'est pas brûlé par le cycle de Krebs, conduira à la lipogénèse et inhibera l'oxydation des acides gras, à moins qu'il ne soit cétoène.

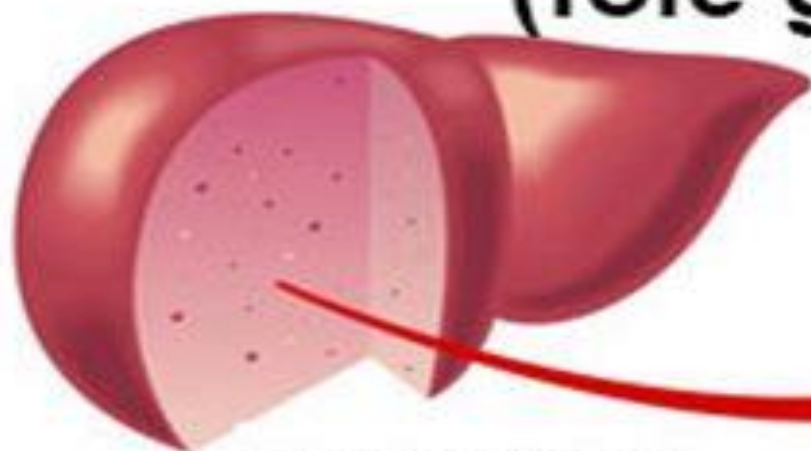
**\*\*L'inhibition de la captation des acides gras, de la  $\beta$ -oxydation,**

**\*\*L'augmentation du rapport insuline/glucagon + cortisol et**

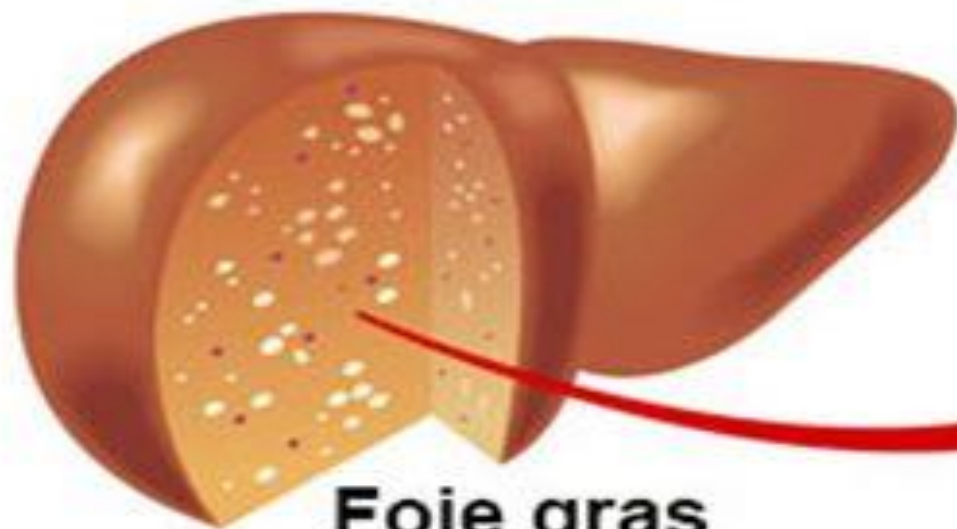
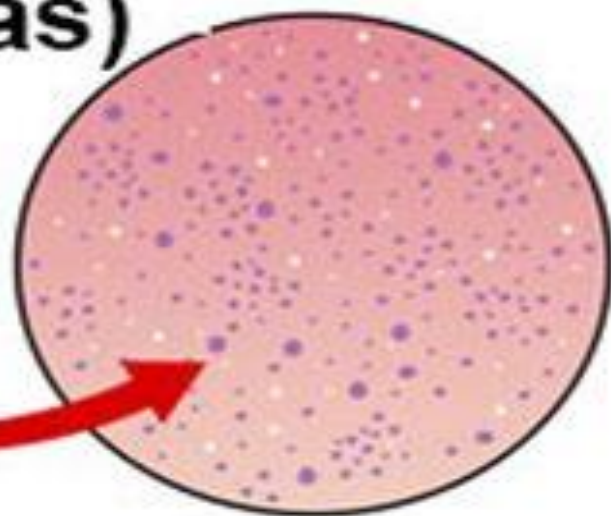
**\*\*La diminution de la synthèse des VLDL vont aboutir à l'activation de la voie de synthèse des triglycérides (voie de Kennedy, enzyme-clé = phosphatidate phosphatase) et à l'accumulation de graisse dans le foie : foie gras ,stéatose hépatique (figure).**



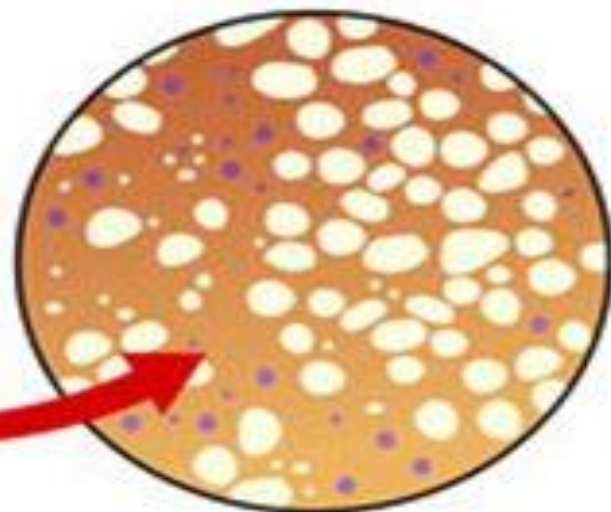
# Stéatose hépatique (foie gras)



Foie normal



Foie gras



## **3-2-Apoptose**

### **Définition:**

**L'apoptose** (ou **mort cellulaire programmée**) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal.

C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire qui est physiologique, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires.

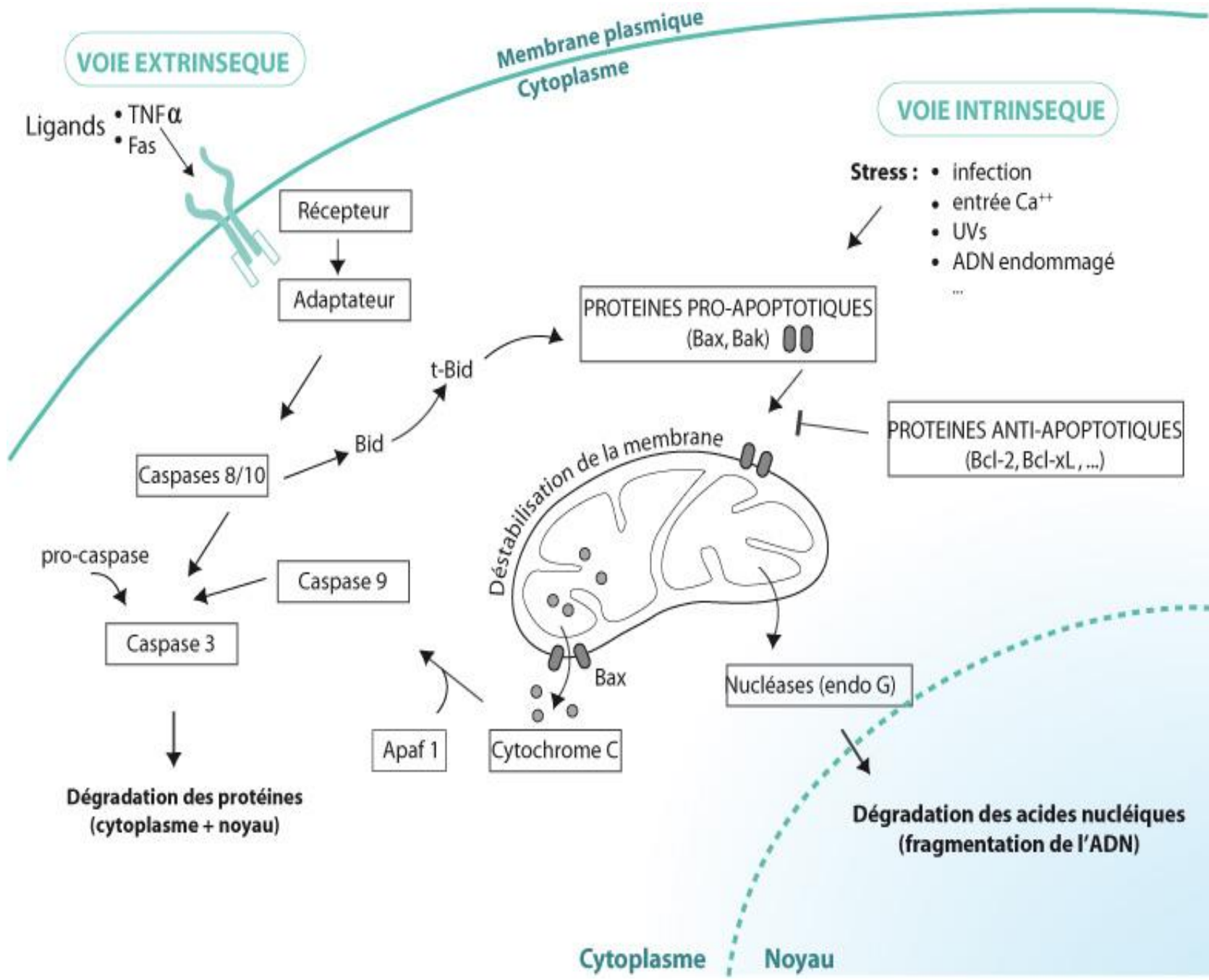
## **\*\*Cas apoptotique:**

Cas des hépatites comme les hépatites médicamenteuses et les hépatites alcooliques.

## **Mécanisme apoptotique:**

La présence de **Fas** en **abondance** sur la **membrane plasmique des hépatocytes** est fréquemment induit dans l'apoptose qui survient dans les hépatocytes au cours des **hépatites alcooliques et hépatites médicamenteuses** (figure).





### **3-3-Nécrose:**

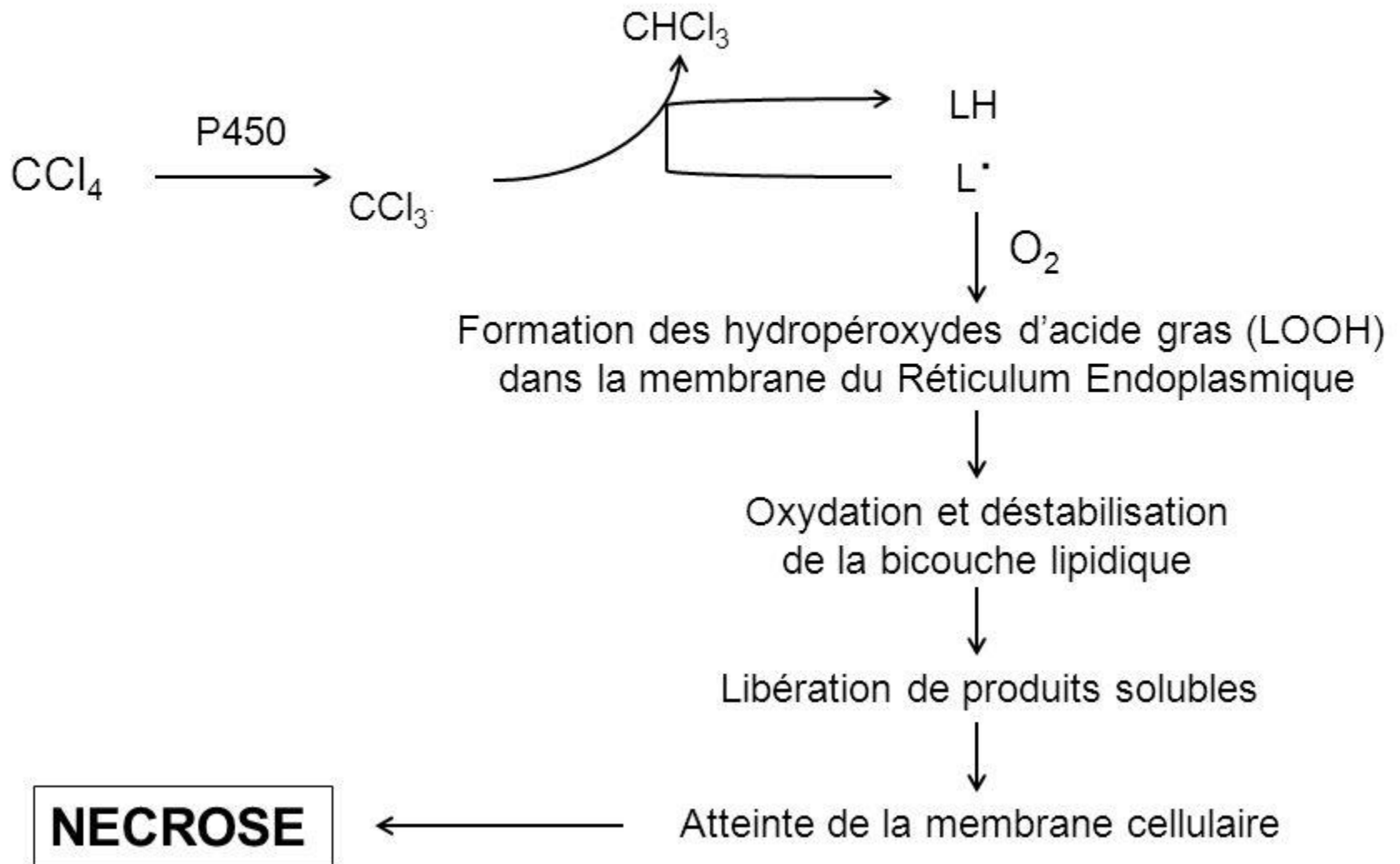
#### **Définition :**

La nécrose est le terme couramment utilisé pour désigner la mort accidentelle non apoptotique des cellules. Certains toxiques sont nécrotique.

#### **Exemple:**

Le  $\text{CCl}_4$  est une substance toxique induit une nécrose hépatique qui est favorisée par les réactions de la lipide peroxydation dans la membrane du réticulum endoplasmique (figure).

# Cascades d'évènements induisant la nécrose du foie par le CCl<sub>4</sub>



نَسْأَلُ اللّٰهَ عِزَّ وَعِلْمًا أَن يَعْلَمَنَا  
بِمَا يَنْفَعُنَا وَيَنْفَعُنَا بِمَا عَلَّمَنَا

آمِينَ يَا رَبَّ الْعَالَمِينَ