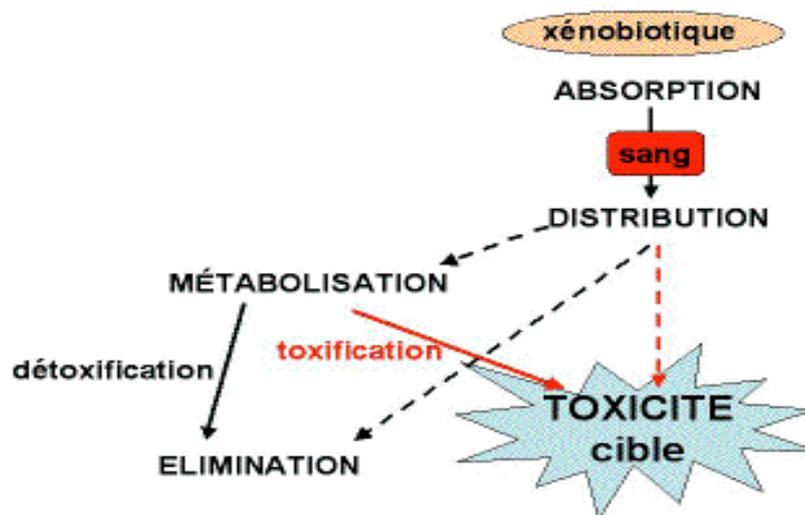


PRINCIPAUX MECANISMES D'ACTION TOXIQUE

Rappels :



B) LES SYSTEMES DE PROTECTION

Protection de l'organisme :

Electrophiles

Radicaux libres

EROs

→ système physiologiques

-système enzymatique

-système non enzymatique

®les principaux

I- Détoxification des toxiques électrophiles

•système général :conjugaison au GSH

spontanée ou catalysée /GST

•système spécifique : EH , ADH , ALDH cf. réaction de biotransformation..

II- II- Détoxification des RL et EROs

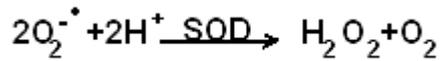
1) Système enzymatique

a) Superoxyde dismutase : SOD

métallo Protéine Cu , Zn , Mn

cytosolique ou mitochondriale

détoxification de $O_2^{\bullet-}$



NB : SOD accélère la réaction 10000x

b) Glutathion peroxydase : GPx

métalloenzymes Se ; cytosoliques et mitochondriales

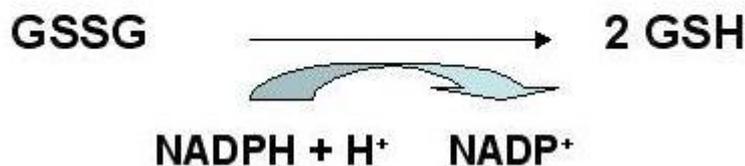
♣ détoxification de H_2O_2 , peroxydes :



♣ détoxification de radicaux libres :



Régénération du GSH : glutathion réductase

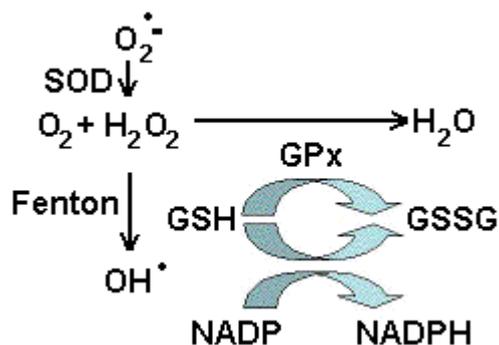


c) Catalase

peroxysomes ,détoxification de H_2O_2



interrelation entre ces différents systèmes :



→ effet SOD couplé à catalase et GPx pour éviter accumulation H_2O_2

→ pas de détoxification efficace de $\text{OH}\cdot$, 102

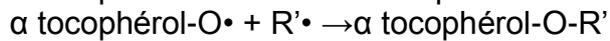
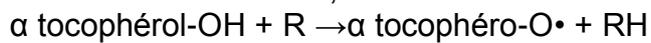
2) Systèmes non enzymatiques :

Dernière ligne de défense

=piégeur radicalaire et « antioxydants »

a) Liposolubles membranaires

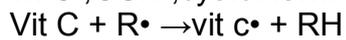
essentiels : vitamine E, vitamine A et caroténoïdes



1 vit E peut éliminer 2 $\text{R}\cdot$

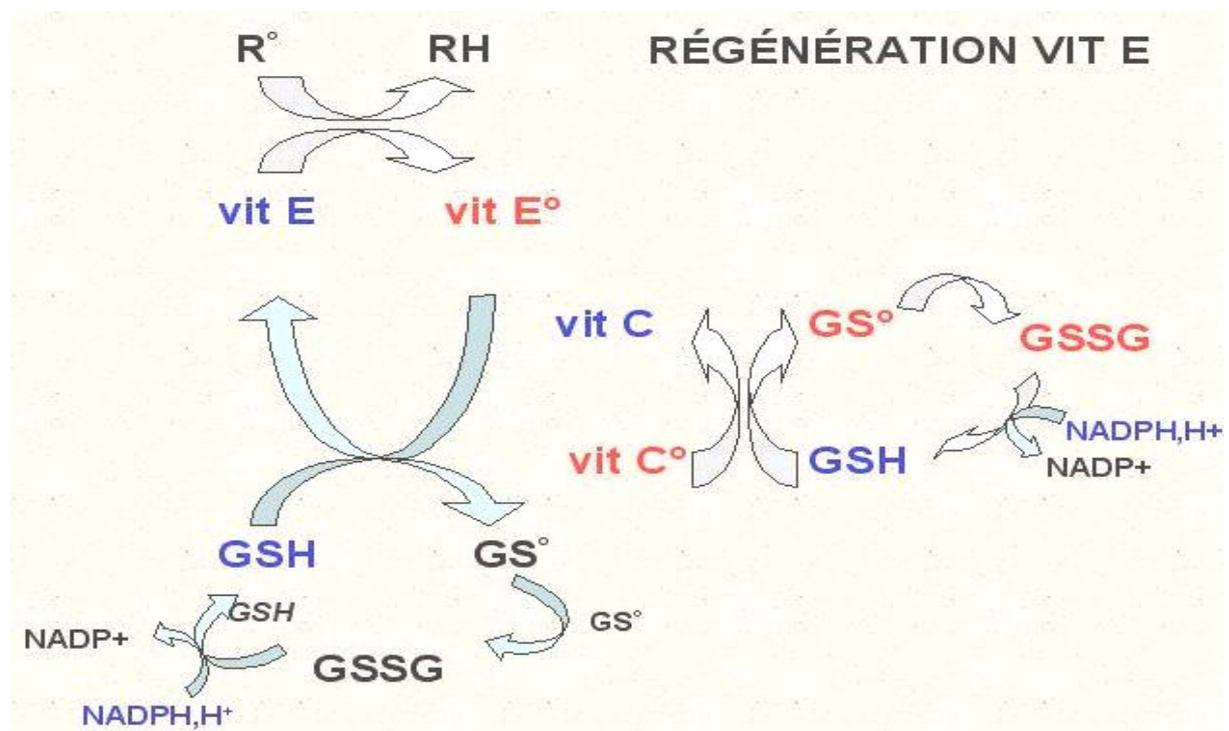
b) Hydrosolubles cytosoliques

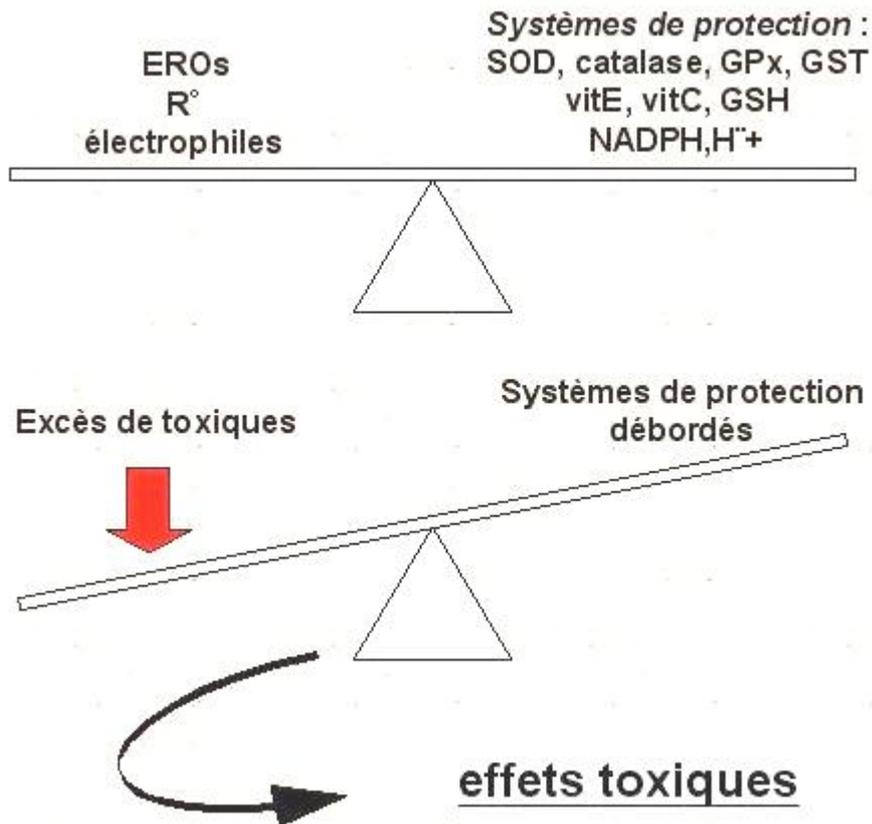
vit C, GSH, cystéine....



Mais : vit C aussi cap d'activité pro oxydante !

3) Interrelation des différents systèmes :





C) PRINCIPAUX MECANISMES D'ACTION TOXIQUE

Les effets toxiques sont dus à :

-liaison non covalentes : liaison H , ionique

interaction avec : récepteurs , canaux ioniques , enzymes , ADN...

-liaison covalentes :

interaction avec ADN , protéines enzymes , lipides...

électrophiles doux nucléophiles

quinone S :glutathion

ion nitrénium N : bases puriques ,pyrimidiques

ion carbonium dur O : bases puriques ;pyrimidiques

-dénaturation :oxydation ,nitrosation..

Protéines , lipides , ADN

I- Génotoxicité

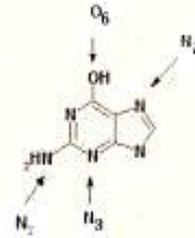
altération de l'ADN

guanine

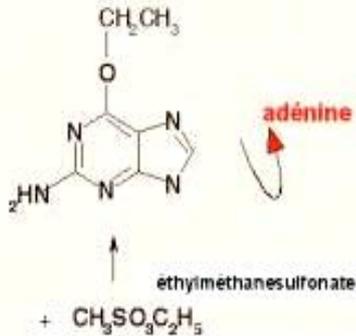
Exemples :

✓ liaisons covalentes : O, N des bases, P

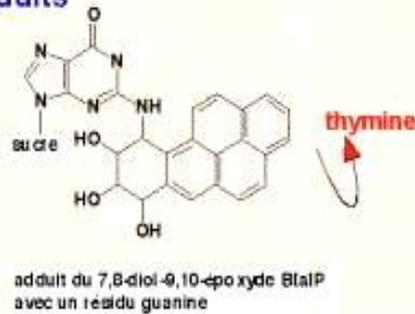
Exemple : **guanine**



alkylation de l'ADN



adduits



guanine alkylée par éthyl est reconnue comme adénine

pontage : intra-brin : entre 2 bases du même brin

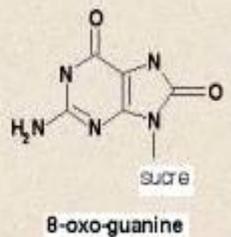
inter-brin : entre 2 bases de brins homologues

ADN-P* : entre 1 brin ADN et une Protéine

✓ oxydation de bases : O₂^{•-}, OH[•]

Nombreux produits de dégradation

Ex:



✓ nitrosylation de bases : NO[•]

✓ cassures de brin, intercalation...

Conséquences :

Aucune (réparation ADN) ex : mutation due aux UVA (soleil)

Mort c*α (apoptose) outil thérapeutique des agents anticancéreux

Mutation transmissible :

- Mutation gène

- Mutation chromosomique : structure, nombre de chromosomes

→ cellules somatiques : cancérogenèse

→ cellules germinales : fonction de reproduction, tératogenèse

II- Cytotoxicité

Dysfonctionnement cellulaire → mort cellulaire

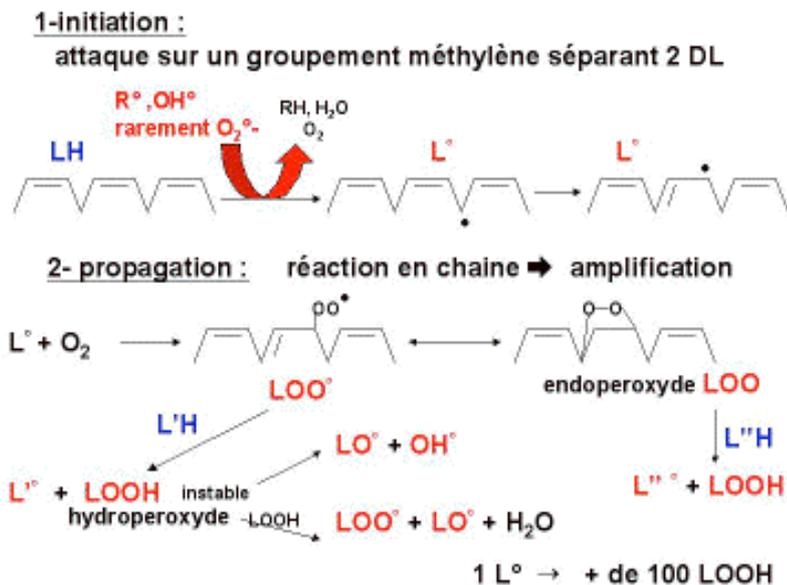
1- Exemple1 : Processus au niveau de la membrane

Cibles = lipides insaturés

Mécanisme : dégradation oxydative des lipides insaturés selon un processus radicalaire

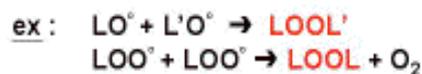
= peroxydation lipidique ou lipoperoxydation

étapes :



3- terminaison :

formation de composés lipidiques stables mais altérés



CONSEQUENCES :

① formation d'entités radicalaires

② altération des lipides

destruction de ≠ membranes : mitochondrie, RE, cellulaire..

dysfonctionnement cellulaire :

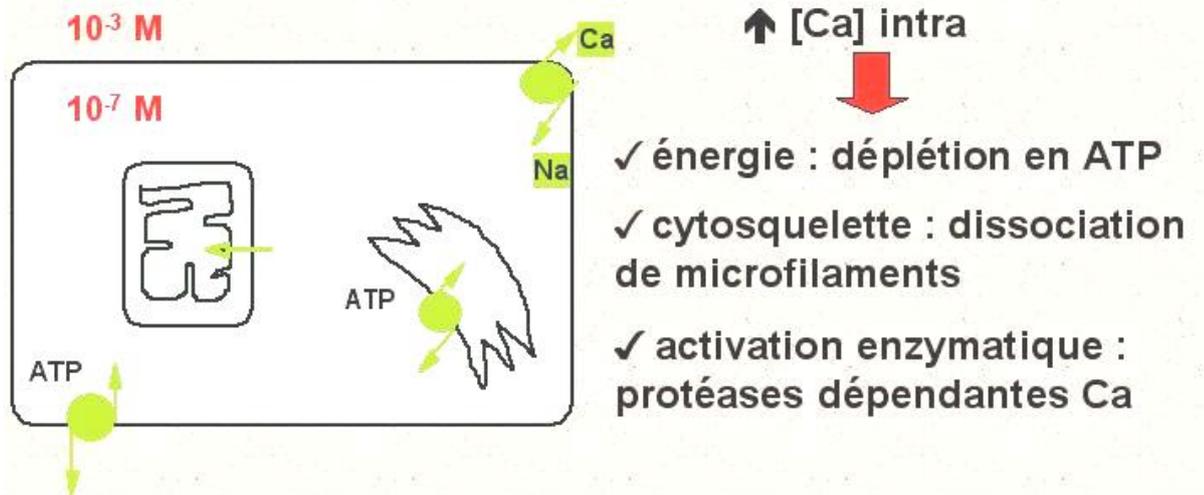
perturbations de l'homéostasie cellulaire (calcique...),
de métabolisme...

...mort cellulaire

2- Exemple2 : Homéostasie du calcium

② homéostasie du Ca :

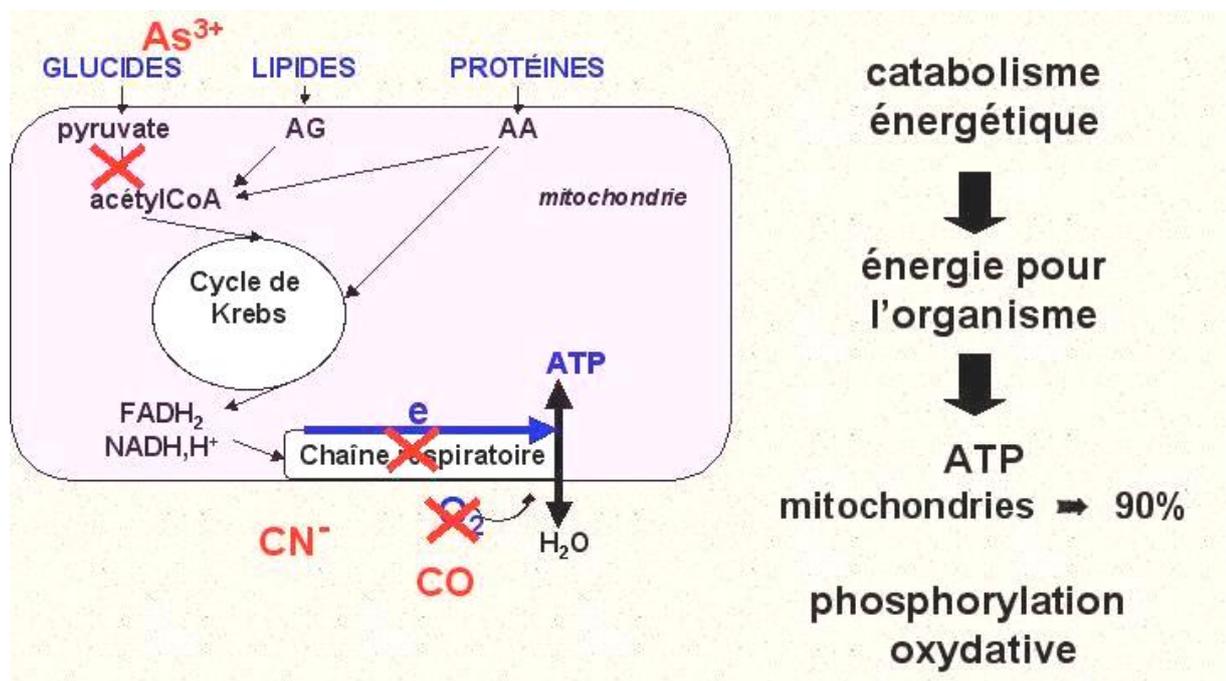
Ca²⁺ fondamental dans l'intégrité cellulaire



CONSEQUENCES :

incapacité de la cellule à maintenir son intégrité structurale et fonctionnelle : dysfonctionnement → mort cellulaire

3- Exemple3 : Catabolisme énergétique



ATP produit à 90% par muscle (par phosphorylation oxydative)

CO bloque l'arrivée d'oxygène → grand toxique

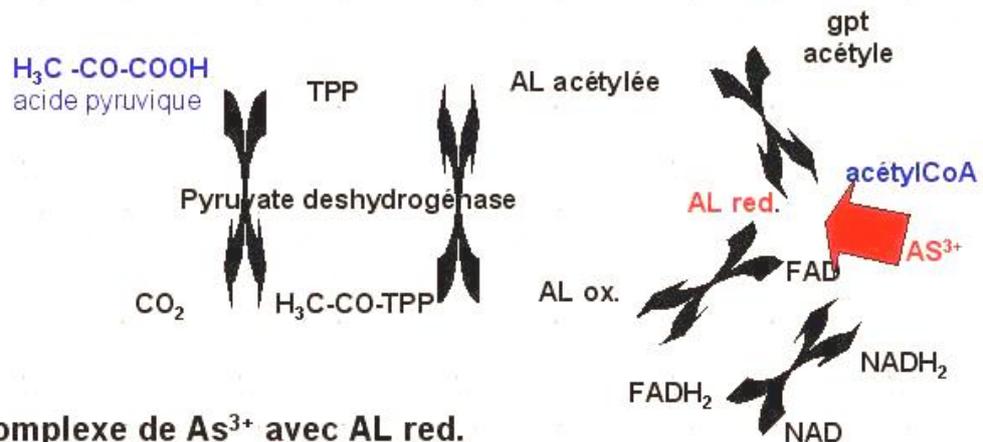
CN se fixe sur CYP de la chaîne respiratoire → empêchent transfert d'e- donc production

d'ATP(not. Contenant Co)

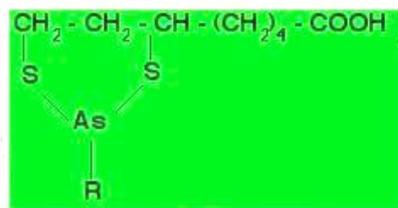
As³⁺ bloque transformation pyruvate en acétyl CoA donc bloque cycle de Krebs et production d'ATP

Exemple : As³⁺

complexe pyruvate deshydrogénase :



complexe de As³⁺ avec AL red.



Asphyxie thioloprive

4- Atteintes diverses :exemples

◆ Protéines

-inactivation des enzymes →perturbation du métabolisme

-fragmentation de macromolécule :collagène ,acide hyaluronique...

-formation d'agrégats protéiques (ponts S-S)

-dénaturation des Protéines → néo Ag

◆ interactions avec le signal

neurotransmetteurs ,R...

◆ interactions avec les hormones :

Perturbateurs endocriniens :stimulation ou blocage

→ effets sur la reproduction ,↑ cancers

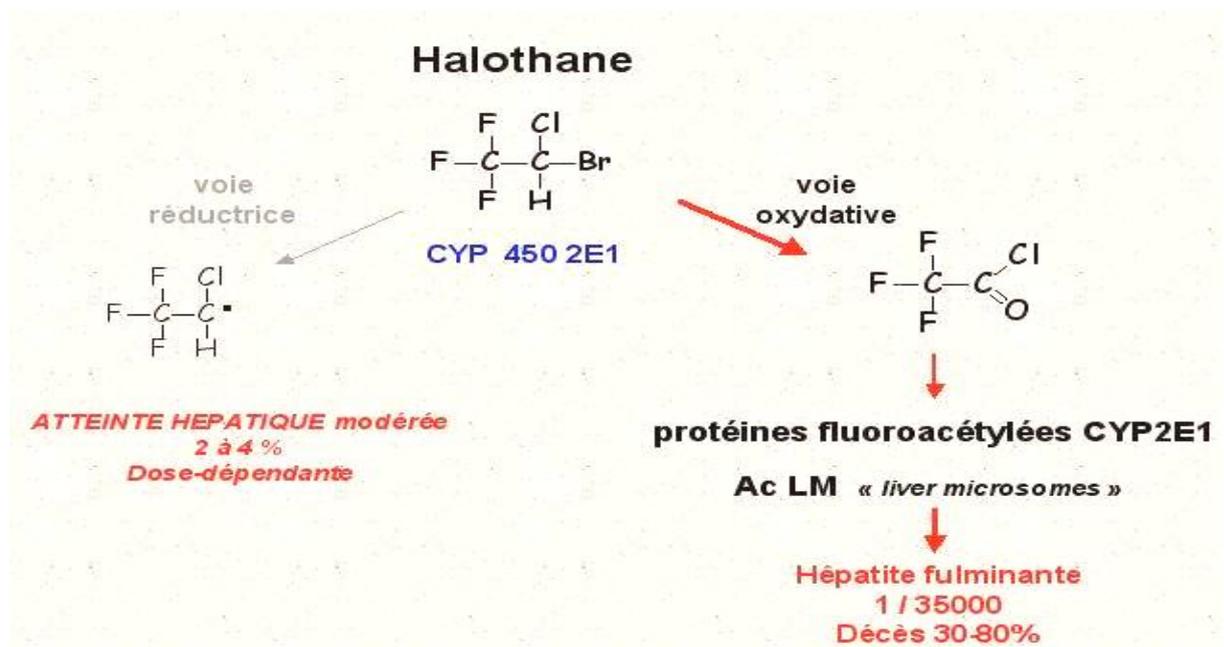
Conséquences :

Dysfonctionnement cellulaire par mort cellulaire

III- Immunotoxicité

Impact sur le système immunitaire :

- direct :cible (cellule du Système Immun) → altération quantitative
Immunosuppression / immunostimulation (plus rare)
- réactions d'hypersensibilité
Xénobiotiques =cibles
non dose dépendantes
peu ou pas prévisibles chez l'animal
réponse de manière exagérée ou inappropriée
→dommages tissulaires
le plus souvent :
xénobiotiques = haptène
complexe haptène –molécule porteuse → immunogène
haptène = métabolite réactif
réaction d'hypersensibilité :
 - HS immédiate à IgE → choc anaphylactique
exemple : Pénicilline
 - HS retardée à médiation c*α
exemple : HS de contact :latex ,Ni...
eczéma
 - HS à complexe immun (Ag-Ac circulants)
exemple : dépôt sur la paroi du glomérule :
→glomérulonéphrite :sels d'or ,AINS...
 - HS cytotoxique :dont auto immunes
dépendantes des Ac
ex :maladie auto immune →formation auto Ac Médicament
 - anémie hémolytique →déterminants rhésus α méthyl dopa (anti-hypertenseur)
 - syndrome lupique →histones procainamide (jusqu'à 10%)
lupus érythémateux disséminé des personnes traitées)
 - hépatite →P* du RE hépatique halothane
ex :mono-oxygénases du cyp450



IV- Mort cellulaire

conséquence ultime : mort cellulaire

2 mécanismes :

I- Apoptose :

processus actif qui répond à un signal de mort cellulaire

→ action au niveau mitochondrial par Bcl2 et caspases libérées qui sont les effecteurs de

l'apoptose

→ condensation de la cellule (↓ vol)

chromatine condensée et fragmentée en morceaux d'~180 Pb

→ fragmentation ADN, bourgeonnement et formation de corps apoptotiques

→ phagocytose

→ pas d'inflammation

→ cellule isolée

II- Nécrose :

processus passif résultant d'une souffrance cellulaire (manque d'énergie)

→ gonflement des cellules

→ rupture des membranes, les cellules meurent en éclatant

→ libération de débris dans milieu extracellulaire

→ inflammation

® dommages aux autres cellules → tissus

Les médiateurs de l'inflammation

Complément, Histamine, Sérotonine,
Prostaglandines, Leukotriènes

Phase vasculaire

Phase cellulaire

Emigration des leucocytes
du sang vers les tissus

Variations physiopathologiques

Le foie est l'organe principal du métabolisme des xénobiotiques, et aucun autre organe n'est aussi efficace sur le plan quantitatif. Cependant, dans d'autres tissus, le métabolisme peut jouer un rôle capital dans l'élimination des xénobiotiques et la production in situ de métabolites réactifs susceptibles d'être toxiques.

- Les organes directement exposés aux xénobiotiques, tels que les voies respiratoires pour les xénobiotiques inhalés, l'intestin pour les xénobiotiques ingérés, ou la peau, sont responsables de l'effet de « premier passage » et sont des cibles privilégiées pour les xénobiotiques qui les atteignent en premier.
- Les organes « extra-hépatiques » expriment presque tous des EMX mais en quantité et de qualité différente de ceux qui sont exprimés dans le foie. En outre, les EMX peuvent de nouveau métaboliser des molécules produites dans le foie et distribuées aux autres tissus par le sang ou la bile (intestin, côlon). Dans ces tissus, les EMX peuvent ainsi produire des métabolites dont la production in situ, à proximité de cibles comme l'ADN, peut expliquer la toxicité spécifique dans certains organes. La capacité métabolique, très variable d'un tissu à l'autre, explique, dans une certaine mesure, la susceptibilité spécifique de certains tissus en cas d'exposition à un xénobiotique.