

## **CHAPITRE 1 : Xénobiotiques et impacts santé, environnement**

Héraclite, (450 ans av JC)

« *L'état de santé de l'homme est le reflet de l'état de santé de la terre* »

### **Définitions 1 :**

Qu'est ce que la santé?

- La santé est un état complet bien-être physique, psychique et social et pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité. (Déf. de l'OMS 1948).
- Définition de la santé environnementale (OMS, Conférence d'Helsinki, 1994):

La santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également le contrôle et la prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures.

Santé environnementale

- Charte de l'Environnement promulguée le 28 février 2005 sous forme de loi constitutionnelle, laquelle énonce dans son article premier que « *chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et favorable à sa santé* »

### **Définition 2:**

- L'environnement Biologique: bactériologique, viral, faune ,flore, toute la biomasse et nous même!
- L'environnement physique: rayonnements ionisants, rayonnements électromagnétiques, nanoparticules, température, humidité...
- L'environnement chimique: les xénobiotiques présents dans l'air, l'eau, le sol, l'alimentation...
- L'environnement sensoriel: le bruit, les couleurs, les odeurs
- L'environnement socio anthropologique dont:

L'environnement cognitif, à savoir par quels moyens nous appréhendons notre environnement: notre culture, les médias, la publicité, l'enseignement...

Sans oublier les aspects comportementaux qui en découlent.

### **Pathologies environnementales**

Toutes les maladies causées par les différentes catégories d'environnement, ainsi que les pathologies liées aux modifications de nos comportements en fonction de l'environnement dans lequel nous évoluons.

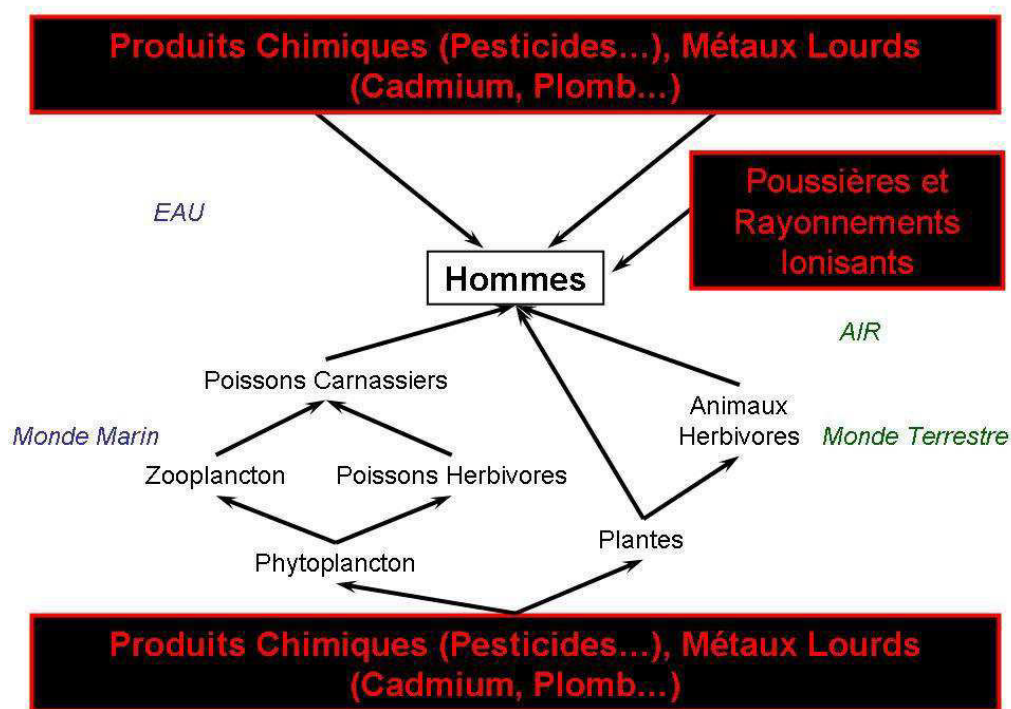
Depuis la révolution industrielle nous avons:

- Pollué nos milieux de vie avec de trop nombreux xénobiotiques...
- Dévasté nos milieux de vie: désertification, épuisement des ressources naturelles eau douce, bois, minerais, pétrole..
- Modifié les grands cycles géo biochimiques: cycle de l'eau, du carbone, etc. Le réchauffement climatique en est un exemple...
- Diminué de 50% de la biodiversité en 50 ans du fait de la modification profonde des écosystèmes...
- Modifié le patrimoine héréditaire des êtres vivants: fabrication des OGM, biologie de synthèse...
- L'évaluation toxicologique n'a pas été apte à protéger la population mondiale ni la faune et la flore sauvage.

### Notion éco systémique :

- ECOSYSTEME = Biotope + Biocénose
- Biocénose: association spécifique de plantes et d'espèces qui vivent en interdépendance
- Biotope: support abiotique homogène et favorable à une biocénose spécifique

### Chaîne trophique et chaîne toxique :

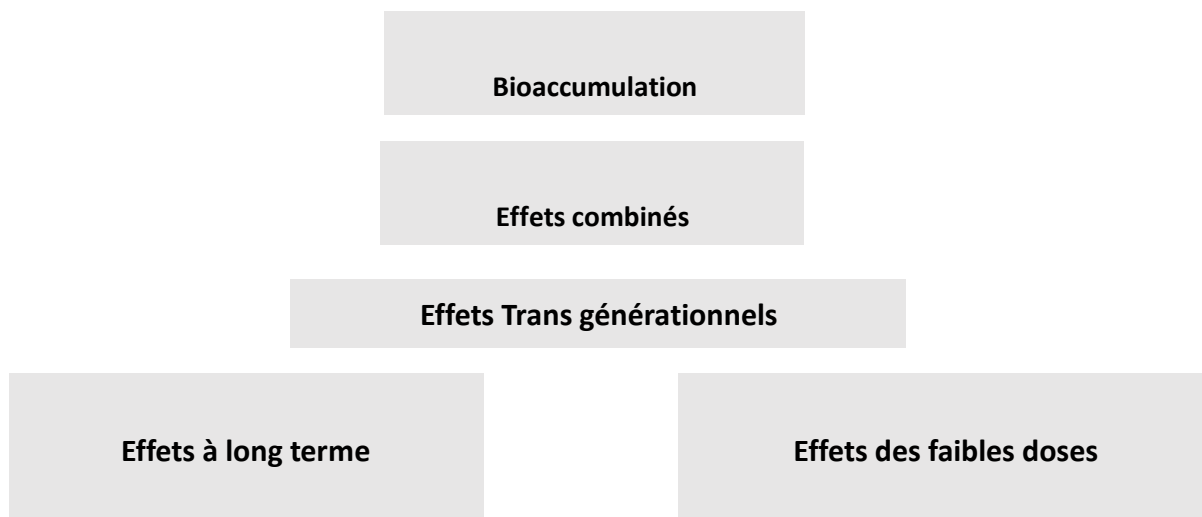


Empoisonnement des ressources et des milieux de vie:

*Quantités de toxiques répandus par an sur la planète: les xénobiotiques*

- 3 millions de tonnes en 1930
- 420 millions de tonnes en 2010

Les **XENOBIOTIQUES** (résidus des activités humaines) et les perturbateurs endocriniens avec 5 effets encore mal connus



Milieu des années 1960 sur les bords du Lac Michigan - USA

- les visons deviennent stériles, petits, mal formés et l'industrie du vison décline
- les pollutions de l'environnement commencent à avoir des effets économiques
- ➔ les chercheurs de l'Université du Michigan mettent en cause les PCB dans les poissons nourrissant les visons

1970 Channel Islands, côte Sud de la Californie - USA

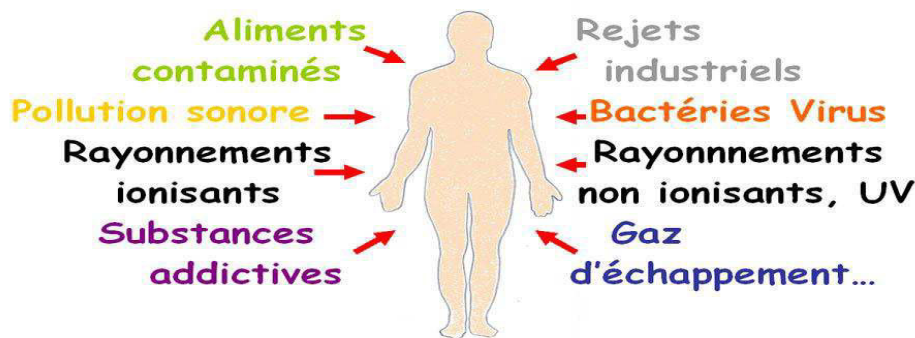
- goélands avec 4-5 œufs par nid au lieu de 3: les femelles nichent ensemble
- baisse du nombre de mâles, comportement sexuel anormal
- ➔ les oiseaux étaient contaminés par le DDT

Années 1980 au Lac Apopka, Floride - USA

- éclosion des œufs d'alligators en baisse, les nouveaux-nés dépérissent
- 60% des pénis sont atrophiés
- baisse de l'économie du cuir
- ➔ un insecticide: le dicofol, s'était répandu d'une usine proche et accumulé dans les sédiments.

1992 à Copenhague au Danemark, *Niels Skakkebaek* découvre:

- que les spermatozoïdes humains sont de plus en plus anormaux
  - le triplement des cancers des testicules entre 1940 et 1980
- le nombre de spermatozoïdes humains chute de 50% en 50 ans
- 61 études compilées.



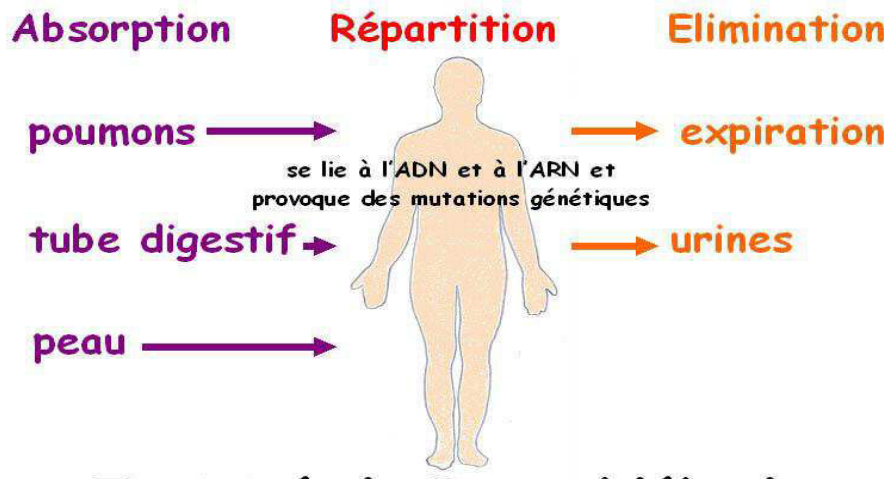
## GENESE MULTIFACTORIELLE DES PATHOLOGIES

### Quelques exemples

#### Le formaldéhyde :

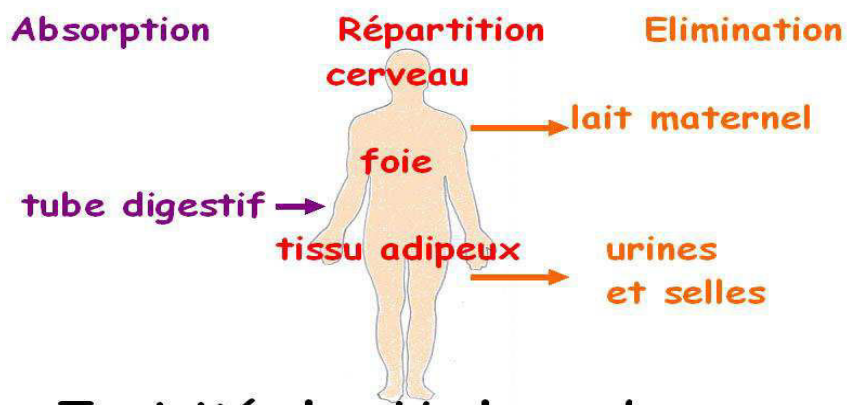
[web.facebook.com/ DomaineSNV/](https://web.facebook.com/DomaineSNV/)

Domaine SNV : Biologie, Agronomie, Science Alimentaire, Ecologie



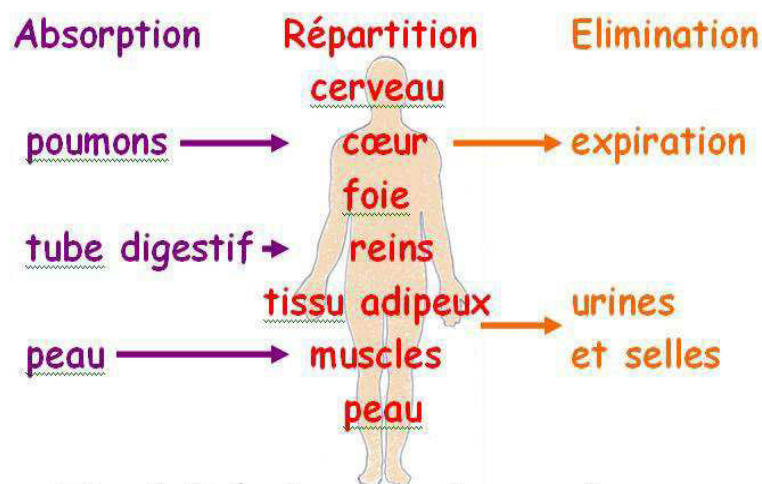
Fumées de combustion, gaz d'échappement, colle, résine, vernis, fumée de cigarettes, bois agglomérés, désinfectants, cosmétiques...

### Les hydrocarbures, le PCB polychlorobiphényles



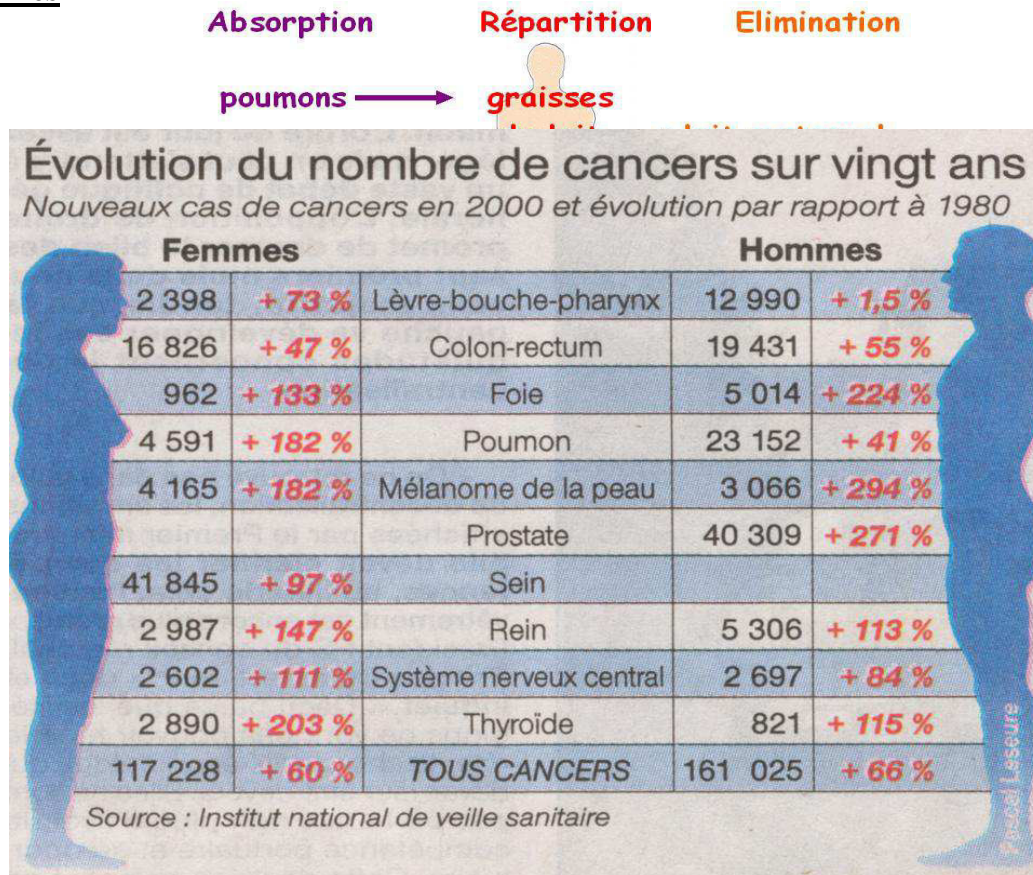
Interdits depuis 1986, plastiques, liquides hydrauliques, lubrifiants, additifs des cires et mastiques  
Se retrouvent dans le lait maternel, les poissons, le lait de vache...

### Le benzène



Remplace le plomb dans l'essence, cigarettes, solvants des colles, peintures, vernis, nettoyage à sec...

### Les dioxines



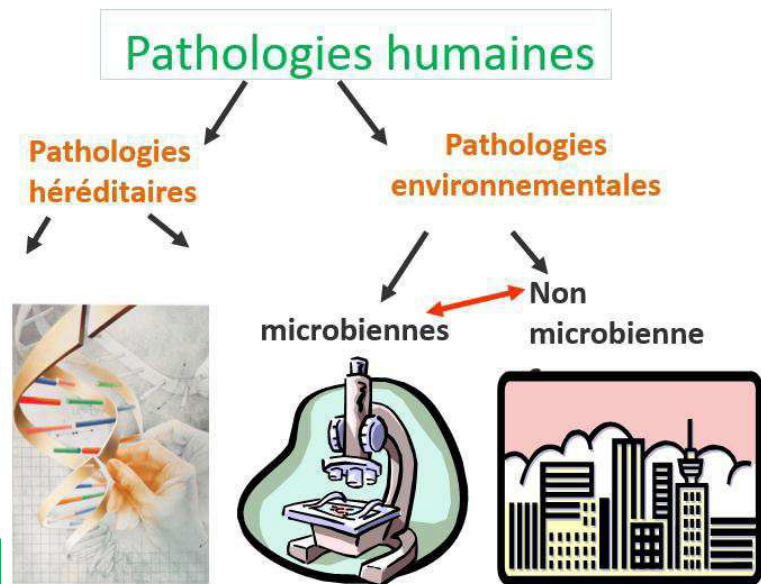
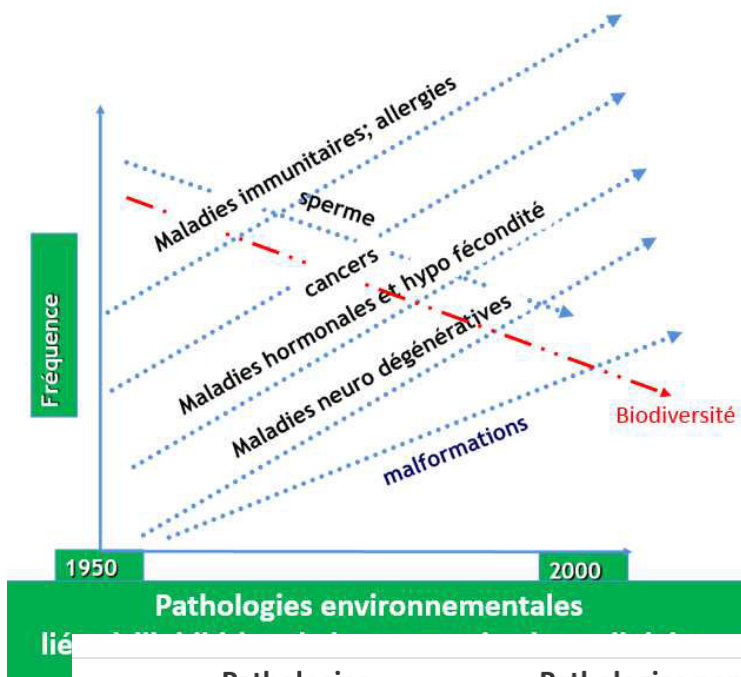
### Au-delà des cancers que constatons-nous?

#### *Augmentation insidieuse et importante :*

- Des maladies allergiques, rhinites, asthmes...
- Des maladies broncho-pulmonaires
- Du surpoids et de l'obésité
- Des maladies cardio-vasculaires
- De l'infertilité masculine et féminine
- Des malformations néonatales
- Les maladies orphelines: + de 8000 en France!!!
- Des maladies bactériennes, virales ou parasitaires.

Domaine SNV : Biologie, Agronomie, Science Alimentaire, Ecologie





### Pathologies microbiennes



Agents auto-multiplicatifs

Effets + court terme

Spécificité d'organe

Taille cellule, immunologie

Agent facilement mesuré, symptômes caractéristiques

Epidémiologie + facile

*Médecine pasteurienne:*  
Maîtrise de l'espérance de vie  
**Hygiène bactérienne**

### Pathologies non microbiennes



Agents s'accumulent  
bioaccumulation, xénobiotiques

Effets + long terme

Effets + diffus

Taille molécule, Détoxification foie reins

Difficilement mesuré

Symptômes divers, effets combinés, effets

Transgénérationnels parfois

Epidémiologie + difficile, *Médecine environnementale*

**Hygiène physico chimique:**

**DEFI du XXI<sup>e</sup> SIECLE**

### Conclusion :

- Promouvoir la recherche sur les effets des xénobiotiques.
- Réaliser de réelles études toxicologiques, indépendantes, transparentes ...
- Informer et former le corps médical dans son ensemble à l' **hygiène physico chimique** et à la **santé environnementale**.
- « Apprendre à vivre »: Informer la population dès le plus jeune âge...
- Améliorer et assainir les milieux de vie

## Chapitre 2 : Cellule cible et toxique (apoptose, nécrose et adaptation)

### Introduction :

#### La toxicité d'une substance

Signe  
clinique

Mécanisme d'action

Signe  
biologique

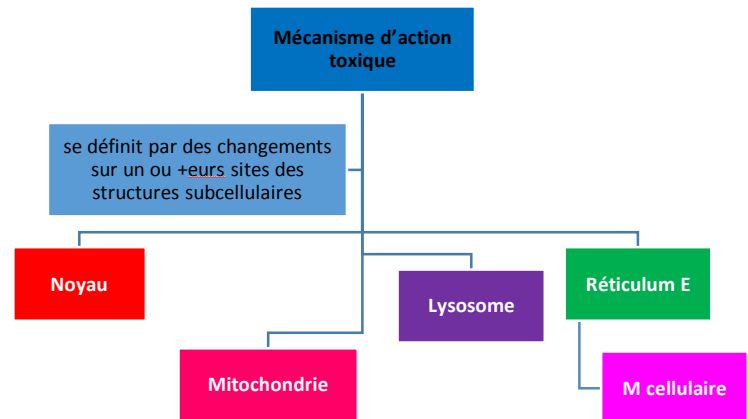
Lésion biochimique

Perturbation  
physiologie

Perturbation  
anatomopathologique

➤ La réponse cellulaire à une agression dépend du type de l'agression, de sa durée et de sa sévérité.

➤ Les conséquences sur la cellule dépendent de son type, de son état et de ses capacités d'adaptation.



Mécanisme  
d'action toxique

classé en fonction de  
la nature chimique des  
cibles moléculaires

Protéine

coenzyme

Lipide

Sucre

Ac  
nucléique

Dans la cellule quatre systèmes sont particulièrement vulnérables aux agressions et liés entre eux:

- Le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires,
- La respiration aérobie,
- Les synthèses protéiques
- La préservation de l'intégrité de l'appareil génétique.

### Notion de stress

#### Origine du mot

Physique : réponse d'un métal à la déformation

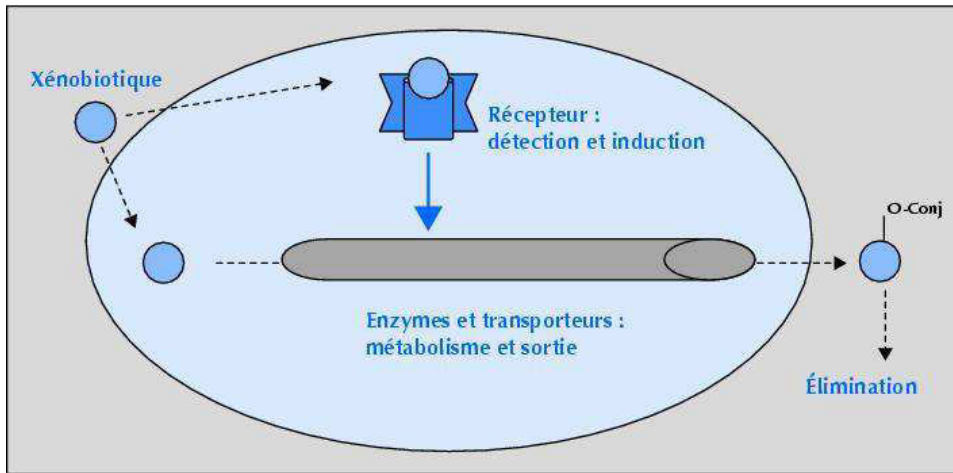
Physiologique : ensemble de réponses à une situation extrême (adrénaline)

Cellulaire : réponse de la cellule à une agression

Psychosociologique : manifestations comportementales ou clinique chez un individu ou une population

Le stress est une réponse adaptative à une situation extrême.

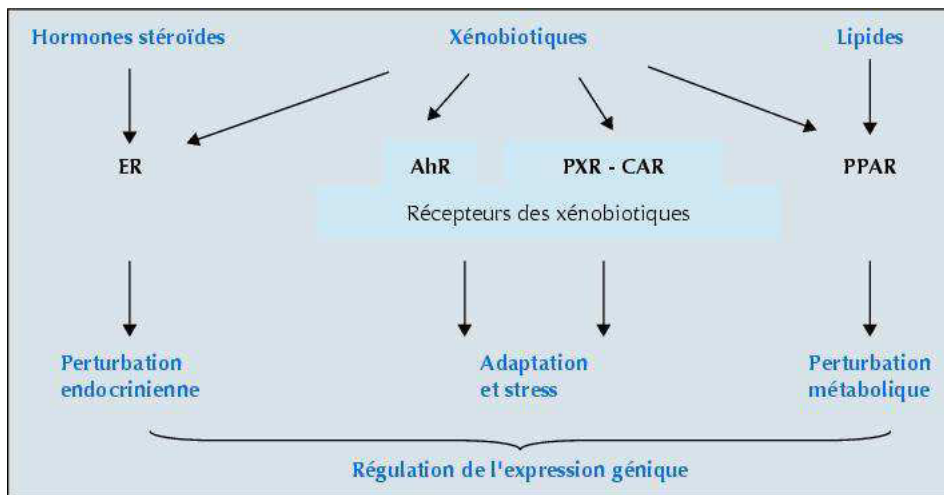
## Stress d'exposition aux xénobiotiques.



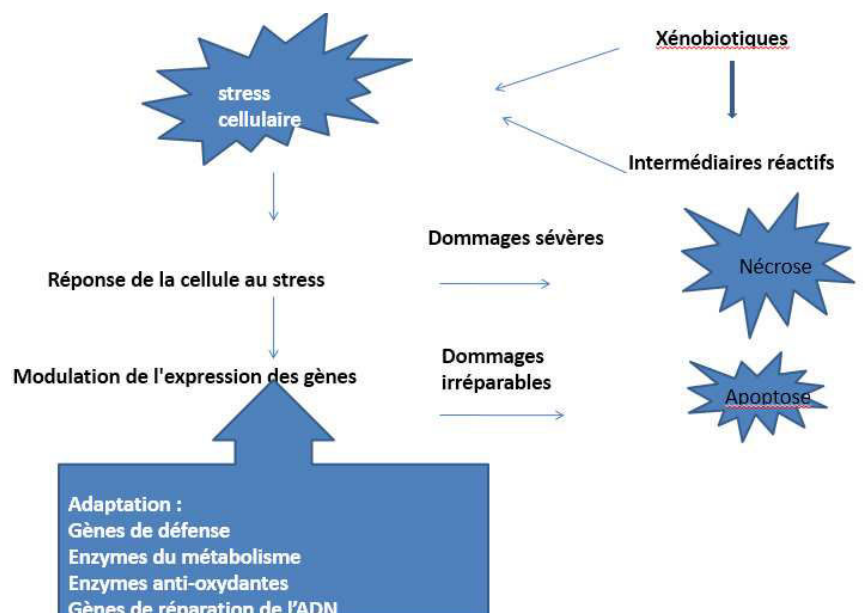
Polluants chimiques, comme tous les xénobiotiques, peuvent déclencher une réponse adaptative des cellules. Ce stress comprend deux composantes.

Cette réponse implique la régulation de nombreux gènes ; en conséquence, l'expression des gènes est profondément modifiée par l'afflux de xénobiotique

## Adaptation et stress



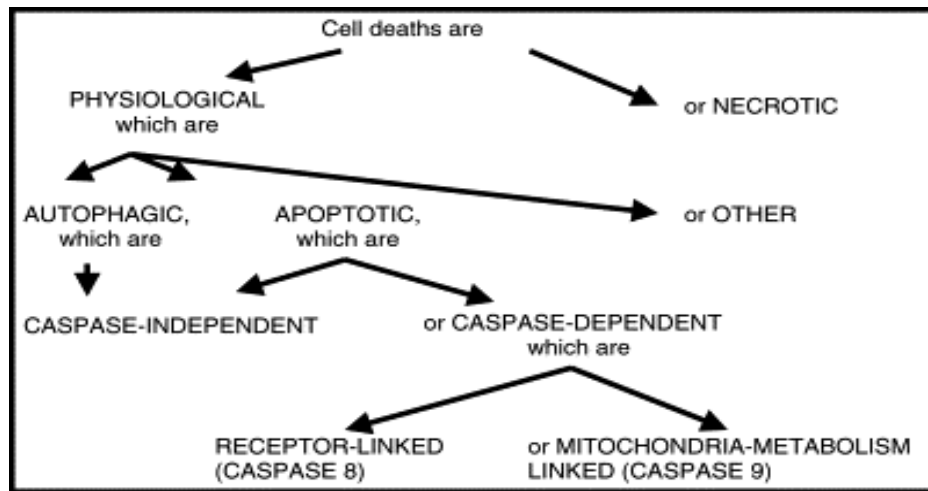
Les xénobiotiques interagissent avec des récepteurs propres, responsables du déclenchement du stress d'exposition aux xénobiotiques. Ces récepteurs sont le récepteur AhR (dioxine et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)), le PXR (pesticides et nombreux médicaments), le CAR (constitutive androstane receptor) (certains médicaments). Le stress consiste en une adaptation mais il peut être à l'origine d'une certaine toxicité. Les polluants peuvent aussi interagir avec des récepteurs ayant d'autres fonctions physiologiques, endocriniennes comme le récepteur de l'œstradiol ER, ou métaboliques comme le récepteur des





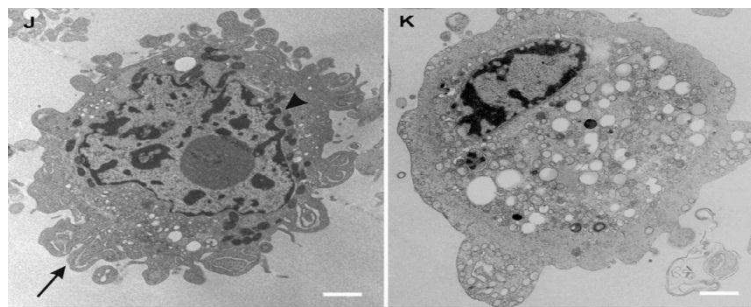
lipides PPAR (peroxisome proliferator activated receptor). Cela contribue à la perturbation endocrinienne et métabolique engendrée par certains polluants

## Différents types de morts cellulaires



(Lockshin & Zakeri (2004). *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36: 2405)

### Autophagic cell death : mort cellulaire par autophagie



L'autophagie est le processus par lequel les organites et les autres constituants cellulaires sont séquestrés et dégradés par les lysosomes. Le cytoplasme est activement détruit bien avant que des changements soient observables dans le noyau. Morphologiquement elle se caractérise par une vacuolisation du cytoplasme et la formation de vésicules autophagiques.

C'est un mode de résistance au stress, permettant à la fois la survie au cours de carences nutritionnelles et la mort des cellules endommagées ou carencées en facteurs de survie.

### 1- Apoptose

La mort cellulaire programmée désigne une mort cellulaire physiologique impliquant un processus actif et sous le contrôle d'un programme codé génétiquement par la cellule elle-même.

L'apoptose est un cas de mort cellulaire programmée suivant une séquence d'évènements cellulaires, cytologiques, bien précis, décrits en 1972 par Kerr, Wyllie et Currie (tissus humains et de rongeurs). Elle concerne les animaux et constitue le cas le mieux connu de mort cellulaire programmée

**L'apoptose affecte en général des cellules isolées, aboutissant à un processus de condensation et de fragmentation.**

**Induction intrinsèque de l'apoptose**  
**Induit en réponse à des stimulation de mort**  
(activation d'oncogène, ADN dégradée)  
**Caractérisée par l'engagement des mitochondries (et caspase-dépendante)**

**Induction extrinsèque de l'Apoptose**  
**Initié par la fixation d'un ligand de mort "death ligand" (e.g. FasL) à un récepteur de mort "death receptor" (e.g. Fas).** Apoptose médiée par récepteur, apoptose Caspase-Dépendante.

- **Mécanismes de l'apoptose**

Une famille protéique occupe une place centrale dans le mécanisme moléculaire de l'apoptose : les caspases

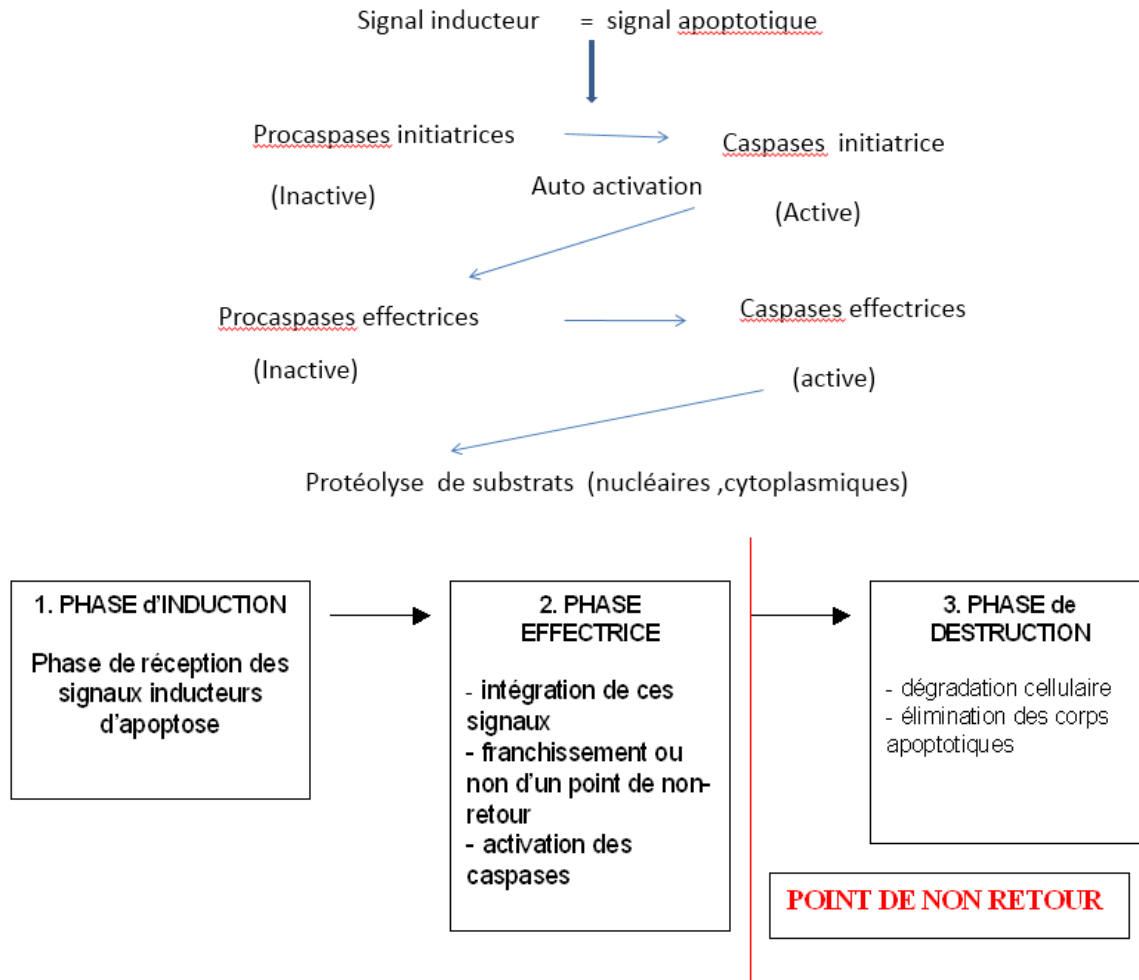


Schéma récapitulatif des 3 phases de déroulement de l'apoptose. Si la cellule dépasse le point de non-retour, les caspases (enzymes) agissent et sont les protéines effectrices de l'apoptose qui dégradent les substances cellulaires.

- **Induction de l'apoptose**

Mort cellulaire programmée impliquée dans l'élimination de cellules qui sont produites en excès (lymphocytes, neurones, ..)

- stimulus toxique (virus, produit chimique, radiation ionisante)
- Signaux extracellulaires
- ADN endommagé.

La caspase 8 est une caspase dite "initiatrice", sa fonction est d'activer les caspases effectrices, telles que la caspase 3 et la caspase 7, qui mèneront la cellule à son autodestruction par le processus d'apoptose. La caspase 8 est impliquée dans l'apoptose par la voie extrinsèque, déclenchée par les récepteurs de mort.

On distingue :

- les caspases dites initiateurices / activatrices (caspase-8 et -9 et -10)
- et les caspases dites exécuteurices / effectrices (caspase-3 mais aussi caspase-6 et caspase-7).

Les **récepteurs de mort** sont des récepteurs cellulaires qui induisent l'apoptose lorsqu'ils sont activés par leurs ligands.

Le signal de mort cellulaire est médié par des facteurs solubles. Ils vont activer des mécanismes intracellulaires mettant en jeu les caspases.

MALADIES ASSOCIEES A UN DEFAUT DE L'APOPTOSE	MALADIES ASSOCIEES A UN EXCES D'APOPTOSE
<b>1-Cancers :</b> - Lymphomes folliculaires - Carcinomes avec mutation du gène p53 - Tumeurs hormono-dépendantes (cancers du sein, des ovaires et de la prostate)  <b>2- Maladies auto-immunes :</b> - Lupus érythémateux disséminé	<b>1- SIDA</b>  <b>2- Troubles neurodégénératifs :</b> - Maladie d'Alzheimer - Maladie de Parkinson - Sclérose latérale amyotrophique  <b>3- Ischémies :</b> - du myocarde - cérébrale  <b>4- Hépatites fulminantes</b>

## 2- Nécrose

La nécrose est une forme rapide et violente de populations cellulaires étendues, caractérisée par un gonflement du cytoplasme, la destruction de tous les organites et la rupture de la membrane

## APOPTOSE et NECROSE

### Nécrose

Déclenchée par des traumatismes, des infections, des poisons, une ischémie (embolie).

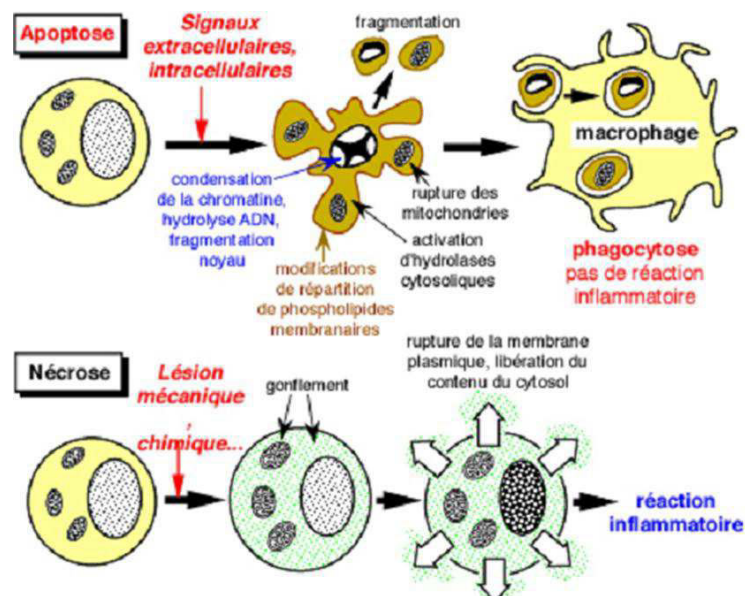
- concerne des groupes de cellules voisines
- pas d'activité endonucléasique observée
- dilatation de certains organites et compartiments
- dilatation cytoplasmique
- rupture des membranes - réaction inflammatoire

### Apoptose

Déclenchée par des infections, des maladies, le vieillissement, au cours du développement,...

- intervient dans des cellules isolées
- activité endonucléasique
- les organelles restent en général intacts
- condensation nucléaire et cytoplasmique
- formation de corps apoptotiques - pas de réaction inflammatoire

**La nécrose est considérée comme une mort cellulaire « passive »**



Principales différences entre apoptose et nécrose		
	<b>APOPTOSE</b>	<b>NECROSE</b>
Événement	Actif, programmé (activation de gènes spécifiques)	Passif, accidentel
Stimulus	Physiologique ou pathologique	Pathologique
Morphologie		
Volume cellulaire	Diminution	Augmentation
Chromatine	Condensation	Pas de condensation
Organites	Maintien global	Dilatation du RE, des mitochondries
Membrane plasmique	Perte tardive d'asymétrie membranaire: la phosphatidylsérine passe sur le feuillet externe Bourgeonnement, constitution de corps apoptotiques	Rupture cellulaire
Cellules voisines	Phagocytose des corps apoptotiques par les macrophages	Libération du contenu intracellulaire (dont substances inflammatoires au contact des cellules voisines qui sont lésées)
Inflammation	Non	Oui, nécessite une réparation
ADN	Fragmentation internucléosomale régulière (échelle)	Fragmentation irrégulière et aléatoire

### • Conclusion

« L'organisation des systèmes vivants n'est pas une organisation statique...mais un processus de désorganisation permanente suivie de réorganisation.

La mort du système fait partie de la vie, non pas seulement sous la forme d'une potentialité dialectique, mais comme une partie intrinsèque de son fonctionnement et de son évolution ; sans perturbation, sans désorganisation, pas de réorganisation adaptatrice au nouveau : sans processus de mort contrôlée, pas de processus de vie »

Henri ATLAN

## **Chapitre 3 : Relation structure -toxicité**

### **Introduction :**

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des **effets** bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques). Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le **métabolisme**. La réponse de l'organisme à un toxique dépend, entre autres, de la quantité du produit présent dans un tissu ou un organe. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques.

*Tous les processus toxico-cinétiques et toxico-dynamiques se produisent au niveau moléculaire ou cellulaire. Ils sont commandés par un certain nombre de facteurs particulièrement la constitution chimique et propriétés physico-chimiques des toxiques;*

- **La toxicologie**

S'intéresse particulièrement à l'**identification du danger et à l'analyse du risque** lié à l'exposition des organismes vivants aux xénobiotiques

-développe et utilise des modèles expérimentaux moléculaires, cellulaires et intégrés ainsi que des modèles bio-informatiques.

**-but : définir la sécurité sanitaire des populations**

- **Relation structure-toxicité**

Une approche conçue pour trouver les relations entre la structure chimique (ou les propriétés dépendants de la structure) et la toxicité)

- **Toxicité :**

Capacité des substances à provoquer un dysfonctionnement au niveau cellulaire, moléculaire, organique.

- **Facteurs influençant les effet toxique :**

**toxicité**

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité. Certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, par exemple le sel de table, tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités, notamment les dioxines.

On peut expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances. Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme

- **substance**

-Voie d'entrée : cutanée, respiratoire, digestive

-Rapidité et durée d'administration

-Concentration : seuils d'effet, dose toxique

-Propriétés physico-chimiques : solubilité, ionisation, taille

-Volatilité

transformations (détoxification, toxification)

- **Facteurs de toxicité**

On peut les classer en deux grandes catégories et distinguer les facteurs liés :  
- d'une part aux conditions d'exposition,

- d'autre part aux récepteurs.

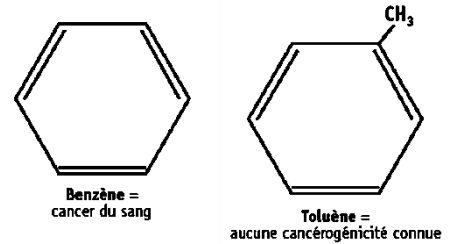
### **FACTEURS EN RELATION AVEC LES CONDITIONS D'EXPOSITION**

La structure chimique détermine directement les propriétés physico-chimiques, dont certaines sont responsables de l'activité biologique.



Exemples:

- solubilité, ionisation, taille
- Volatilité
- Nombre de liaisons, nombre de cycles (pour les composés polycycliques), nombre de ramifications, etc



- **Modèles d'interaction**

**Antagonisme** : réduit la toxicité de la substance, Chimique, Fonctionnel

Compétitif : même récepteur

Non compétitif : pas le même récepteur

**Synergie**

Additive => effet global = somme des effets de chaque substance

Renforçatrice => effet > somme des effets de chaque substance (**potentialisation**)

- **LES FORMES D'INTOXICATION :**

On distingue en général trois formes d'intoxication suivant la rapidité d'apparition, la sévérité et la durée des symptômes et selon la rapidité d'absorption de la substance toxique.

- **L'intoxication aiguë :**

Résulte d'une exposition de courte durée avec absorption massive du toxique, sur une période ne dépassant pas les 24 heures. Les manifestations d'intoxication se développent rapidement. L'évolution se fait soit vers la mort soit vers la guérison souvent sans séquelles.

- **L'intoxication chronique :**

Survient suite à des expositions répétées à de petites doses pendant une longue période de temps, les signes d'intoxication se manifestent :

a) Soit parce que le toxique s'accumule dans l'organisme, c'est-à-dire qu'à chaque exposition la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée.

La concentration du toxique dans l'organisme augmente progressivement pour atteindre une dose seuil susceptible d'engendrer des manifestations toxiques. On parle « d'effet cumulatif ».

b) Soit que les effets engendrés par les expositions répétées s'additionnent sans que le toxique ne s'accumule dans l'organisme, on parle « d'effet de sommation ».

- **EVALUATION DE LA TOXICITÉ**

**Test de toxicité aiguë**

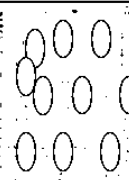


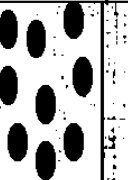


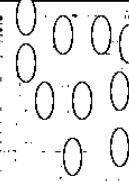

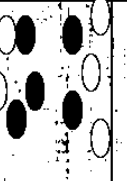
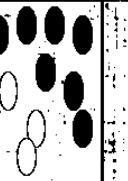


Définition de la DL50 : La DL50 (dose létale 50) est la dose qui donnée en une seule fois provoque dans un délais de 14 jours la mort de la moitié des animaux.

**Méthode**

On administre à 1 lot d'animaux, 1 dose UNIQUE de la substance à tester et on recherche expérimentalement la dose qui tue 50% de la population (appelée DL50, dose létale 50).

Plus la substance est toxique, moins il en faut pour provoquer la mort, plus la DL50 est faible.

Elle s'exprime en mg/kg de poids de l'animal.

	6 lots au moins de 10 individus (jeunes individus en excellente santé recevant une nourriture équilibrée)					
Espèce A						
Espèce B						
Dose en une fois	Lot témoin 0 mg	15 mg	18 mg	20 mg	23 mg	26 mg

Expérience : recherche de la DL50 d'un insecticide (le lindane) réalisée sur le rat

Pour être significative, la mortalité dans au moins 3 lots doit être comprise entre 1 et 99 %. Est-ce que c'est le cas ?

Oui pour l'espèce B : résultats significatifs et donc exploitables

Non pour l'espèce A : résultats non significatifs et donc inexploitable

Quelle dose a tué au bout de 14 jours la moitié des animaux ?

18 mg

La DL50 est exprimé par « kg d'animal ». Un rat pesant environ 200 g, calculer la DL50.

DL50 = 90 mg / kg de rat

### Le test de toxicité subaiguë ou à court terme

Principe: on administre à 1 lot d'animaux 1 dose JOURNALIERE de la substance à tester pendant UNE DUREE QUI CORRESPOND A 10% DE SA VIE (soit 90 Jours chez un rat).

- pendant cette durée : on étudie la croissance, la reproduction et le comportement des animaux.

- au terme du traitement : on tue les animaux et on examine les tissus pour voir les lésions éventuelles.

Intérêt : on obtient des informations sur les risques d'une exposition REPETEE (mais sur une durée courte) à telle substance toxique et sur les EFFETS CUMULATIFS possibles.

### Le test de toxicité à long terme ou chronique

Principe : on administre aux animaux des doses de substance connues pendant TOUTE LA VIE voire sur leur descendance.

On étudie pendant toute l'expérience la croissance, la reproduction, le comportement et la descendance.

Intérêt : mettre en évidence si la substance est *TERATOGENE* (entraîne des malformations foetales), *MUTAGENE* (mutation des gènes) ou *CANCERIGENE* (tumeurs).

## • LES TYPES D'ACTION :

### 1/ L'action locale :

La substance exerce son action toxique à l'endroit de contact (yeux, peau, tractus digestif, voies respiratoires).

### 2/ L'action générale ou systémique :

L'action du toxique se manifeste à des sites éloignés de l'endroit de contact initial.

Certains facteurs favorisent l'action élective sur un organe particulier :

- Degré de perfusion de l'organe.

- Situation sur la voie de transport du toxique.

- Chimie de l'organe.

-Composition Caractéristiques biochimiques (besoins métaboliques élevés, nombreuses mitoses, organe capable d'accumuler un toxique...).

## • Classification des effets toxiques

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

- la durée : aiguë, chronique ;
- le type d'action : locale, systémique ;
- le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur ;
- la voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive ;
- le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique) ;
- la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène ;
- l'utilisation : pesticides, savons, solvants, médicaments
- la famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

## • Propriétés physico-chimiques des toxiques

C'est en 1854 que le toxicologue russe Pelikan a commencé l'étude de la relation entre la structure chimique d'une substance et son activité biologique — la relation structure-activité (RSA).

**La structure chimique détermine directement les propriétés physico-chimiques, dont certaines sont responsables de l'activité biologique.**

Pour chaque toxique, il convient donc de sélectionner un ensemble de descripteurs correspondant à un mécanisme d'activité particulier.

Néanmoins, du point de vue toxicocinétique, deux paramètres revêtent une importance générale pour tous les toxiques :

Le coefficient de partage de Nernst (P) établit la solubilité des molécules toxiques dans le système à deux phases octanol (huile)-eau, relié à leur lipo- ou hydrosolubilité. Ce paramètre a une influence considérable sur la distribution et l'accumulation des molécules toxiques dans l'organisme ;

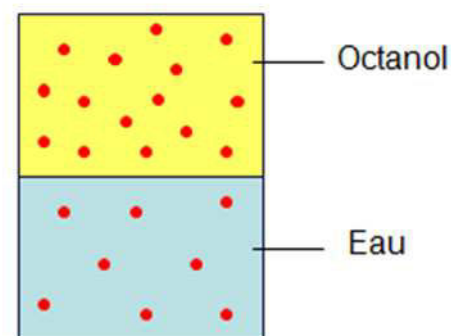
La constante de dissociation ( $pK_a$ ) définit le degré d'ionisation (dissociation électrolytique) des molécules d'un toxique en cations et anions chargés pour un pH donné. Cette constante représente le pH correspondant à 50% d'ionisation. Les molécules peuvent être lipophiles ou hydrophiles, mais les ions sont exclusivement solubles dans l'eau des fluides et des tissus de l'organisme.

l'octanol est un solvant qui possède une polarité très similaire à celle des membranes lipidiques, il est utilisé pour évaluer le caractère lipophile d'une molécule.

Si le  $\text{Log } K_{ow}$  est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement.

Une valeur de  $\text{Log } K_{ow} = 0$  signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et  $C_{oct} = C_{eau}$ .

Ce  $K_{ow}$  rend compte de la tendance d'un polluant à se solubiliser et s'accumuler dans les membranes des organismes vivants.

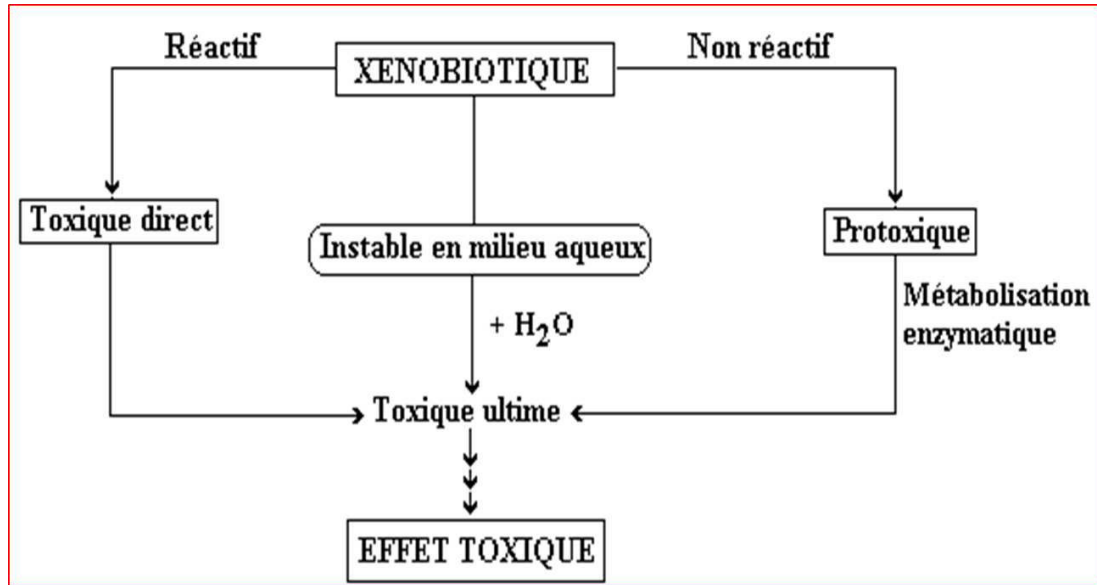


$$K_{ow} = C_{octanol} / C_{eau}$$

Domaine SNV : Biologie, Agronomie, Science Alimentaire, Ecologie

[web.facebook.com/DomaineSNV/](https://web.facebook.com/DomaineSNV/)

- **Toxicité selon la réactivité**



Principaux types de toxiques selon leur réactivité

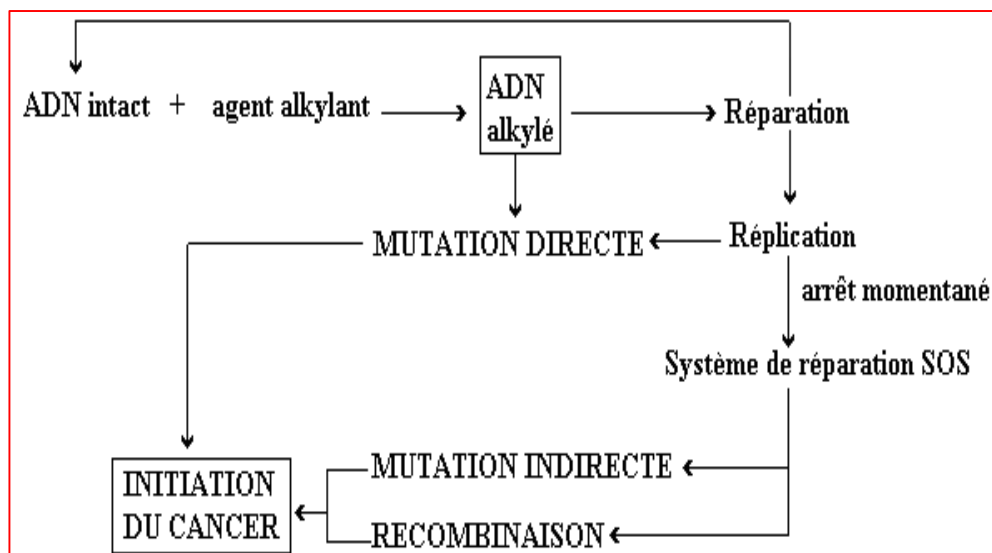
- **Toxiques directs**

Produits doués d'une grande réactivité chimique agissent directement sur l'organisme (organes cibles) : sans aucune transformation

- sulfate de méthyle - diazométhane - Formaldéhyde...

Produits alkylants  $\Rightarrow$  introduire sur une molécule donnée un groupement de type alkyle

Au niveau cellulaire, les agents alkylants attaquent les protéines et les acides nucléiques, ce qui transforme ces constituants cellulaires en dérivés substitués qui sont modifiés et ne peuvent plus assurer normalement leurs fonctions



### Initiation d'un processus tumoral à partir d'une alkylation de l'ADN

La recombinaison génétique est « le phénomène conduisant à l'apparition, dans une cellule, de gènes dans une association différente de celle observée chez les cellules parentales »

- **Toxiques indirects**

Métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme.

Souvent, apparition d'intermédiaires au cours de la métabolisation bénéfique des toxiques dans le foie, centre anti-poisons

- **Interaction des toxiques avec les protéines**

⇒ - nécrose

- atteintes immunitaires ...

- **Interaction des toxiques avec les acides nucléiques (ADN)**

⇒ apparition d'une mutation suivie éventuellement d'un processus tumoral

## **Conclusion**

Un paradigme commun en sciences de la vie et que toutes les propriétés moléculaires ( biologiques, physiques, chimiques ,électrique) sont codés par la structure et résultent de cette structure

Les molécules exercent leur effet biologique en se liant à leurs récepteurs spécifiques ,liaison qui est gouvernée par leurs structure moléculaire.

La QSPR essaye de trouver la liaison entre la structure et l'activité en formulant un modèle mathématique.



## **Chapitre 4 : Le devenir des xénobiotiques** **(Métabolisation)**

### **Les interactions toxicologiques**

Facteurs influençant la réponse des organismes à l'intoxication

La pénétration d'un toxique depuis l'environnement jusqu'aux sites où il va exercer son effet toxique dans l'organisme peut être divisé en trois phases :

Phase d'exposition : mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption.

- **La phase toxico cinétique** : commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intérieur.

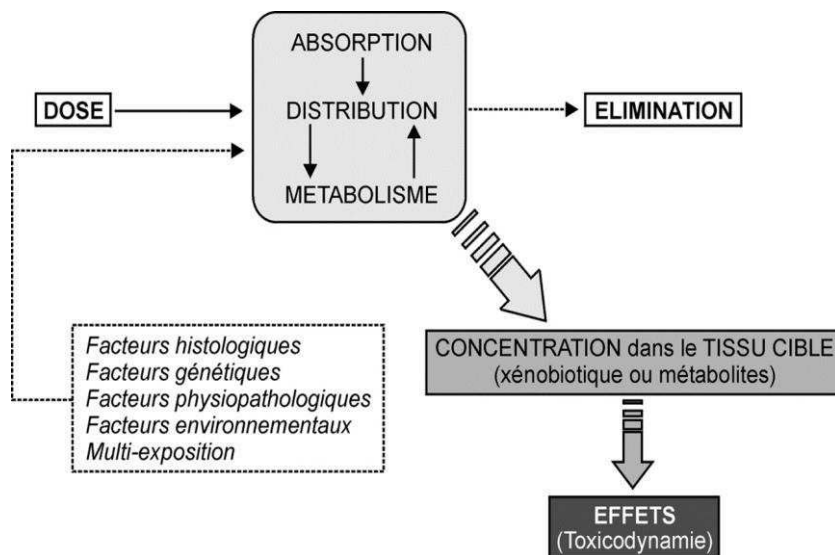
- La nature et l'intensité des effets d'un xénobiotique sur un organisme sont en relation avec la concentration du produit actif au niveau des organes cibles. Celle-ci dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME).

La fraction de substance qui passe de la phase d'exposition à la phase toxico cinétique détermine sa disponibilité chimique

- **La phase toxico dynamique** (interaction avec le tissu cible)

La fraction de substance qui passe de la phase toxico cinétique à la phase toxico dynamique détermine la disponibilité biologique

C'est à l'issue de la phase toxico dynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.



### **Phase toxico cinétique (A.D.M.E)**

**Absorption** : différentes voies de pénétration sont possibles.

#### **Voie cutanée :**

La première barrière rencontrée par le toxique est l'épiderme. L'absorption cutanée est en fonction des propriétés physico-chimiques des produits, de petites quantités de substances polaires peuvent la traverser ; les substances non polaires y diffusent grâce à leur liposolubilité.

Dans certains cas, la résorption de toxiques le tétrachlorure de carbone, des insecticides est suffisantes pour entraîner des effets systémiques.

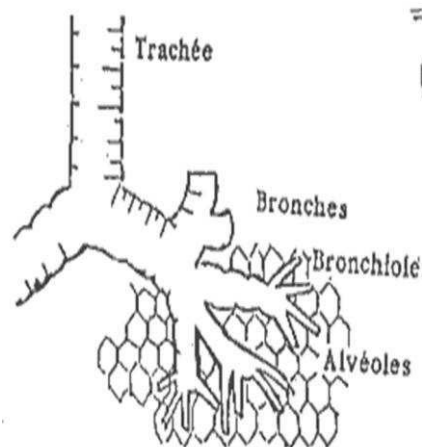
#### **Voie oculaire :**

Elle concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif dû à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire.

**Voie pulmonaire** : La voie pulmonaire par inhalation de substances gazeuses ou de particules volatiles.

Les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils sont dotés d'un débit sanguin élevée et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses. Cette voie est impliquée pour l'entrée des toxiques .

L'absorption des particules dépend de leur taille. Les plus grosses se déposent sur la muqueuse nasale, elles sont éliminées avec les sécrétions nasales ou absorbées au niveau du tractus gastro intestinal. Les particules de taille moyenne peuvent se déposer dans la trachée ,les bronches ou les bronchioles, puis éliminées par la toux ou reingérées. Les petites particules peuvent diffuser à travers l'épithélium pulmonaire et passer dans le sang ,d'autant plus facilement qu'elles sont hydrosolubles et de masse molaire inférieurs à 10 000 .



## **Voie pulmonaire**

### **Voie digestive**

Les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau et les aliments .

Le toxique passe par le foie qui est alors le principal organe d'inactivation et de transformation mais aussi le principal organe cible.

Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, la substance toxique rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs. C'est le métabolisme de premier passage (First past metabolism).

### **Transport et la distribution (ou la répartition)**

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la **distribution**.

En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres.

La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose.

### **Biotransformation (ou le métabolisme)**

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer.

L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée **biotransformation**,

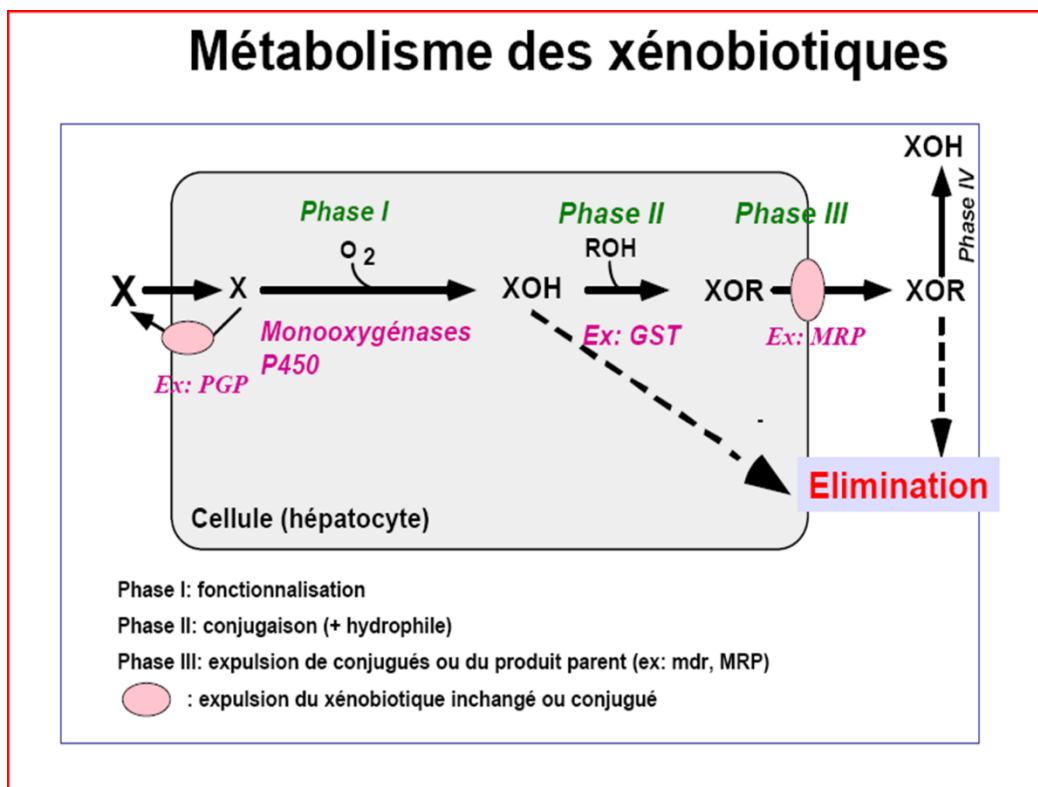
Les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, qui contient une multitude d'enzymes (substance protéique qui catalyse une réaction chimique dans l'organisme).

D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

Le foie est le principal site de la biotransformation.

Si une substance étrangère est absorbée en petites quantités, elle peut être complètement métabolisée par le foie avant d'atteindre la circulation générale et les autres organes (effet de premier passage).



Les cellules hépatiques contiennent diverses enzymes qui oxydent les xénobiotiques.

Cette oxydation active généralement le composé, qui devient plus réactif que la molécule mère.

Dans la plupart des cas, le métabolite oxydé est métabolisé plus complètement par d'autres enzymes lors d'une seconde phase.

Ces enzymes conjuguent le métabolite avec une substance endogène, de sorte que la molécule augmente de volume et se polarise, ce qui facilite son élimination.

### Relation entre la biotransformation et la toxicité

La biotransformation protège l'organisme vis-à-vis d'une toxicité en empêchant les substances nocives de s'accumuler dans l'organisme.

Cependant, **des métabolites réactifs intermédiaires** peuvent se former lors de la biotransformation, métabolites qui sont potentiellement dangereux. Ce phénomène est appelé **activation métabolique**. La biotransformation peut donc induire également une toxicité.

S'ils ne sont pas conjugués, les métabolites oxydés intermédiaires peuvent se lier aux structures cellulaires et les endommager.

Par exemple, la liaison d'un métabolite de xénobiotique à l'ADN peut être à l'origine d'une mutation

Si le système de biotransformation est dépassé, il peut se produire une destruction massive de protéines essentielles ou des membranes lipidiques qui peut aboutir à la mort cellulaire.

L'*activation métabolique* signifie qu'un composé moins réactif est converti en une molécule plus réactive. Cette conversion se produit lors des réactions de phase I.

La *réaction de phase I*, qui constitue la première étape du métabolisme d'un xénobiotique, indique généralement que le composé est oxydé. L'oxydation crée habituellement un composé plus hydrosoluble et facilite les réactions ultérieures.

Les *enzymes du cytochrome P450* constituent un groupe d'enzymes oxydant préférentiellement les xénobiotiques lors des réactions de phase I.

La *réaction de phase II*, qui représente la seconde étape dans le métabolisme des xénobiotiques, signifie que le composé oxydé est conjugué (couplé) à une molécule endogène. Cette réaction se caractérise par une augmentation de l'hydrosolubilité. De nombreux métabolites conjugués sont fortement excrétés par la voie rénale.

-Les *transférases* constituent un groupe d'enzymes catalysant les réactions de phase II. Elles conjuguent les xénobiotiques avec des composés endogènes tels que le glutathion, les acides aminés, l'acide glucuronique ou le sulfate.

L'*inhibition* de la biotransformation peut survenir lorsque deux xénobiotiques sont métabolisés par la même enzyme. Les deux substrats entrent en compétition et, généralement, l'un des substrats l'emporte. Dans ce cas, le second substrat n'est pas métabolisé, ou l'est plus lentement. L'inhibition peut donc faire augmenter la toxicité ou la faire diminuer

-La *variabilité génétique* entre les individus a été constatée pour de nombreux gènes codant pour des enzymes de phase I et de phase II. Cette variabilité peut expliquer que certains individus soient plus sensibles que d'autres aux effets toxiques des xénobiotiques.

## **Excrétion**

### **Xénobiotiques excrétés**

#### **sous leur forme initiale**

#### **Sous la forme de *métabolites***

#### **Sous formes de *dérivés conjugués***

### **Voies d'excrétion**

#### **Urine**

#### **Fèces**

#### **Bile**

#### **Air expiré**

#### **Cheveux, ongles**

#### **Sueur**

#### **Lait maternel**

## Chapitre 5 : Stress oxydant

### Introduction

Toutes les cellules aérobies produisent en permanence des espèces réactives de l'oxygène qui sont neutralisés immédiatement par les antioxydants.

### STRESS OXYDATIF

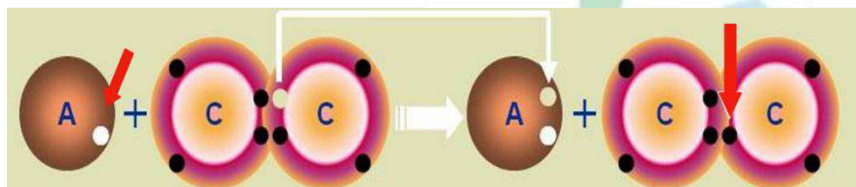
Conséquence d'un excès de radicaux libres agressifs par rapport aux anti-oxydants protecteurs. C'est un facteur d'inflammation et de mutagenèse favorisant le vieillissement et à l'origine de nombreuses pathologies.

### RADICAUX LIBRES

Dérivés instables et toxiques de l'oxygène qui réagissent et dégradent l'ADN, les lipides, les protéines.

Augmentés par certaines situations : stress, tabac, alcoolisme, surpoids, exercice physique mal géré, etc...

Composant contenant un électron libre, extrêmement réactif, instable



**RADICAUX libre**  
(oxydant-instable)

**cible**  
(e.g. lipid)

**COMPOSANT REDUIT**  
(stable)

**Cible**  
**Oxydée**

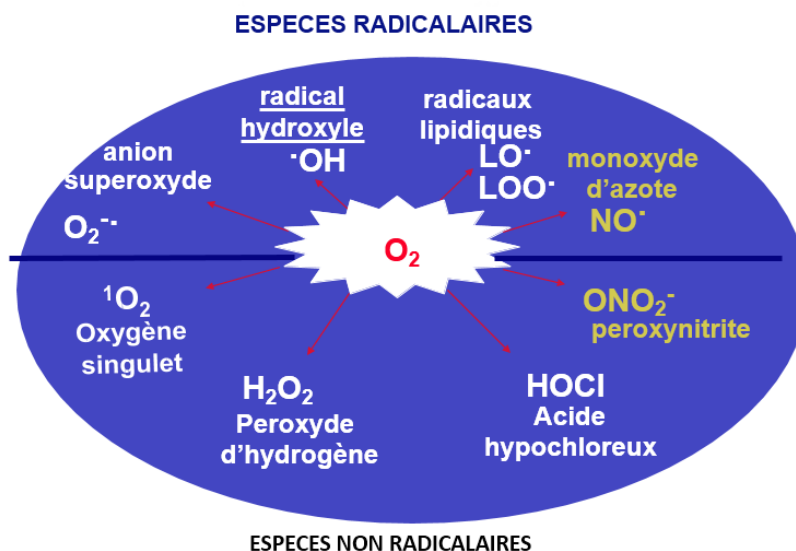
L'oxydation = Transfert d'électron c'est la raison chimique du stress oxydatif

### ANTI-OXYDANTS

Réseau de molécules variées (enzymes, protéines, oligo éléments) qui réagissent entre elles, sont produites par l'organisme, mais aussi apportées par notre alimentation.

**Les acteurs du stress oxydants:**

**Les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote**





## Formation des radicaux libres: principales sources

### Physique

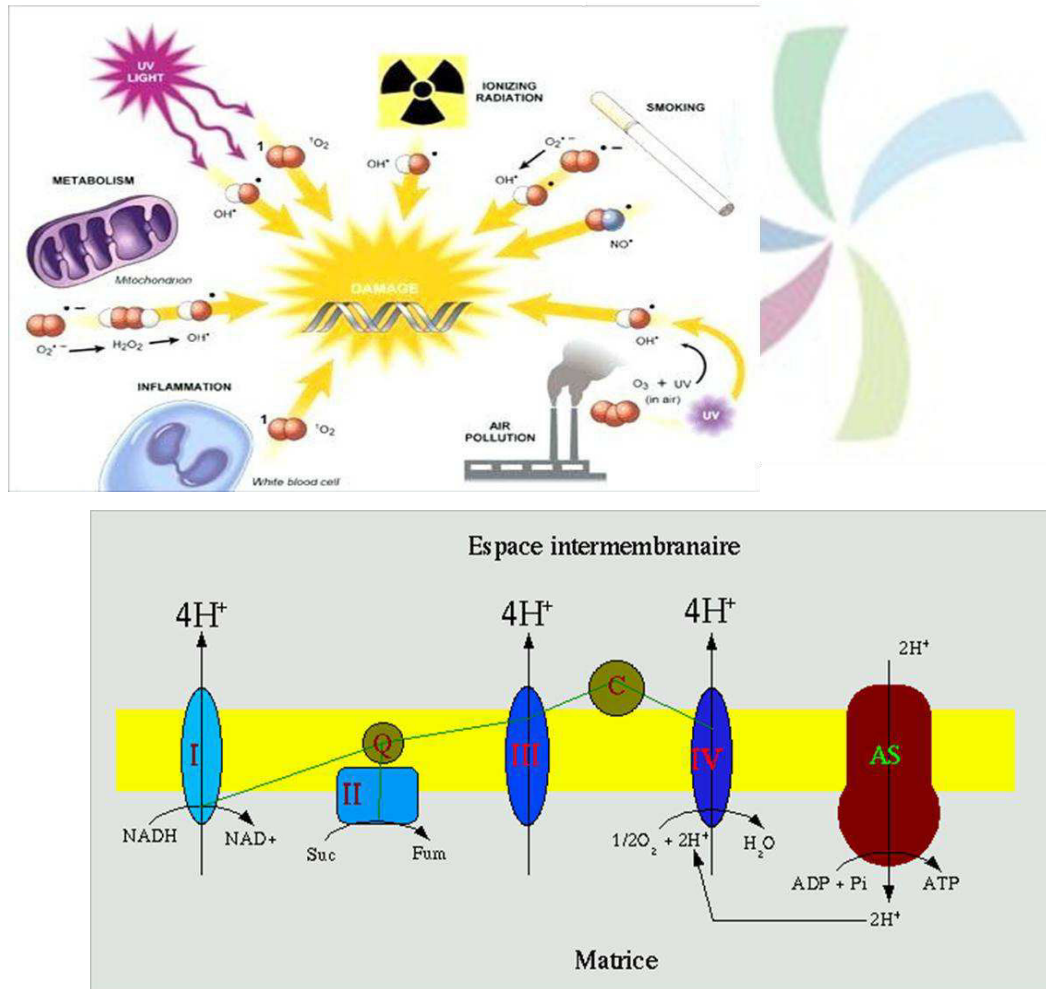
UV, radiations ionisantes

### Chimique

Polluants, drogues, médicaments, pesticides, Métabolisme des xénobiotiques

### Biologique

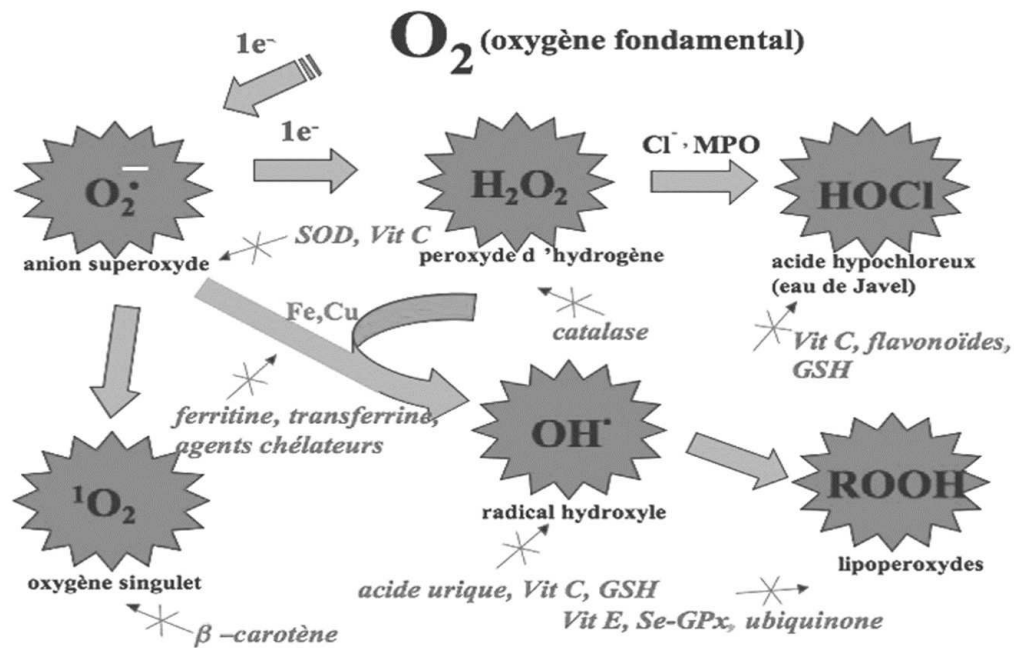
virus, bactéries, réactions immunologiques, fuite des électrons (métabolisme humain normal)



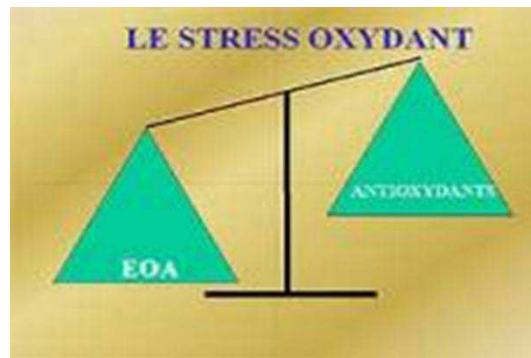
Réaction assurée par:

Complexes protéiques (cytochrome c oxydase)

Oxydation de NADH, FADH (équivalents réduits)



: Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production



Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro – oxydants

### « Utilité » des radicaux libres

Les R.L de l'oxygène ou de l'azote pas uniquement toxiques :

- produits par divers mécanismes physiologiques
- Régulation des fonctions cellulaires
- Immunité,
- Phagocytose,
- Activation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire
- Fonctionnement de certaines enzymes et neurones
- Transduction de signaux cellulaires (messagers cellulaires induisant une réponse au stress : T°, UV).
- Apoptose,
- Prolifération cellulaire,
- Fécondation de l'ovule.

## **Conséquences du Stress Oxydant**

Implications dans de nombreuses pathologies

EOA réagissent avec toute une série de substrats biologiques, Les protéines, Les lipides, L'ADN, Les sucres

### **Maladies liées au stress oxydant**

Principalement liées à l'âge et au vieillissement:

- Diminution antioxydants
- Augmentation de la production de radicaux libres

Cause initiale : Cataracte, syndrome de détresse respiratoire aigu, oedème pulmonaire...

Aggravation du processus initial (Potentialisation): maladies cardiovasculaires, diabète, alzheimer, rhumatismes...

Exemple: le SIDA

- processus initial: infection virale
- virus induit un stress oxydant (réprime le gène de la SOD de Gpx)
- facilite la mort des lymphocytes T par apoptose

### Les protéines

- Dénaturation (introduction d'un groupement carbonyle C=O)
- Fragmentation
- Perte de la fonction catalytique ou structurale

### Les sucres

En présence de traces métalliques : Oxydation du glucose avec libération de  $\text{H}_2\text{O}_2$  et d' $\text{OH}^\circ$

### L'ADN

- Coupures et mort cellulaire.
- Mutations carcinogènes.

### Cassures et mutations

Si anomalie des « réparations »

Erreurs de transcription. Erreurs de synthèse (mutation ponctuelle)., Erreurs de réplication (conduit à l'apoptose).

### Peroxydation lipidique

Mécanisme en chaîne de dégradation des acides gras membranaires conduisant à la formation d'hydroperoxydes (ROOH) instables, responsables de la diminution de la fluidité membranaire.

- Altération du fonctionnement des membranes.
- Dépôts de lipides oxydés dans les vaisseaux ou les tissus âgés.
- Genèse de dérivés carcinogènes.

## Les antioxydants

### Neutralisation d'un oxydant (composé réducteur)

2 systèmes de défense:

- Enzymatique
- Non enzymatique



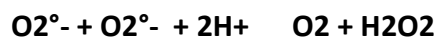
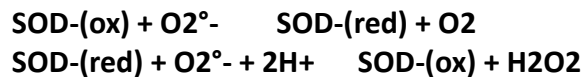
Empêcher la formation des R.L  
Elimination des R.L  
« Réparations tissulaires et cellulaires »

### Les systèmes de défense enzymatiques

- Superoxyde dismutase (SOD) • Catalase • Glutathion peroxydase (Gpx)

*Superoxyde dismutase (SOD) ;*

- Co-facteur métallique (Cu, Zn, Mn)
- Localisée dans le cytosol et mitochondries (Cu et Zn- SOD et Mn-SOD)
- Catalyse la dismutation de l'anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ )



La superoxyde dismutase lie deux de ces ions à deux ions hydrogène pour produire de l'oxygène moléculaire et de l'eau oxygénée, *neutres et moins toxiques*.

*Catalase ;*

- Localisée dans les peroxysomes (myocarde). • Elimination du peroxyde d'hydrogène.

*Glutathion peroxydase (Gpx) :*

- Co-facteur (sélénium) • Localisée dans le cytosol et la matrice mitochondriale • Dégradation des peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène

### Les systèmes de défense non enzymatiques

- Vitamines (C, E) • Oligo-éléments (Se, Cu, Zn) • Acide urique (métabolisme des purines)
- Composés à groupement thiol (-SH)

### Importance de l'alimentation

- Fourniture de molécules antioxydantes (non synthétisées). • Fraction non énergétique.
- Minéraux • Oligo-éléments • Vitamines (C, E, A): effets synergiques • Polyphénols

### Les vitamines

- Captent l'électron libre du R.L qui devient une molécule ou un ion stable.
- La vitamine devient un radical détruit ou régénéré. -tocophérol (vitamine E)
- Antioxydant très puissant. • inhibition peroxydation lipidique (stoppe la propagation radicalaire : cède un  $e^-$ )

### **Acide ascorbique (vitamine C)**

- antioxydant très puissant (capte  $O_2^{\circ-}$  et  $OH^{\circ}$ ), ● inhibition peroxydation lipidique, ● Régénération vitamine E.

### **Les oligo-éléments**

- Sélénium (Se): co-facteur de la Gpx ● Cuivre (Cu): co-facteur de la SOD / métal de transition (= S.O)
- Zinc (Zn): co-facteur de la SOD

Induction de protéines antioxydantes;

Protection des groupements thiols (-SH) des protéines

Inhibition partielle de la formation des EOA (induites par Fe et Cu)

### **Acide urique et groupements thiols**

- Acide urique (métabolisme des purines): réagit avec le radical hydroxyle ( $OH^{\circ}$ ). ● Groupements thiol (-SH): réagissent avec les EOA.

### **Conclusion**

Le stress oxydant induit par les ERO et ERN qui se forment dans nos cellules a été longtemps considéré comme à l'origine de dommages associés à des pathologies;

Néanmoins les ERO et ERN lorsqu'ils sont produits en quantité modérée et contrôlée, interviennent dans la signalisation cellulaire qui régule la vie cellulaire (croissance, prolifération, différenciation) et permettent aux cellules de s'adapter en augmentant notamment leur défense antioxydante pour faire face à un stress oxydant sévère ultérieur;

Le stress oxydant est une perturbation de la signalisation redox et une perte du contrôle de l'homéostasie redox.



## Chapitre 6 : Xénobiotique, génotoxicité, inflammation et cytotoxicité

### Introduction

La génotoxicité d'un produit chimique est une caractéristique chimique intrinsèque dérivée du potentiel électrophile du produit, c'est-à-dire de son aptitude à se lier, dans les macromolécules cellulaires, à des sites nucléophiles tels que l'acide désoxyribonu-cléique (ADN), porteur de l'information génétique.

La génotoxicité est donc une toxicité qui s'exerce sur le matériel génétique des cellules.

### Définition

La génotoxicité se définit comme la capacité de certains agents dits « génotoxiques » à induire des dommages à l'ADN pouvant conduire à des mutations géniques ou chromosomiques.

Ces dommages, une fois fixés dans le génome, peuvent avoir des conséquences délétères sur la santé des organismes exposés et/ou de leur descendance :

Mortalité embryonnaire, malformations congénitales, infertilité, cancers, etc.

On considère deux classes d'agents **génotoxiques**:

- **les génotoxiques directs** qui sont capables de modifier directement la structure de l'ADN.
- **des pro-génotoxiques** qui nécessitent une activation métabolique préalable avant de pouvoir exercer leurs effets génotoxiques.

On parle dans ce cas de processus de **bioactivation**.

En raison de la grande variété de structures et de modes d'action des substances génotoxiques, il existe un grand nombre de dommages à l'ADN possibles.

Ces altérations structurales de l'ADN appelées lésions primaires concernent principalement des modifications des bases constitutives de l'ADN ou des cassures affectant un seul ou les deux brins de l'ADN.

### **Dommages à l'ADN**

Il y a tout d'abord **les adduits** encombrants qui correspondent à l'entité chimique résultant de l'établissement d'une liaison covalente entre une molécule chimique électrophile et un site nucléophile d'une base de l'ADN.

Parmi les sites nucléophiles, les azotes aromatiques, les groupements hydroxyles et carbonyles des bases constitutives de l'ADN sont les cibles privilégiées des génotoxiques.

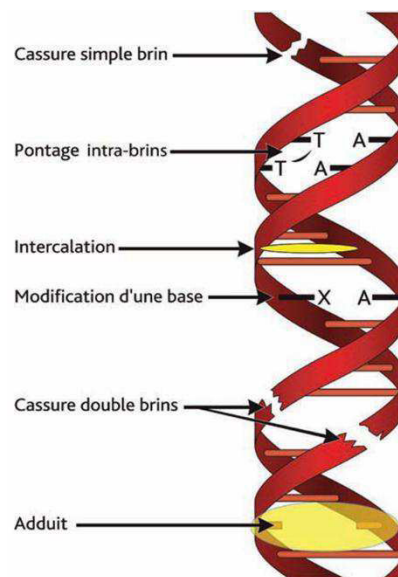


Figure 1 : les différents types de lésions primaires de l'ADN

### **Produits de bio-activation toxiques : les électrophiles**

Les électrophiles : molécules de charge positive partielle (non ioniques) ou totale (cations) contenant un atome déficient en e-

### **Formation :**

Soit au cours de la phase I de fonctionnalisation. Le plus souvent oxydation par CYP450.

Parfois au cours de la phase II de conjugaison.

## Effets moléculaires des électrophiles

Les électrophiles forment des liaisons covalentes avec les atomes nucléophiles (attirés par les espèces chargées positivement) des macromolécules

Protéines : atomes S ou N (groupements –SH ou –NH<sub>2</sub>)

Acides nucléiques (ADN et ARN) : atomes N ou O (bases puriques et pyrimidiques)

**Electrophile = molécule déficitaire en électrons qui réagit en partageant un ou plusieurs électrons avec une molécule riche en électrons : un nucléophile**

### Dommages à l'ADN

Certains agents mutagènes tels que les HAP et les amines aromatiques sont capables de réaliser ce type de liaison entraînant la formation d'un complexe appelé adduit (pour produit d'addition).

Cette lésion entraîne une modification de la structure spatiale de l'ADN au voisinage de l'adduit qui va perturber sa reconnaissance par l'ADN polymérase (enzyme) au cours du processus de réplication.

La formation et la persistance de telles lésions de l'ADN sont des étapes clé vers la mutagenèse et le développement tumoral.

Il y a ensuite **les micro-adduits** formés par l'alkylation d'une base azotée de l'ADN.

Ces modifications bien que minimales perturbent la reconnaissance de la base par l'ADN polymérase lors de la duplication de l'ADN.

Les nitrosourées, les alkylsulfonates et les cyclophosphamides qui sont largement utilisés comme agents chimiothérapeutiques pour le traitement du cancer sont pour la plupart **des agents alkylants**.

Un **agent alkylant** est un composé capable d'ajouter des

groupements alkyle à divers groupes électronégatifs dans des conditions présentes au sein des cellules.

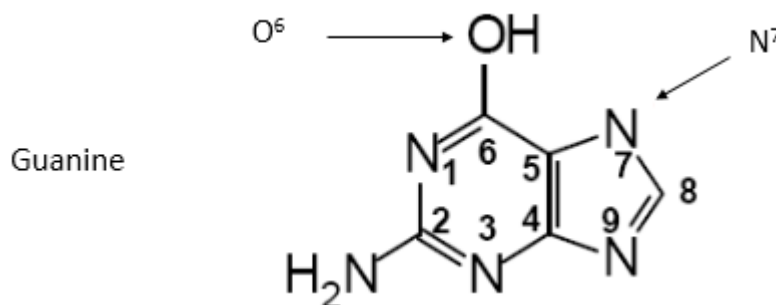
Certains d'entre eux (agents alkylants antinéoplasiques (anticancer) ) sont utilisés pour arrêter la croissance des

tumeurs, ce qui empêche ces brins d'ADN de se démêler et de se séparer ; ceci prévient la réplication de l'ADN, et dès lors ces cellules cessent de se diviser.

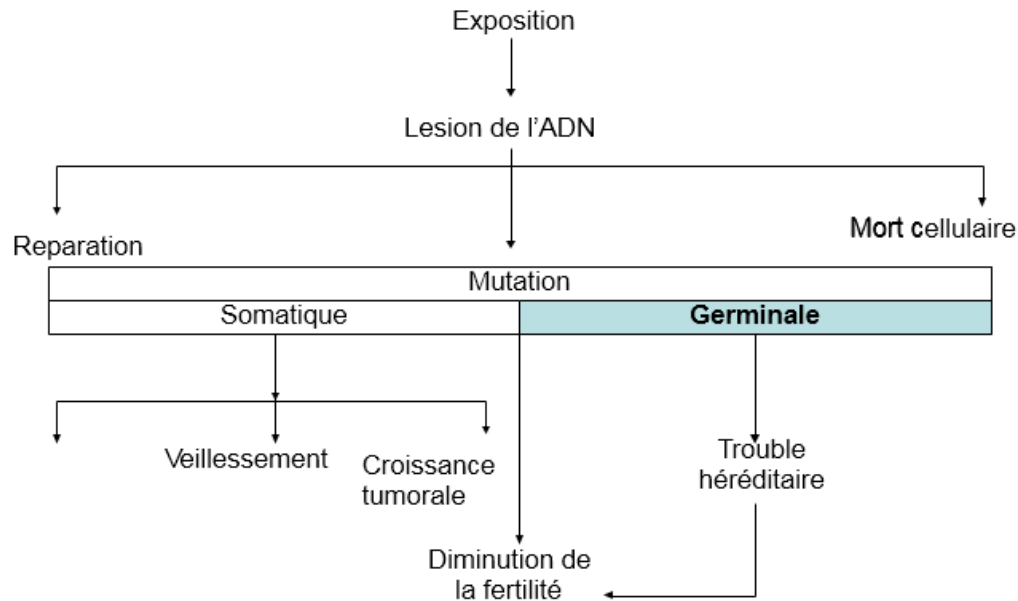
Les électrophiles : forment des liaisons covalentes avec atomes nucléophiles de l'ADN (O, N)

Formation d'adduits avec N<sup>7</sup>-guanine

Alkylations (méthyl, éthyl...) avec O<sup>6</sup> et N<sup>7</sup>-guanine



## Processus sur la santé humaine



## Mutagenèse

L'action se traduit par des *mutations* génétiques et/ou des modifications chromosomiques.

Les modifications chromosomiques correspondent à des anomalies de nombre (augmentation ou diminution) ou de structure (délétions, duplications, translocations) des *chromosomes*.

Il y a une corrélation importante entre effets *mutagènes* et *cancérogènes* pour une même molécule

## Exemple

L'action mutagène du méthylmercure est due à une fixation sur l'ADN, au fait du caractère électrophile du groupement  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$  qui se comporte comme un agent alkylant vis-à-vis des groupements azotés des bases nucléiques notamment de la thymine.

Cette fixation aboutit à dénaturation de l'ADN qui explique des ruptures chromosomiques et les effets génétiques du méthylmercure.

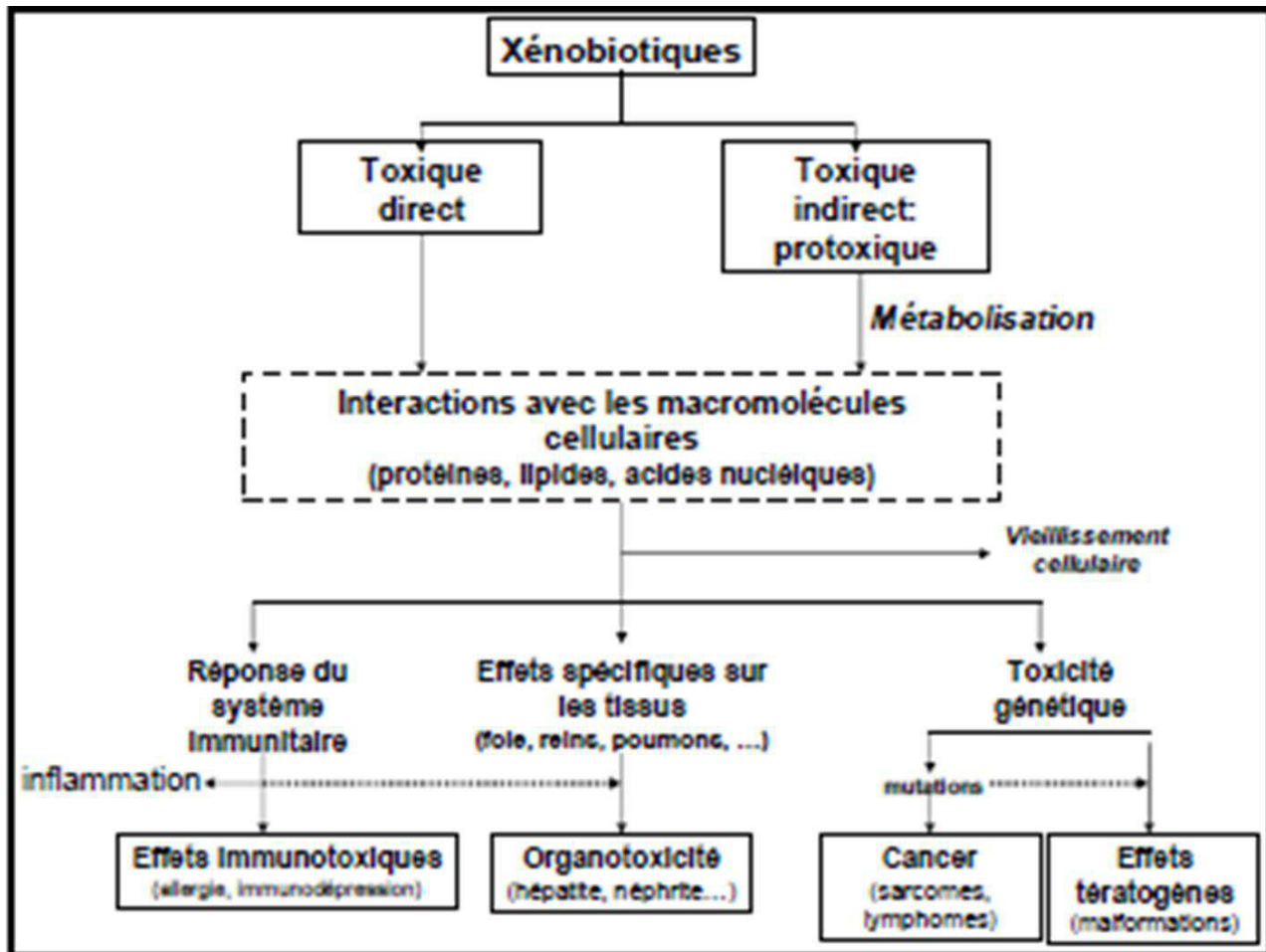
## CANCEROGENESE

Processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes, envahissant progressivement les tissus et capables de migrer en provoquant l'apparition de foyers secondaires (métastases).

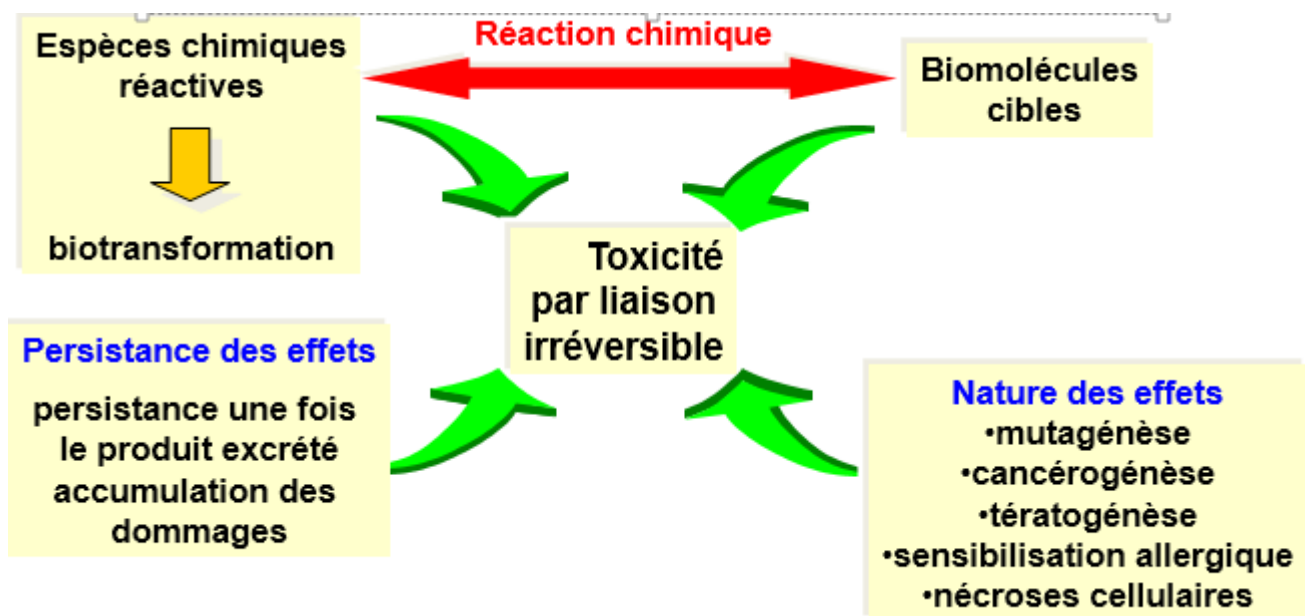
## TERATOGENESE

Ce sont des substances qui agissent principalement sur l'embryon à des stades bien précis de son développement et qui induisent une ou des anomalies, se manifestant par des malformations.

Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogenèse) après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes.



#### Toxicité basée sur une liaison irréversible



#### -pour les liaisons irréversibles (covalente) :

1. Les toxiques sont, en principe, toujours activés avant d'exercer leur action.
2. Ce sont les sites nucléophiles des biomolécules qui sont visés (-NH<sub>2</sub>, -SH...)
3. Les liaisons sont de types covalents, extrêmement stables.
4. Effets tératogène, cancérogène, mutagène, sensibilisation allergique, nécrose.
5. Liaison irréversible signifie que le dommage induit persistera même après disparition du toxique.

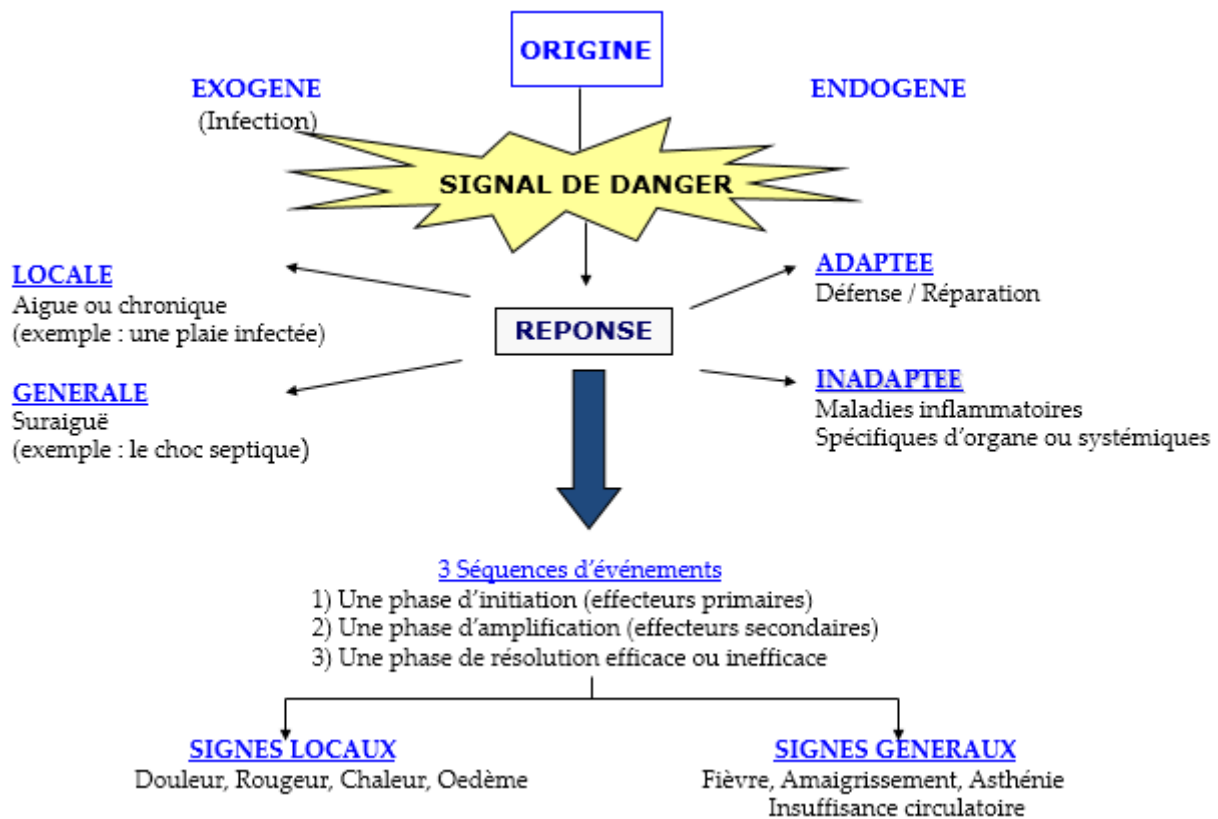
## L'inflammation

l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères.

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées :

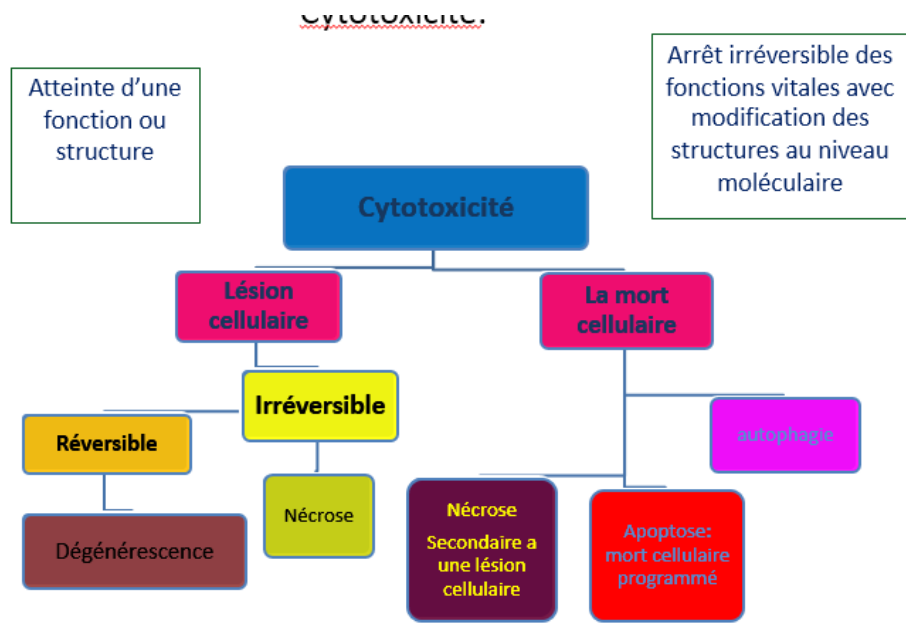
agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique...

L'inflammation commence par une réaction de « reconnaissance » faisant intervenir certaines cellules de l'organisme (macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément...)



## Cytotoxicité

Dysfonctionnement cellulaire → mort cellulaire



## **Atteintes cellulaires : synthèse mitochondriale d'ATP**

Rôle central de l'ATP dans l'homéostasie cellulaire

Source d'énergie : contraction musculaire, pompes membranaires...

Substrat de réactions chimiques : phosphorylations...

Production d'ATP : phosphorylation oxydative de l'ADP dans les mitochondries

4 groupes de substances toxiques inhibitrices de la production d'ATP selon le site d'inhibition

Groupe 1 : **inhibiteurs de l'apport de  $H^+$**  sous forme de co-facteurs réduits ( $NADH_2$ ,  $FADH_2$ ) (Ex : Arsenic)

Groupe 2 : **inhibiteurs de la chaîne de transport d' $e^-$**  vers l' $O_2$  (Ex : cyanure)

Groupe 3 : **inhibiteurs de l'apport d' $O_2$**  (Ex : CO)

Groupe 4 : **inhibiteurs de la phosphorylation de l'ADP** par l'ATP synthétase (Ex : DDT)

### **Exemple**

#### **Elévation de la concentration cytosolique en $Ca^{2+}$**

l'origine du développement de la toxicité cellulaire. Certaines toxines provoquent une augmentation de la concentration cytosolique du calcium. Cette augmentation des concentrations intracellulaires de calcium ionisé entraîne une augmentation non spécifique de la perméabilité membranaire et entraîne l'activation de nombreuses enzymes de dégradation, comme des endonucléases capables de dégrader l'ADN, des protéases capables de dégrader les protéines intracellulaires et certaines phospholipases capables de dégrader les lipides des membranes cellulaires.

#### **Lipoperoxydation:**

Action des radicaux libres sur la membrane:

Le RL est responsable d'un processus d'oxydation.

Le  $R^\circ$  est le radical libre initiateur de la réaction ; l'attaque initiale s'effectue sur le groupement méthylène séparant deux doubles liaisons dans l'acide gras.

In-vivo, les conséquences peuvent être graves. Des structures membranaires au sein de la cellule (riches en phospholipides contenant des acides gras insaturés) seront altérées entraînant la mort des cellules.

### **Conclusion**

L'étude, du mécanisme d'action des toxiques présente un aspect essentiel de la toxicologie. En effet, elle permet de prévoir les manifestations pathologiques résultant d'une exposition, de développer des antidotes, de formuler des tests biologiques de détection, et d'étendre nos connaissances sur certains désordres métaboliques de divers processus biochimiques.