** République Algérienne Populaire et Démocratique**

**Ministère de l’Enseignement Supérieure et**

**de la Recherche scientifique**

**Université Badji Mokhtar- Annaba**

**Faculté des Sciences**

**Département de Biologie**

**Master I : Toxicologie Fondamentale et Appliquée**

**« Mécanismes d’action des toxiques »**

**Elaboré par :**

**Dr. SBARTAI IBTISSEM**

**1. Généralités**

Les connaissances sur le mécanisme d'action des produits chimiques industriels demeurent encore aujourd'hui très fragmentaires. On ne peut que souhaiter une intensification des recherches dans ce domaine car c'est en se fondant sur ces données que l'on pourra mettre au point de nouveaux traitements, des tests biologiques de détection précoce et définir des conditions de travail ne présentant aucun risque toxicologique.

Il convient de distinguer les toxiques:

- qui agressent de **façon directe** et **spécifique** l'organisme,

- qui **agissent sur l'organisme selon un mécanisme aspécifique** et suscitent chez lui les réactions qu'il présente face à n'importe quel type d'agression. La substance toxique peut induire, dans un premier temps, des troubles spécifiques avant d'entraîner des réactions aspécifiques. D'autres poisons provoquent des réactions différentes selon le type d'intoxication (spécifique lors d'une intoxication chronique, aspécifique dans le cas contraire).

Agression spécifique : Elle est à l'origine de lésions viscérales et de troubles fonctionnels.

\***Lésions viscérales** : dépendent des propriétés du poison, de l'importance de la dose absorbée par l'organisme ainsi que du mode de pénétration et d'élimination du toxique. Exemple : néphrite épithéliale, signe d’intoxication mercurielle aiguë et de l'hémolyse massive qui caractérise l'intoxication par l’hydrogène arsénié.

\***Troubles fonctionnels** : dépendent du mode d'action du toxique. Celui-ci peut être à l'origine d'une action au niveau :

* **physiologique**: C'est le cas des insecticides **organo- phosphorés** inhibiteurs des cholinestérases (comme le Parathion) **;**
* **physico-chimiques**: comme les **substances méthémoglobinisantes** ainsi que **l'oxyde de carbone**. L'intoxication se traduit par l'impossibilité pour l'hémoglobine du sang de continuer à assurer sa fonction normale de vecteur d'oxygène. Les signes fonctionnels d'intoxication apparaissent lorsque 30 à 40 % de l'hémoglobine ont été oxydés. Un autre exemple est fourni par l'acide cyanhydrique qui asphyxie toutes les cellules en bloquant l'action oxydante du fer cellulaire.

**Agression non spécifique**

On ne constate pas de spécificité - clinique ou fonctionnelle - dans les réponses de l'organisme. De plus les lésions présentées sont identiques à celles que l'on observerait en cas de choc traumatique ou infectieux aigu: œdème interstitiel, ruptures capillaires, gonflement de l'endothélium vasculaire, lésions cellulaires d'origine métabolique.

En toxicologie, et après pénétration du toxique ce dernier passe par deux phases : la **toxico-cinétique** qui correspond au devenir du toxique absorbé et la **Toxico-dynamique** qui correspond à l’effet que peut avoir le xénobiotique sur l’organisme.



**Figure 1 : Ensemble des réactions que subissent un xénobiotique**

**Toxico-dynamique**

Les molécules toxiques (celles ayant traversé la barrière intestinale ou celles pouvant apparaitre au cours de la bio-activation) ainsi que les entités électrophiles ou radicalaires formées au cours des réactions de détoxification et ayant échappé à l’action des systèmes protecteurs ou aux mécanismes d’excrétion forment l’ensemble des **entités toxico-disponibles** qui vont agir sur les récepteurs endogènes.

**Exemples** : les époxydes génèrent des carbocations formant ainsi des liaisons irréversibles avec des sites nucléophiles des acides nucléiques.

La toxicité de ces entités est fonction de leur concentration au niveau de leurs récepteurs endogènes. Cette concentration locale définit la **toxico-disponibilité.**

**« La toxico-dynamique commence au moment où des interactions s’établissent entre ces entités et les récepteurs endogènes. »**

**Cible des entités toxico-disponibles :** ce sont les constituants cellulaires :

* Au **niveau subcellulaire** : toutes les structures cellulaires peuvent être impliquées mais ce sont principalement :
* Les membranes (plasmiques, nucléaires)
* Le noyau (désorganisation des structures cellulaires)
* Le réticulum endoplasmique
* Les mitochondries
* Au **niveau moléculaire** : les récepteurs moléculaires sont des biomolécules endogènes porteuses de sites nucléophiles ou susceptibles de générer des radicaux libres qui forment respectivement des liaisons covalentes avec des entités électrophiles ou radicalaire.

**1/ Caractéristiques des toxiques**

* **Toxique** = Produit ou substance nocif pour l’organisme. Agents, qui à cause de leurs teneurs excessives, « occasionnent des effets néfastes dans des organismes biologiques » (Klaassen et al., 1986).
* **Xénobiotique**=substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l’organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle.

**Exemple** : acides et bases fortes, métaux lourds (Pb), Pesticides, Médicaments (ATB), Peroxyde d’hydrogène( H2O2 ), dioxine…

* **Toxique**= peut être le Métabolite du xénobiotique

**Exemple** : Paracétamol------N-acétyl-P-benzoquinoneimine

* **Toxique**= peut être aussi les **espèces réactives de l’oxygène** (ERO = ROS), formés au sein de l’organisme, mais pas directement issus du xénobiotique.
1. **Toxiques électrophiles**

**Electrophile**= composé **déficient** en **électrons.** Il est caractérisé par sa capacité à **former une liaison** avec un **autre composé** en **acceptant** un **doublet** électronique de celui-ci.

Exemple : cations (H+, Br+, Al+), molécules.



**Ex : formation d’époxyde : toxification de l’Aflatoxine B1**

1. **Toxiques sous forme de radicaux libres**

Un radical libre est une espèce chimique possédant **un électron célibataire** (non apparié) sur sa couche périphérique. Ils peuvent être formés à partir d’une espèce non radicalaire par la **perte ou le gain d’un électron** au cours d’une réaction d’oxydo-réduction.

 En général production par :

**1-** Cassure d’une liaison covalente à l’issu de laquelle chaque atome conserve un électron. A-B → A• + B•

**2-** Capture d’un électron: voie de réduction (Cyp450 /NADPH cyp450 réductase)

1. **Espèces réactives de l’oxygène (ERO)**

Radicaux « oxygénés » ou « espèces radicalaires » de l’Oxygène = composés oxydant dérivant de l’Oxygène, ayant pour origines :

* ***Réduction de l’oxygène moléculaire***

La majeure partie de l'O2 subit une **réduction** tétravalente (addition de 4 ℮-) conduisant à la production d'eau. Catalysée par la **cytochrome oxydase**, accepteur terminal d'é- présent dans le complexe IV de la chaîne de transport des électrons située dans la membrane interne mitochondriale. Environ **2 % de l'O2** subit une **réduction** **mono-électronique** (addition d’1e-) conduisant à la **formation du radical superoxyde O2** **·-**, au niveau de l’ubiquinone (ou coenzyme Q).

 **O2 + 1 e- → O2·-**

**2/ Mécanismes d’action des toxiques**

Les mécanismes d’action des toxiques sont souvent décrits en fonction de la nature chimique de leurs cibles :

\***protéines**= cible fréquentes (enzymes) ex : nitrite ou amine aromatique, monoxyde de carbone (déficit en O2 au niveau des tissus)

\***coenzymes**=indispensables au bon fonctionnement des enzymes = inhibition de leur synthèse. Ex : cyanures, fongicides---provoquent formation de chélate (complexe) avec les métaux Cu, Zn contenu dans les coenzymes.

**\*lipides** = ex : tetrachlorure provoque des nécroses suite à une peroxydation des lipides dûe à une attaque radicalaire.

**\*acides nucléiques** = certains toxiques se fixent sur l’ADN et provoquent une apthologie grave : cancer, mutation, tératogène ou immunodépression.

Ils peuvent être regroupés en 7 grands types :

* Inhibition d’une enzyme ou d’une fonction biochimique
* Compétition entre un toxique et un métabolite normal,
* Effet narcotique général,
* Mimétisme biochimique et mécanismes connexes,
* Mort cellulaire programmée par apoptose,
* Stimulation biochimique et mécanismes,
* Action génotoxique.
1. **Inhibition**

Effet inhibiteur = toxique inhibe une ou plusieurs enzymes dont il bloque souvent le site actif.

* **Cas du plomb**

 -inhibition de 3 enzymes impliquées dans la synthèse de l’hème de l’hémoglobine Hb des globules rouges.

 -l’hème de l’Hb est composé de 4 pyrroles amino-aromatiques en position : nord, est, ouest et sud autour d’un ion ferreux Fe2+.

Le plomb agit en inhibant la :

* ALA déhydratase = une accumulation de L’ALA (acide aminolévulinique) dans le sang et l’urine.
* Coproporphyrinogène oxydase = excès de la coproporphyrinogène (COPRO)
* Ferrochélatase = pas de transfert du Fe 2+ vers l’hème à partir de la protoporphyrine (PROTO) –augmentation de ce dernier dans le sang. Une partie de ce surplus capte du Zinc ce qui génère de la PROTO Zn , facilement identifiable dans le sang pour un diagnostic d’intoxication par le plomb.

 **ALA synthétase**

**Glycine + succinyl-CoA ------Acide  –amino-β-cetoadipique--------------ALA**

 **(cytosol ) ALA déshydratase**

 **Plomb**

Coproporphyrinogène **III----Uro**porphyrinogène III**---------Porphobilinogène (PBG)**

**Plomb COPRO oxydase (mitochondrie)**

 **Ferrochélatase (+ Fe 2+) (mito)**

Protoporphyrinogène IX ----------Portophyrine IX Hème

 **Plomb**

 **Hb**

**Figure 1 : Schéma de biosynthèse de l’hémoglobine**

* **Cas du cyanure**

 -Inhibe le dernier transfert d’électron dans la chaine des cytochromes Fe2+

-cette chaine transfère des électrons négatifs dans les mitochondries (membrane interne) génère une énergie stockée sous forme ATP, et est composé de 5 complexes successifs.



**Figure 2. Chaine respiratoire**

 -le dernier transfert assumé par le Cytochrome a3Fe 2+ (complex IV= cytochrome oxydase constitué entre autre du cyt a et le cyt a3 ainsi que de 2 atomes de cuivre) transmet normalement des électrons à l’ O2 fourni par la respiration.

 - O2 + 4é -----2 O 2- + 4H+ -----2H2O

 **CN-**

-lorsque l’ion cyanure **CN-** issu de l’acide cyanhydrique HCN bloque l’ionisation de l’O2 et par conséquent celui du Cytochrome a3Fe 2+-------rétroaction de reflux dans la chaine des cytochromes Fe antérieurs.

 -la formation d’ATP le long de cette chaine est subséquemment ralentie et le métabolisme dépendant de l’ATP chute rapidement (Van Coillie, 2000b).

 **NB :** Dans le cas d'une intoxication au cyanure, le O2 n'est plus consommé par les cellules et s'accumule dans le sang, créant une coloration rose intense de la peau. La dose fatale pour un humain est faible, à partir de 1,5 mg/kg. Dans le cas d'une intoxication par du [cyanure d'hydrogène](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyanure_d%27hydrog%C3%A8ne) (gazeux), les taux de concentration atmosphériques supérieurs à 50 ppm respirés pendant plus d'une demi-heure représentent un risque important, alors que des taux de 200 à 400 ppm ou plus sontconsidérés comme pouvant entraîner la mort après une exposition de quelques minutes.

* **Cas de l’arsenic ( A3+)**

 As 3+ bloque la transformation du pyruvate en acétyl COA donc il inhibe la pyruvate déshydrogénase et par conséquent il bloque le cycle de Krebs et la production d’ATP.



**Figure 3. Mode d’action du As+3**

* **Cas du méthylmercure**

-Le mercure est présent dans la croûte terrestre sous forme de [cinabre](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cinabre). Avec l’érosion naturelle, du mercure est lentement relâché dans l’air mais aussi suite à des [éruptions volcaniques](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89ruption_volcanique), certains [geysers](https://fr.wikipedia.org/wiki/Geyser) et les [feux de forêts](https://fr.wikipedia.org/wiki/Feux_de_for%C3%AAts).

-Le reste est dû à l’activité humaine, avec notamment traitement en [raffineries](https://fr.wikipedia.org/wiki/Raffinage_du_p%C3%A9trole) et la [combustion](https://fr.wikipedia.org/wiki/Combustion) de [pétrole](https://fr.wikipedia.org/wiki/P%C3%A9trole), [gaz](https://fr.wikipedia.org/wiki/Gaz) et [charbon](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Charbo&action=edit&redlink=1) dans les [centrales thermiques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Centrales_thermiques), les [chaudières](https://fr.wikipedia.org/wiki/Chaudi%C3%A8re) et [moteurs](https://fr.wikipedia.org/wiki/Moteur).

-Les incinérateurs de déchets municipaux, industriels ou hospitaliers, ainsi que les activités agricoles sous formes de [fongicides](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fongicide) organi-mercuriels et [bactéricides](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bact%C3%A9ricide) en sont d'autres sources.

-Ce contaminant, selon les scientifiques, est converti du Hg2+, notamment issu de la pollution atmosphérique, en **méthylmercure** grâce aux bactéries sulfato-réductrices produisant du méthane.

 \***Mode d’action**

Il inhibe diverses enzymes et protéines en se liant aux radicaux SH- de leurs acides aminés cystéines). Ceci s’applique particulièrement à ceux des membranes des cellules nerveuses entre autre à leur ATPase impliquée dans leur pompe de sodium (Na+) et potassium (K+).

**Rappel**: La **pompe sodium-potassium** ou **Na+/K+ ATPase** est une [protéine transmembranaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine_transmembranaire) dont l'activité [enzymatique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Enzyme) utilise l'énergie issue de la dégradation de l'[ATP](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_triphosphate) en [ADP](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_diphosphate) et [phosphate inorganique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Phosphate_inorganique) pour transporter des [ions](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ion) [potassium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potassium) et [sodium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Sodium) contre leur gradient de concentration (transport actif). Elle joue un rôle dans le maintien du [potentiel de repos](https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_de_repos) des [cellules nerveuses](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cellules_nerveuses), musculaires et cardiaques. La pompe permet d'échanger les ions sodium (Na+) issus du milieu intracellulaire avec les ions potassium K+ issus du [milieu extracellulaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Milieu_extracellulaire) dans un rapport précis (3 Na+/2 K+).



**Figure 4 : Pompe Na+/K+**

* Puisque **l’exportation du K+ est ˃ à l’importation du N+** ---plus de charge positives à la surface externe de la membrane de la cellule nerveuse qu’à la face interne, induisant ainsi un **potentiel électrochimique** de 10 à 60 mvolts.
* Lorsque un stimuli ( **biochimique** : neuromédiateurs, **chimique** :acides forts, sels et vapeurs pour les neurones sensoriels de la peau, du gôut ou bien **physique** tels qu’une pression tactiles, rayons lumineux..) excite la membrane d’un neurone…
* son potentiel chimique est perturbé et atteint les 100mvolts-------perturbation du transport actif de la pompe (intervalle très rapide : 0,0002 à 0,010 seconde)
* Ensuite, régénération d’un potentiel électrochimique normal et fonctionnement normal de la pompe pendant 0,04 à 0,06 seconde
* La perturbation du potentiel électrochimique et de sa pompe se propage le long de la membrane cellulaire du neurone vers son extrémité en aval = c’est l’influx nerveux.
* La régénération de la pompe après un influx est ralenti dans les neurones en présence du CH3Hg+, car cet agent neurotoxique inhibe partiellement l’ATPase de cette pompe et interfère avec le Na+ et K+ .
* La cellule est moins rapidement prête pour un nouveau stimuli et un nouvel influx.
* Son ralentissement s’avère être la première cause de la maladie de Minamata qui se manifeste par le rétrécissement du champ visuel, engourdissement, ataxie (désordre des contractions musculaires) et enfin dégénérescence au niveau du cervelet et l’écorce cérébrale).

**Remarques**

\*La pompe Na+/K+ des neurones peut être également inhibée par des organochlorés (DDT, méthoxychlore) ou par des toxines neuroparalysantes (produites par des micro-algues et se trouvant en symbiose avec des moules et coquille saint- jaques).

\*des inhibitions de synthèse d’ADN, ARN et protéines peuvent être causées par certains métaux : Cd 2+, Cu+2, Pb 2+ et Zn2+ ) lors de la vie embryonnaire des poissons.

1. **Compétition**
* **Cas du monoxyde de carbone**

Gaz nocif produit par la combustion incomplète de dérivés de carbone. Principale action sur l’hémoglobine (poisons sanguins).

 Hb + O2 ------------O2Hb = oxyhémoglobine

Le CO pénètre par voie respiratoire, très hydrosoluble atteint facilement les alvéoles pulmonaires (lieu des échanges gazeux) et diffuse à travers la membrane alvéo-capillaire et, dans le sang, se fixe sur l’Hb des hématies en donnant une combinaison très stable ‘’la carboxyhémoglobine ».

 Hb + CO ---------------COHb

Le CO remplace le O2 provoquant une anoxémie (baisse du O2 sanguin) et enfin une asphyxie.

 O2Hb + CO --------------------C0Hb +O2

Cette réaction est réversible, l’O2 peut agir avec le COHb pour déplacer le CO et reformer ainsi O2Hb. C’est pour cela que le traitement pour une intoxication au CO se fait grâce à une oxygénothérapie.

NB : le CO peut avoir d’autres actions en se fixant sur des hémoprotéines intracellulaires (Myoglobines musculaires) affectant ainsi l’oxygénation de certaines cellules du muscle (myocarde) ou certaines enzymes respiratoires (CYT P450, CYT a 3).

* **Cas du Fluorure**

Le fluorure se fixe sur l’acétyle pour former le Fluoroacétyle qui entre en compétition avec l’acétyle endogène notamment pour l’aconitase qui est une enzyme intervenant dans le cycle de Krebs et par conséquent ralentissement marquée dans le métabolisme respiratoire.

* **Cas des organophosphorés**

Pesticides connu comme étant neurotoxiques : ex : le Parathion et le Malathion qui après biotransformation (bio-activation) donnent des métabolites plus toxiques que la molécule mère (le Paraoxan et le Malaoxan).

Action **anticholinésterasique**, les métabolites entrent en compétition avec l’acetylcholine pour s’accrocher à l’enzyme Acetylcholine estérase pour donner une Acetylcholine esterase phosphorylé qui n’agit pas provoquant ainsi l’accumulation de l’acetylcholine..

 Hydrolyse ( acetylcholine esterase)

 **AcetylCholine** ---------------------------choline + acide acétique

(neuromédiateur, nécessaire à la

Transmission de l’influx nerveux

 dans les synapses)

1. **Effet narcotique**

**Narcose**= déclin physiologique causé par un toxique organique se manifeste d’abord par des effets sublétaux souvent réversibles et évolue ensuite vers la mort.

Ex : hydrocarbures aromatiques et polycycliques, alcools, phénols, aldéhydes, esters, carbamates, acides et bases faibles.

* **Cas du benzen**

Substance lipophile exerçant une action dépressive sur le système nerveux aboutissant à la narcose.

1. **Mimétisme**

Certains toxiques peuvent **imiter** ou « **mimer** » des hormones et (ou) des métabolites normaux et prendre leur place dans leurs récepteurs cellulaires et (ou) leurs cheminements métaboliques.

* **Cas des perturbateurs endocriniens**

Certains perturbateurs endocriniens miment des hormones oestrogènes femelles telles que l’œstradiol 17B. ces perturbateurs se lient à des récepteurs spécifiques dans les ovaires et autres organes et tissus, et y déclenchent plusieurs phénomènes qui caractérisent la physiologie et la morphologie des femelles.

1. **Apoptose**

Ce mécanisme est une décomposition cellulaire générale qui survient à la suite d’une augmentation anormalement rapide de la concentration des ions Ca2+ dans le cytosol intracellulaire ; cette augmentation entraine une mort cellulaire qui franchit les étapes suivantes :

 \*activation des endonucléases de digestion ADN et fragmentation de ce dernier puis celle du noyau.

 \*activation des enzymes du catabolisme des protéines caspaces qui digèrent les protéines possédant des cystéines avec SH (microtubules de l’endosquelette) et caspaces qui hydrolysent les enzymes nécessaires à la synthèse de l’ARNm aboutissant à une désintégration de l’endosquelette et un arrêt des transcriptions génétiques.

 \*activation des phospholipases qui dégradent les phopholipides des membranes cellulaires et celles des Mit et RE ----perte de l’intégrité cellulaire.

\* formation de corps apoptiques contenants des morceaux du noyau et organites altérées.

\*phagocytose de ces corps par les GB et macrophages.

\* pas d’inflammation

Parmi les agents toxiques provoquant une apoptose : les métaux tels que le mercure et plomb, le tetrachlorure de carbone, les cyanures et les ultraviolets…

Il faut savoir que l’homéostasie du Ca2+ du cytosol intracellulaire est un phénomène très sensible qui est le suivant :

 \*entrée du Ca2+ dans le cytosol intracellulaire en passant par les canaux calciques des membranes cellulaires (transport actif)

 \*séquestration du Ca+2 dans les organites (du cytosol vers organites= T. Actif)

 \*libération du Ca2+ intracellulaires (du RE , Mit et noyau vers cytosol) à travers la pompe Na+ et Ca+2

 \*sortie de Ca+2 du cytosol intracellulaire vers plasma extracellulaire (pompe Na+ et Ca+2).



Fig 5 : Homéostasie du Calcium

Ex : Toxique (**Tributyl étain : TBT**) ----pénètre cellule hépatique---rapide augmentation de la libération du Ca+2 de ses organites intracellulaire dans son cytosol tandis que la sortie du Ca+2 dans le plasma est inhibée------résulte élevation du ca+2 dans le cytosol avec en parallèle une légère baisse du PH -----activation d’enzymes d’hydrolyse suicides impliquées dans l’apoptose.

1. **Stimulation biochimiques**

Plusieurs toxiques exercent leurs actions en stimulant certaines fonctions ou réactions métaboliques.

* **Porphyries**

Il s’agit d’un excès de **protoporphyrine =** précurseurs de l’Hb. Le toxique provoque une stimulation non contrôlée de la synthèse des protoporphyrines. Dans ce cas le toxique se fixe de manière à ce que la transcription des ARNm ne s’arrête pas provoquant ainsi une synthèse ininterrompue de protoporphyrine.

 Ex : la consommation de blé traité par un fongicide (HCB=hexachlorobenzen) a touché plus 4000 personnes en Turquie en1 956 par une porphyrie.

**NB :** Parmi les symptômes rapportés, sont notamment trouvées une épidermolyse (destruction de l'[épiderme](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89piderme_%28anatomie%29)) à la suite d'expositions à la lumière solaire, une coloration des dents et ongles virant vers le rouge (les porphyrines exposées à la lumière sont des [pigments](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pigment) violets-rouges), une [nécrose](https://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9crose) de tissus conjonctifs, dont les [gencives](https://fr.wikipedia.org/wiki/Gencive), faisant ressortir les dents, une croissance anormalement rapide des cheveux, une anémie (causée par une carence en hème, constituant des [érythrocytes](https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89rythrocytes), autrefois traitée en buvant du sang), ainsi qu'une allergie à l'[allicine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Allicine) (un des principes actifs de l'ail)…

* **Allergies**

Résultant d’une stimulation d’une cascade de réactions, laquelle est provoquée non seulement par des pollens, acariens, poils d’animaux, aliments et médicaments, mais aussi par divers toxiques.

* **Formation d’un excès de radicaux libres ou stress oxydatif**

Certains toxiques stimulent une formation excessive de radicaux libres, ce qui crée un stress oxydatif.