**b. 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).



**Figure 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%22%20%5Co%20%22Allicine) (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.