

Chap II: Toxicité Des Métaux

(1)

3^{ème} L.M.D Biochimie Appliquée.

1. Définition:

Sont une classe particulière de toxiques. ils sont présents à l'état stable de l'environnement. peuvent se trouver soit organique ou inorganique (due à + divers facteurs biologiques, physico-chimiques, humaine).

Les métaux ont une large gamme de toxicité. certains sont très toxiques (ex: Pb, mercure, ...) d'autres sont inoffensifs (titane, Al, ...)

2. Site d'action:

a) Enzymes: l'inhibition de l'activité enzymatique, est l'effet majeur. il est souvent le résultat d'interaction Métal / Groupes Thiol (-SH).

Peut aussi inhiber par déplacement d'un Facteur métallique essentiel, Ex: Pb déplace le Zn de l'Acide δ-aminolévulinique déshydratase (δ-ALA).

Un autre mécanisme d'action des i^{ux} est l'inhibition de la δ ALA déshydratase.

Ex: le "Nickel" et platine inhibe la δ -aminolévulinique déshydratase (ALAD)

$\Rightarrow$ blocage de δ de l'hème $\Rightarrow$ pas d'Hb et cytochrome

Les i^x peuvent être protégés par administration d'agents chélateurs qui forment des liaisons stables avec les i^x .

Les i^x différents de leur sensibilité vis-à-vis des i^x .

L'inhibition de l'ALAD se produit à une [C] sanguine de 10 μ g/dL qd la [C] atteint 40 μ g/dL $\rightarrow$ l'ALA n'est pas transformé en porphobilinogène (sera transformé en hème $\Rightarrow$ anémie) $\rightarrow$ qui sera éliminé par voie urinaire. à une [C]: 50 μ g/dL $\Rightarrow$ anémie sévère

6/ des organites Sub cellulaires

la toxicité des MX est la résultante de leurs Act^o avec les composants intracellulaires. Pour q'un métal soit toxique, il doit pénétrer ds la C. le passage membr.^{aire} est facilité si il est lipophile. (Ex Methylmercure) ou bien q'il est lié à une prt → le passage se fait par endocytose. après pénétration, ils affectent des organites.

Ex le Cadmium, (Cd), Methylmercure, Cobalt → inhibent les fts microsomaux et l'E_a ⇒ pas de Glycosylation sur les prt ⇒ des prt non fonctionnels

le "Cd" s'accumule ds les lysosomes des C^l renales → se décompose en Cd^{2+} → inhibe les fts de protéolyse lysosomale → des dommages C^l.

les fts respiratoires (Mitochondrie) sont une forte cible des MX
Une Exposition ↑ au pt génère des dépôts ds le N des C^l renales
→ Stimulateur de l'ADN, l'ARN et la ϕ protéique (Ex: l'Adénocarcinome rénal).

3^e Facteurs Modulant la toxicité

a/ Niveau et durée d'exposition: Généralement, (+) le Niveau (taux) est.
↑ → (+) la durée est longue → (+) importante seront les effets toxiques.
Aussi les changements de dose et durée d'exposition influencent sur l'effet toxique
(→ l'ingestion d'1 dose unique ↑ du "Cd" → trouble gastro-intestinal.
→ " répétée des doses plus faibles → dysfonctionnement rénal.

b/ Forme chimique: Ex le plus toxique est le mercure.

* Mercure inorganique → toxique rénal

* Methylmercure → toxique du ϕ S.N.C → car il est lipophile.
est passé facilement la barrière hémato-encéphalique.

2) $C^{xe} \rightarrow C^{xe}$ Métal-Proteines. Les Mx peuvent se C^{er} avec des prt non fonctionnelles et donc ne rejoind (+) leur cible.
⇒ mécanisme protecteurs / peuvent se C^{er} avec les Vitamines
Ex: le Fer peut combiner avec des prt pour former la Ferritine (hydro soluble).

3) Facteurs physiologiques: des Mx les plus jeunes et âgés sont (+) sensibles que les adultes aux Mx.
• la toxicité du "Pb" et "Cd" est due par des facteurs nutritionnels à la déficience en prt et en "Vit C" et "Vit D".
• Quelques Mx, comme le "Pb" et mercure, peuvent traverser le placenta et atteindre le fœtus.
• Une dose ~~de~~ de 2,7 mg/kg chez la mère, et de 1,23 mg/kg chez l'enfant par exposition prénatale cause une toxicité.

4) Indicateurs biologiques:

- l'exposition aux Mx peut être évaluée quantitativement.
- la présence et la [C] du métal dans le sang et l'urine sont souvent utilisés comme indicateurs d'exposition récente.
- leur présence aux niveaux des cheveux et ongles indique une exposition ancienne.

5) Effets Toxiques Généraux:

- De nombreux Mx sont considérés comme cancérogènes pour l'homme, les Mx et le (ex: l'arsenic, chrome, nickel, ...).
- peuvent entraîner aussi l'inhibition du système immunitaire, d'autres peuvent induire des réactions d'hypersensibilité (ex: platine, ...).

6° l'importance Toxicologie majeure
Surtout le Pb, mercure, Cd qui posent un problème.

→ Mercur: "Hg"

le mercure élémentaire (Hg) se présente si liquide.
issu de l'écorce terrestre par dégazage. se trouve ds l'environnement
si organique et inorganique qui peut se transformer en organique par action
de bactéries anaérobies.

• fts activités humaines ↑ leurs niveaux ds l'environnement:

Activité minière, fondrière, production de ciment, phosphate, ...

• le niveau du mercure ds l'air non pollué est très ↓ ($0,1 \mu\text{g/l}$)

→ peut atteindre avec la pollution ($80 \mu\text{g/l}$): ds la nourriture le [C]
est $1/5$ à $20 \mu\text{g/kg}$ à l'exception des poissons (200 à $1000 \mu\text{g/kg}$): Thon, Espadon

* Toxicité:

• il est à l'origine de forte toxicité.

• Une consommation de grain (blé) traité par des fongicides mercuriels
(3RAQ) ou de poissons contaminés avec du méthyl Hg (Japon) ont
conduit à des intoxications mortelles avec beaucoup de signes:

une paralysie, anomalies de perception (vue pas normale), apparition de sensibilité
en dehors de toute excitation (pica, ...)

• la vapeur de mercure est surtout un problème de toxicité professionnelle
les 3 symptômes les plus fréquents sont: excitabilité, tremblement et gingivite (fragilité
dentaire) à des doses de $0,1 - 0,2 \text{ mg Hg/m}^3$ d'air

• les sels de mercures sont corrosifs par contact / brûlent la peau.

leurs ingestions provoquent des crampes abdominales, des diarrhées, des ulcères,
des saignements ainsi que des nécroses du tractus gastro-intestinal.

③
b) de plomb: "Pb"

Le H Universellement répandu des Pb toxiques et cela en raison d' H_2 des divers usages industriels (automobile, pigments de peinture, conduites d'eau, les câbles électriques, ...).

Les Nouveaux-Nés et les jeunes enfants sont les exposés au danger, par habitude de mâcher et de consommer des objets étrangers (particules de terre ou des peinture des murs, ...).

* Toxicité du Système Nerveux Central est extrêmement sensible au "Pb" ainsi que le Système "Hématopoïétique" ("Hb" - hème).

→ Une anémie qui peut être constatée après une exposition au "Pb" d'une [C] sanguine aux $\approx 5 \mu g/dl$

Après expositions importantes ($80 \mu g/dl$) → Encephalopathies (inflammatoires et atteinte des capillaires, un œdème cérébral / accumulations d' H_2O), Une dégénérescence des neurones. Les signes sont associés à des manifestations cliniques: coma, convulsion, ...

Chez l'enfant, les syndromes cliniques peuvent apparaître à des doses de $70 \mu g/dl$. à des doses H_2 , ils peuvent montrer des hyperactivités, manque de concentration, ... / Suite au dysfonctionnement des neurotransmetteurs et de l'ion Ca).

c) de Cadmium "Cd": Utilisé dans la catalyse E_9 (catalyse Electrodes), dans la céramique, ... des abat-jour (fore, reins / plomb en H) de "Cd" que la viande, poissons, volaille, ... dans la fumée de cigarette ^{et la pollution}

Toxicité: Toxicité aiguë est la conséquence d'effets locaux: Nausées, Vomissements, douleurs abdominales (après ingestion), inhalatoire: œdème pulmonaire, pneumopathies. Le "Cd" est très longtemps excrété ($1/2$ vie de 30 ans) qd la [Cd] dans les reins / [C] à long terme / atteint $200 \mu g/g$ ⇒ lésions rénales

7°/ Métaux essentiels:

a°/ de Sélénium: Toxiq. à des [C] ↑↑, par contre, présente un syndrome de déficience en cas d'apport trop ↓↓.

• Une Suroxypot. observée en chimie → perte de cheveux, perte des dents, problème nas.
• le "Se" est un composant de la Glutathion peroxydase (dégrade le H_2O_2 et peroxyde des lipides) ≈ m. fct que la "Vit E" (antioxydant).

⇒ le manq. de "Se" ⇒ ↑ des radicaux libres ⇒ cancer, vieillesse, affecto. A.D.N.

• l'apport minimal du "Se" doit être de 0,01 mg/kg (rat), mais en cas de déficience en Vit E & un apport de 0,05 mg/kg est nécessaire.

b°/ de Manganèse et le Molybdène: Cofacteur de nbreux fct (phosphorylase, XO, Aldhyde oxydase). Très répandus ds l'alimentation humaine ⇒ pas R. sor de déficience.

c°/ de Zinc: Cofacteur de nbreux m. fctallo. fct (δ-ALA-D).

La déficience → +seins effet sur le Système Nerveux, Système hémato-poit., peau, l'œil, testicule, ...

• Un surdosage est très rare par apport alimentaire, sauf ds le cas d'usage professionnel / fumée de Zn_2O_3 entraîne la maladie dite "Metal Fume Fever" (Fèvre des Fondeurs).