

# Systeme nerveux et toxiques

# Systeme nerveux

## ◆ Structure

- Systeme nerveux central
  - ◆ Cerveau
  - ◆ Moelle épinière
- Systeme nerveux périphérique
  - ◆ Somatique
    - Sensitif
    - Moteur
  - ◆ Autonome
- Organes des sens
- Deux types de cellules nerveuses
  - ◆ Neurones
  - ◆ Cellules gliales

# Neurone

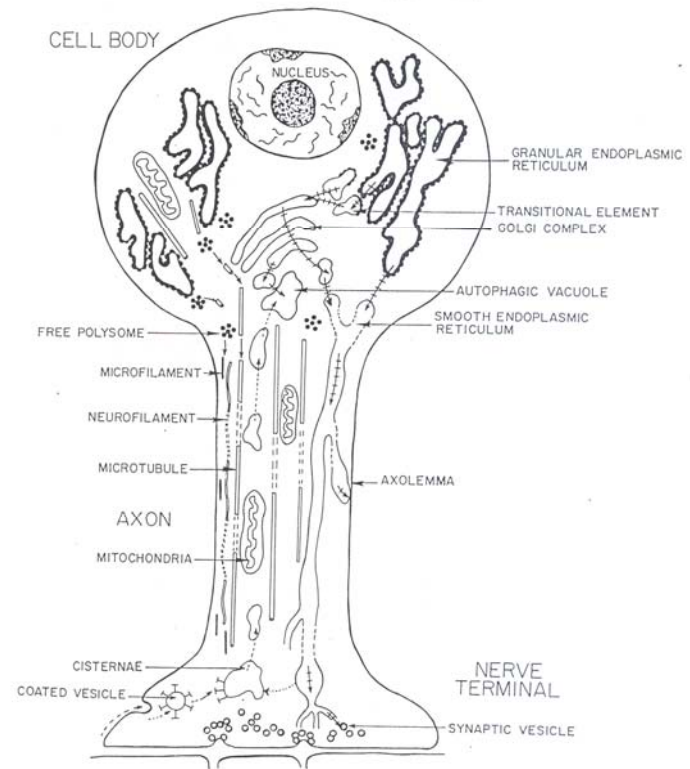
## ◆ Corps cellulaire

- ◆ Diamètre de 10-100  $\mu\text{m}$

- Noyau

- Organelles

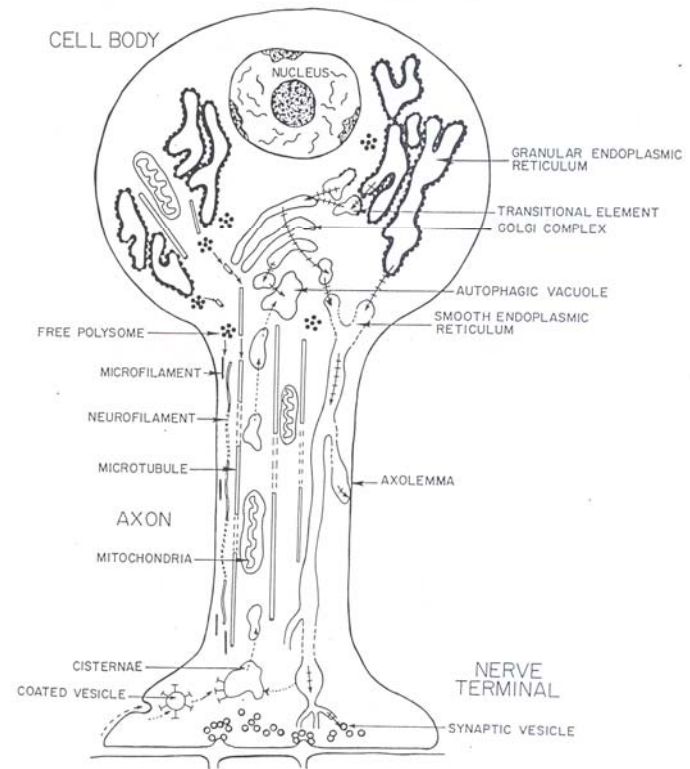
- ◆ Réticulum endoplasmique granuleux (corps de Nissl)
  - Synthèse protéines et glycoprotéines
- ◆ Mitochondries
  - Phosphorylation oxydative
  - Cycle de Krebs
- ◆ Appareil de Golgi
  - Vésicules de stockage avant élimination



# Neurone

## ◆ Axone

- ◆ 10 à 10 000 fois plus long que corps cellulaire
- Organelles
  - ◆ Mitochondries
  - ◆ Réticulum endoplasmique lisse
    - Métabolisme de substances endogènes et exogènes
  - ◆ Neurotubules
    - Diamètre 200-400 Å
    - Transport axonal
  - ◆ Neurofilaments
    - Diamètre 80-100 Å
    - Participent au cytosquelette



# Neurones

## ◆ Cellules généralement polarisées

- Pôle axonal
  - ◆ Transmet information
- Pôle dendritique
  - ◆ Reçoit information

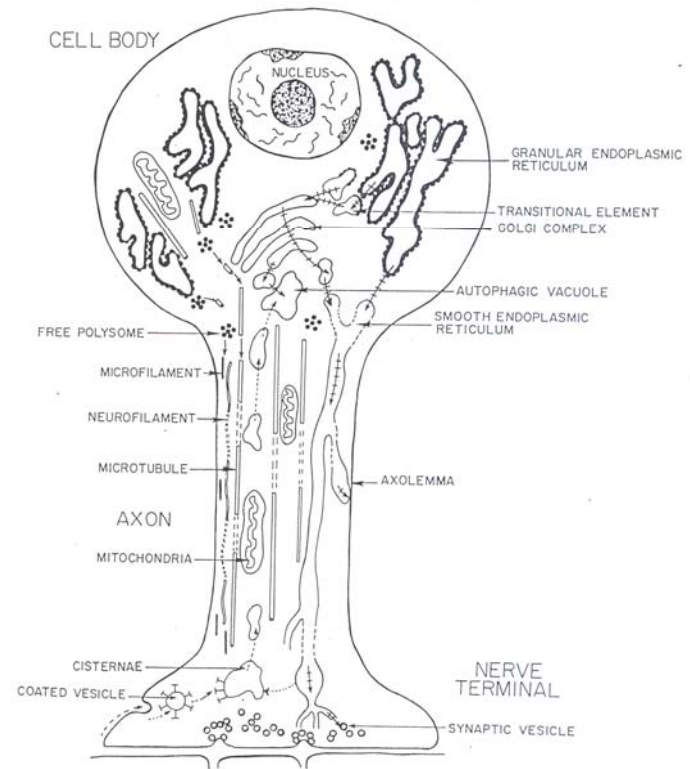
# Pôle axonal

- ◆ Entre le corps cellulaire et la synapse
  - Avec un autre neurone
  - Ou une cellule effectrice
- ◆ Transport des protéines et glycoprotéines
  - Produites dans corps cellulaire
  - Rôle ++ des neurotubules
- ◆ Conduction de l'influx nerveux
  - Propagation membranaire d'un courant de dépolarisation (potentiel d'action)
  - Produit par augmentation de la perméabilité membranaire aux ions Na, puis K

# Pôle axonal

## ◆ Terminaison synaptique

- Zone de communication
- Vésicules de stockage des neurotransmetteurs
  - ◆ Du neurotransmetteur impliqué dépend la fonction du neurone
    - Ex : acide glutamique (excitateur), GABA (inhibiteur), etc.



# Pôle dendritique

## ◆ Dendrites

- Extensions ramifiées du corps cellulaire
- Plus ou moins développées
  - ◆ Selon type de neurone
- Contiennent organelles
  - ◆ Neurotubules ++
  - ◆ Mitochondries
- Reçoivent terminaisons synaptiques d'autres neurones

# Cellules gliales

- ◆ Astrocytes
- ◆ Oligodendrocytes
- ◆ Microglie
- ◆ Cellules de Schwann et myéline

# Astrocytes

## ◆ Deux types

- Protoplasmiques
  - ◆ Plus fréquents dans substance blanche
- Fibreux
  - ◆ Plus fréquents dans substance grise
- Forme d'étoile
- Nombreux filaments dans le cytoplasme
- Enveloppent terminaisons synaptiques
  - ◆ Capables de capter et de dégrader médiateurs échappés de la fente synaptique
- S'interposent entre vaisseaux sanguins et neurones
  - ◆ Participent à la barrière hémato-encéphalique

# Oligodendrocytes

## ◆ Cellules gliales

- Responsables de la production de la gaine de myéline
  - ◆ Dans le SNC
- Peuvent myéliniser plusieurs axones ou fractions d'axones

## ◆ Riches en réticulum endoplasmique

- Production de la myéline

# Microglie

- ◆ 5-20 % des cellules gliales cérébrales
- ◆ Dans tous le SNC
- ◆ Cellules très ramifiées
- ◆ En cas d'agression se comportent comme des macrophages

# Cellules de Schwann

- ◆ Responsables de la myélinisation des axones
  - Des neurones du SNP
  - Chaque cellule de Schwann myélinise un segment internodal d'un axone
  - Gaine de myéline
    - ◆ Sandwich concentrique de lipides orientés radialement et de protéines orientées tangentiellement
    - ◆ Facilite la conduction de l'influx nerveux (x 100)
    - ◆ Nœuds de Ranvier : zone jonctionnelle entre deux cellules de Schwann
      - Lieu des échanges ioniques à travers la membrane axonale

# Transport axonal

## ◆ Corps cellulaire

- Production et stockage de protéines et glycoprotéines

## ◆ Transport axonal

- Antérograde rapide
- Antérograde intermédiaire
- Antérograde lent
- Rétrograde

# Transport axonal

## ◆ Transport antérograde rapide

- De protéines et glycoprotéines
  - ◆ Pour la maintenance de l'axone et des terminaisons synaptiques
  - ◆ La plupart des matériaux ainsi transportés retournent secondairement au corps cellulaire pour dégradation ou recyclage
- Dans des vésicules
- Guidées par microtubules
- Kinésine (ATPase) fournit énergie nécessaire
- Vitesse : 400 mm/j

# Transport axonal

## ◆ Transport rétrograde

- Mêmes caractéristiques que transport antérograde rapide
- Mais
  - ◆ Sert au transport de matériaux pour leur stockage ou leur dégradation dans le corps cellulaire
  - ◆ Ou pour signaux (feedback)
  - ◆ Energie fournie par Dynéine (ATPase)

# Transport axonal

- ◆ Transport antérograde intermédiaire
  - Transport des organelles (mitochondries + +)
  - Vitesse (50 mm/j)
- ◆ Transport antérograde lent
  - Pour éléments du cytosquelette
    - ◆ Dont neurotubules et neurofilaments
    - ◆ Dégradation des éléments transportés en périphérie
  - Plusieurs composants vitesse du transport lent
    - ◆ 1-4 mm/j

# Canaux ioniques

- ◆ Membrane axonale semi-perméable à divers ions
- ◆ Systèmes enzymatiques et canaux ioniques membranaires maintiennent balance ionique
- ◆ Activation canaux ioniques
  - Modifie balance
  - Provoquée par récepteur membranaire ou par dépolarisation ou par diverses substances
- ◆ Divers types de canaux ioniques
  - Canaux sodiques et potassique : les plus importants
  - Activés ou inhibés par nombreux xénobiotiques

# Conduction influx nerveux

- ◆ Vague de dépolarisation de la membrane neuronale
  - Issue du corps neuronal (neurone moteur)
  - Ou centripète (neurone sensitif)
- ◆ Cas des fibres myélinisées
  - Conduction saltatoire
  - Dépolarisation difficile des zones myélinisées
  - Faciles des zones démyélinisées (nœud de Ranvier)

# Transmission synaptique

- ◆ Boutons synaptiques excroissances terminales de l'axone dans la fente synaptique
  - Contiennent vésicules remplies de neurotransmetteurs
  - Dépolarisation entraîne ouverture et libération du neuromédiateur dans la fente
- ◆ Fixation du neuromédiateur sur récepteurs
  - Du neurone voisin, de la cellule effectrice, voir du neurone émetteur
- ◆ Activation ou inhibition de la cellule effectrice

# Besoins énergétiques

## ◆ Très élevés

- Pour transmission influx nerveux
- Pour synthèse protéique
- Pour maintenance de la myéline

## ◆ Sources

- Glucose
  - ◆ Produit par glycolyse aérobie
- Oxygène
  - ◆ Apporté par le sang circulant
  - ◆ Cerveau = 15 % du débit cardiaque

# Barrière hémato-encéphalique

## ◆ Bases anatomo-physiologiques

- Cellules de l'endothélium capillaire, étroitement jointes
  - ◆ Barrière pour les substances hydrosolubles
  - ◆ Transfert actif pour fer, ion, glucose, acides gras, hormones thyroïdiennes, nucléosides...
- Environnement capillaire par cellules gliales
  - ◆ Barrière pour les substances liposolubles
- Faible concentration en protéines des fluides cérébraux

# Barrière hémato-encéphalique

- ◆ Pas parfaitement imperméable
- ◆ Efficacité diminuée dans certaines régions
  - Plexus choroïdes (sécrétion LCR), noyaux latéraux de l'hypothalamus, area postrema, épiphyse, post-hypophyse
  - Accessibilité directe du bulbe olfactif à partir de l'épithélium olfactif

# Barrière hémato-encéphalique

## ◆ Xénobiotiques dans espace extra-cellulaire du SNC

- Captés par endocytose
- Stockés dans lysosomes du corps cellulaires
- = un des mécanismes majeurs de l'accumulation et des effets neurotoxiques des métaux lourds

## ◆ Exemple du mercure

- $\text{Hg} \rightarrow \text{Hg}^+ \rightarrow \text{Hg}^{++}$
- $\text{Hg}$  passe barrière ; pas  $\text{Hg}^+$  et  $\text{Hg}^{++}$
- $\text{Hg}^{++}$  est la forme toxique
- $\Rightarrow$  pas d'encéphalopathie au cours de l'intoxications aiguë
- $\Rightarrow$  encéphalopathie principale manifestation de l'intoxication chronique

# Barrière hémato-encéphalique

- ◆ Imperméable à certaines substances
  - Ex : pralidoxime
- ◆ Plus perméable chez le nouveau-né, le nourrisson, le jeune enfant
  - Ex : camphre, plomb...

# Capacités de régénération

## ◆ Après la puberté

- Arrêt presque complet de la neurogenèse
- Capacités de régénération des neurones très réduites
- Mais grande plasticité
  - ◆ Possibilité d'établir de nouvelles connections pour compenser pertes neuronales
- En cas de lésion axonale
  - ◆ Possibilité de régénération si le corps cellulaire est préservé
  - ◆ Mais migration axone vers cible peut être gênée
    - Par tissu cicatriciel (SNP et SNC)
    - Par protéines secrétées par oligodendrocytes (SNC)
  - ◆ Récupération meilleure pour SNP que pour SNC

# Méthodes d'étude des effets neurotoxiques

## ◆ Chez l'homme

- Questionnaires
- Examen clinique
- Tests neuro-psychologiques
  - ◆ Tests globaux
  - ◆ Mesures de l'attention et des capacités d'exécution
  - ◆ Mesures des capacités visuospatiales et visuomotrices
  - ◆ Evaluation du langage et des capacités verbales
  - ◆ Evaluation de la mémoire
  - ◆ Etudes de l'humeur et de la personnalité

# Méthodes d'étude des effets neurotoxiques

## ◆ Chez l'homme

- Examens électrophysiologiques
  - ◆ EMG et mesures de la conduction nerveuse
    - Vitesses de conduction
    - Amplitude des potentiels d'action
  - ◆ EEG
    - EEG digitalisé permet traitements quantitatifs
    - Intéressant pour études épidémiologiques

# Méthodes d'étude des effets neurotoxiques

## ◆ Chez l'homme

### ■ Examens électrophysiologiques

#### ◆ Potentiels évoqués

- Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral
- Potentiels évoqués visuels
- Potentiels évoqués sensitifs
- Potentiels évoqués cognitifs
- Plus intéressants pour études épidémiologiques que pour diagnostic individuel
  - Ex : solvants, Hg, Pb, Al...

# Méthodes d'étude des effets neurotoxiques

## ◆ Chez l'homme

### ■ Imagerie

- ◆ Tomodensitométrie
- ◆ IRM
- ◆ PET (positron emission tomography)
- ◆ SPECT (single photon emission computerized tomography)
- ◆ Intérêt modéré en neurotoxicologie
  - Intoxication oxycarbonée
  - Formes graves des encéphalopathies dues à solvants

# Méthodes d'étude des effets neurotoxiques

## ◆ Chez l'homme

- Cas cliniques
- Etudes épidémiologiques + + +
- Etudes expérimentales
  - ◆ Retentissement clinique et sur divers tests de l'exposition aiguë ou subaiguë à faibles doses

# Méthodes d'étude des effets neurotoxiques

## ◆ Chez l'animal

- Etudes neuro-comportementales
  - ◆ Nombreux tests
- Etudes neurophysiologiques
  - ◆ ERG, EEG, PEA, PEV, PES, EMG, implantation d'électrodes ou de microélectrodes dans diverses régions du système nerveux...
- Etudes biochimiques
  - ◆ Activités enzymatiques, composition myéline, biomarqueurs cellulaires (Ex :GFAP, protéine du cytosquelette des astrocytes, augmentée en cas d'hypertrophie réactionnelle)

# Méthodes d'étude des effets neurotoxiques

## ◆ Chez l'animal

- Etudes neuroendocriniennes
  - ◆ Fonction hypothalamo-hypophysaire
- Etudes anatomo-histologiques

## ◆ In vitro

- Electrophysiologiques, histologiques et biochimiques
- Sur cellules en culture

# Effets neurotoxiques

## ◆ Toxiques fonctionnels

- Modificateurs de la transmission axonale des potentiels d'action
- Modificateurs de la neurotransmission synaptique

## ◆ Toxiques lésionnels

# Altération de la conduction axonale de l'influx nerveux

- ◆ Blocage de l'ouverture des canaux sodiques rapides
  - Tétrodotoxine
  - Saxitoxine
- ◆ Blocage de la fermeture des canaux sodiques rapides
  - Toxine scorpionique
  - Pyréthriinoïdes

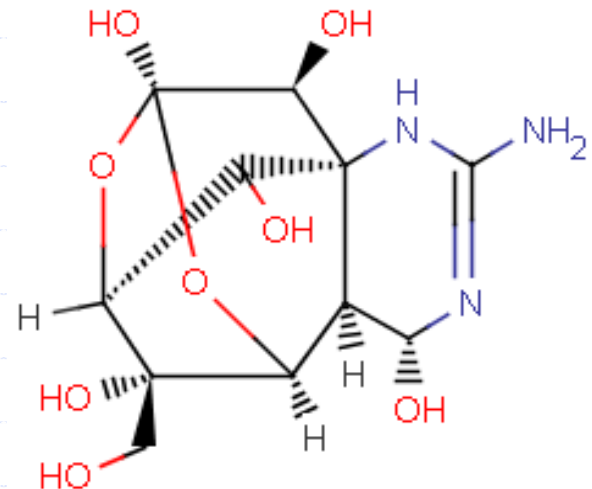
# Intoxication tétrodontoxique

## ◆ Symptômes

- 5 min à 3h après repas
- Paresthésies péribuccales et des extrémités
- Troubles digestifs
- Parésies, paralysies
- Hypotension, bradycardie
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire

## ◆ Traitement

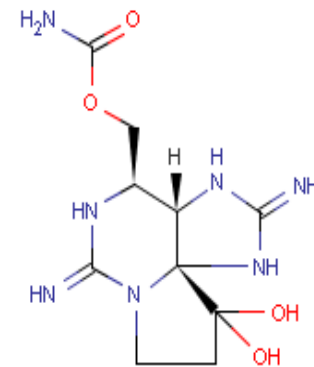
- symptomatique



# Paralytic shellfish poisoning

## ◆ Vecteurs

- Bivalves marins
- Contaminés par dinoflagellés
  - ◆ *Gonyaulax catanella*
  - ◆ *G. tamarensis*
- Secrétant neurotoxine
  - ◆ Saxitoxine
  - ◆ Inhibiteur de l'ouverture des canaux sodiques rapides



# Paralytic shellfish poisoning

## ◆ Symptomatologie

- 0,5 à 12 h après le repas
- Paresthésies péribuccales et des extrémités
- Troubles digestifs
- Parésies, paralysies
- Durée : 2-3 jours
- Persistance d'une asthénie pendant plusieurs semaines

## ◆ Traitement

- Préventif (surveillance des coquillages)
- Symptomatique

# Envenimation scorpionique

## ◆ Appareil venimeux

- Aiguillon en position terminale, au niveau de la queue

## ◆ Venin

- Enzymes, amines
- Toxines
  - ◆ Inhibitrices de la fermeture des canaux sodiques rapides



# Envenimation scorpionique

## ◆ Effets locaux

- ◆ Erythème, œdème, douleur, nécrose
- ◆ Rôle ++ des enzymes, amines

## ◆ Effets systémiques

- Dus aux toxines
- Hypercholinergisme
  - ◆ Augmentation des sécrétions exocrines
  - ◆ Hypéristaltisme digestif
  - ◆ Fasciculations, myoclonies
  - ◆ Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
  - ◆ Troubles de l'excitabilité cardiaque
  - ◆ Signes biologiques d'hyperadrénergisme
  - ◆ Pancréatite

# Envenimation scorpionique

## ◆ Effets systémiques

- Dus aux toxines
- Hyperstimulation barorécepteurs
  - ◆ Bradycardie, hypotension
- Troubles de conscience
- Convulsions

## ◆ Traitement

- Antisepsie
- Prophylaxie antitétanique
- Symptomatique
- Sérothérapie spécifique

# Scorpions français

- ◆ *Buthus occitanus*
  - Effets locaux modérés



- ◆ *Euscorpius flavicaudis*
  - Effets locaux minimes



# Scorpions français

- ◆ **Belisarius xambeui**
  - Effets locaux minimes



- ◆ **Euscorprius carpathicus**
  - Effets locaux minimes



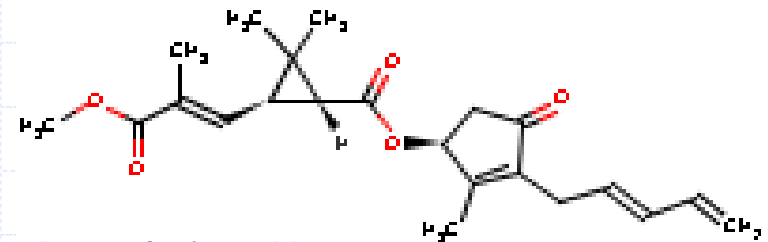
# Pyréthroïdes

## ◆ Pyréthrine

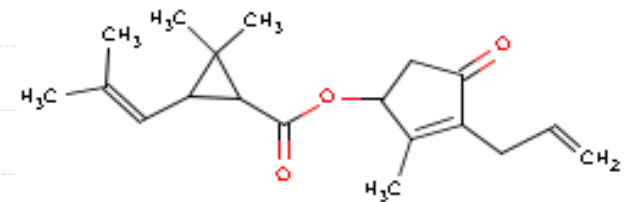
- Substances naturelles
- Extraites du chrysanthème
- Photolabiles

## ◆ Pyréthroïdes de 1ère génération

- Produits de synthèse
- photolabiles



Pyrethrine II

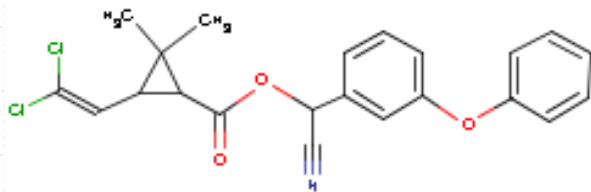


Bioallethrine

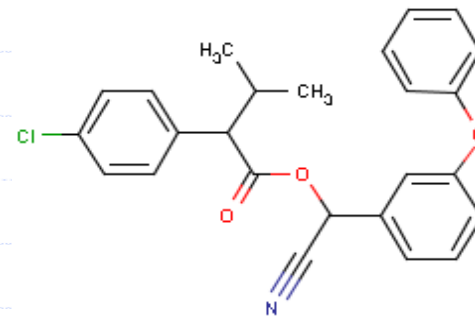
# Pyréthroïdes

## ◆ Pyréthrinoides de 2ème génération

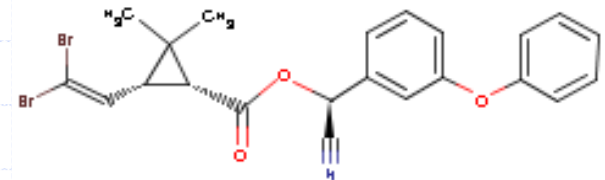
- Produits de synthèse
- Photostables
- Nombreuses molécules sur le marché



Cyperméthrine



Fenvalérate



Deltaméthrine

# Pyréthrinoïdes

## ◆ Toxicité

- Faibles pour les animaux à sang chaud
- Inhibiteurs de la fermeture des canaux sodiques rapides
- Paresthésies de contact
  - ◆ Décharges répétitives des récepteurs sensitifs
- Signes systémiques
  - ◆ Troubles de conscience
  - ◆ Bradycardie, hypotension
  - ◆ Hypersalivation
  - ◆ Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
  - ◆ Fasciculations, myoclonies
  - ◆ Mouvements choréo-athétosiques
  - ◆ Convulsions

# Pyréthrinoïdes

## ◆ Toxicité

- En pratique rôle majeur des solvants associés
  - ◆ Irritation
  - ◆ Dépression du SNC
  - ◆ Pneumopathie d'inhalation
- Association dangereuse
  - ◆ Avec anticholinestérasiques

## ◆ Traitement

- Symptomatique

# Modifications de la transmission synaptique

- ◆ Inhibition de la synthèse du neuromédiateur
- ◆ Inhibition de la libération du neuromédiateur
- ◆ Augmentation de la libération du neuromédiateur
- ◆ Inhibition du catabolisme du neuromédiateur
- ◆ Inhibition de la recapture du neuromédiateur
- ◆ Stimulation du récepteur post-synaptique
- ◆ Inhibition du récepteur post-synaptique

# Inhibition de la synthèse du neuromédiateur

## ◆ Méthylhydrazine, isoniazide

- Complexent phosphate de pyridoxal
- Phosphate de pyridoxal
  - ◆ Cofacteur de la glutamate décarboxylase

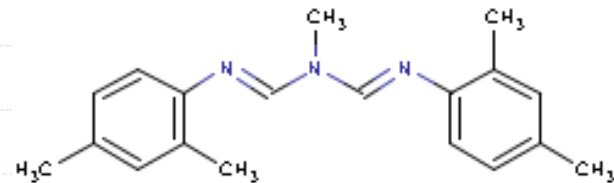


- ◆ GABA = neuromédiateur inhibiteur
- ◆ Intoxications par gyromitres ou isoniazide
  - ⇒ Convulsions pyridoxino-dépendantes

# Inhibition de la libération du neurotransmetteur

## ◆ Amitraze

- Antiparasitaire (insecticide)
- Agoniste des récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques, présynaptiques
- Inhibe la libération des catécholamines par les neurones sympathiques
- Intoxication aiguë
  - ◆ Somnolence
  - ◆ Bradycardie
  - ◆ Hypotension
  - ◆ Myosis



# Inhibition de la libération du neuromédiateur

## ◆ Toxine tétanique

- Protéine de PM = 150 000
- Produite par Clostridium tetani
- Inhibitrice la libération de glycine
- Inhibitrice de libération de GABA
- Intoxication
  - ◆ Hypertonie + + +
  - ◆ Spasmes en hyperextension

# Inhibition de la libération du neuromédiateur

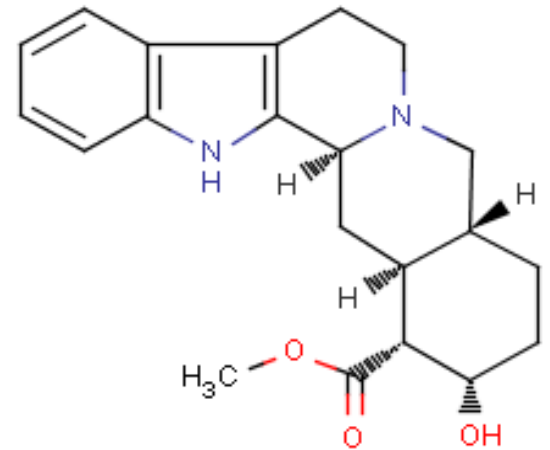
## ◆ Toxines botuliniques

- 7 types (A à G)
- Produites par diverses souches de *Clostridium botulinum*
- Protéines de poids moléculaire voisin de 150 000
- Inhibitrices de la libération d'acétylcholine par neurones cholinergiques
- Intoxication
  - ◆ Sécheresse des muqueuses
  - ◆ Diplopie, paralysie de l'accommodation, mydriase
  - ◆ Dysarthrie
  - ◆ Parésies, paralysies périphériques

# Augmentation de la libération du neurotransmetteur

## ◆ Yohimbine

- Médicament
- Inhibiteur
  - ◆ Des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, présynaptiques
- Augmente la libération de catécholamines par les neurones sympathiques
- Intoxication
  - ◆ Agitation
  - ◆ Tachycardie
  - ◆ Hypertension



# Inhibition du catabolisme du neuromédiateur

## ◆ Anticholinestérasiques

- Inhibent cholinestérasés
  - ◆ En particulier acétylcholinestérase
  - ◆ Responsable du catabolisme de l'acétylcholine dans la fente synaptique
- Médicaments
- Insecticides
  - ◆ Carbamates
  - ◆ Organophosphorés

# Toxicité des anticholinestérasiques

## ◆ Syndrome muscarinique

- Hyperstimulation parasympathique
  - ◆ Augmentation du péristaltisme digestif
    - Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, défécations involontaires
  - ◆ Augmentation du péristaltisme des voies urinaires
    - Mictions involontaires
  - ◆ Augmentation du tonus des muscles bronchiques
    - Bronchoconstriction
  - ◆ Augmentation du tonus et du péristaltisme de tous les muscles lisses

# Toxicité des anticholinestérasiques

## ◆ Syndrome muscarinique

- Hyperstimulation parasympathique
  - ◆ Constriction du sphincter de l'iris et du muscle ciliaire
    - Myosis
    - Paralysie de l'accommodation
  - ◆ Bradycardie sinusale
  - ◆ Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire
  - ◆ Vasodilatation périphérique
    - Flush
    - Hypotension

# Toxicité des anticholinestérasiques

## ◆ Syndrome muscarinique

- Hyperstimulation parasympathique
  - ◆ Augmentation de toutes les sécrétions exocrines
    - Hypersudation, larmoiement, rhinorrhée, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, hypersécrétions gastrique et intestinale, hypersécrétion pancréatique...
  - ◆ Risque de pancréatite
    - Hypersécrétion exocrine + diminution du calibre des voies excrétrices

# Toxicité des anticholinestérasiques

## ◆ Syndrome nicotinique

- Hyperstimulation des ganglions sympathiques
- Accumulation d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire

## ◆ Jonction neuromusculaire

- Asthénie
- Fasciculations, myoclonies
- Parésies, paralysies

# Toxicité des anticholinestérasiques

- ◆ Hyperstimulation des ganglions sympathiques et des surrénales
  - Tachycardie sinusale
  - Hyperexcitabilité myocardique
  - Vasoconstriction périphérique, HTA
  - Hypokaliémie
  - Hyperglycémie
  - Acidose métabolique

# Toxicité des anticholinestérasiques

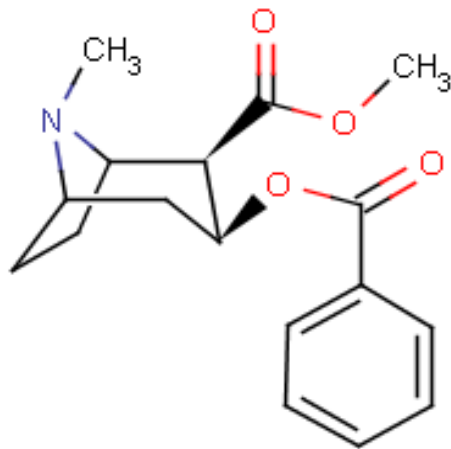
## ◆ Effets cholinergiques centraux

- Céphalées
- Confusion
- Coma, convulsions
- Dépression respiratoire
- Troubles hémodynamiques

# Inhibition de la recapture du neuromédiateur

## ◆ Cocaïne

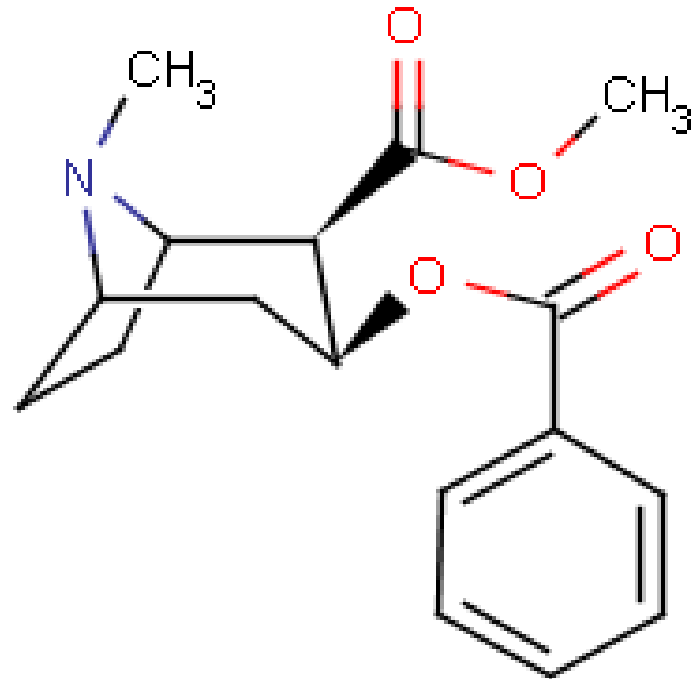
- Inhibe la recapture des catécholamines



# Inhibition de la recapture du neuromédiateur

## ◆ Cocaine

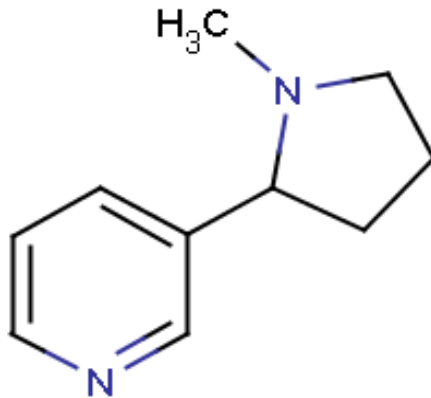
- Inhibe la recapture des catécholamines
  - ◆ Noradrénaline
  - ◆ Dopamine
- Intoxication
  - ◆ Agitation, hallucinations, convulsions,
  - ◆ HTA, tachycardie, troubles de l'excitabilité cardiaque



# Stimulation du récepteur post-synaptique

## ◆ Nicotine

- Agoniste des récepteurs cholinergiques
  - ◆ Ganglions sympathiques
  - ◆ Jonction neuromusculaire
  - ◆ SNC



† ± *Solanum tuberosum*,  
Tabacco of Trinidad.

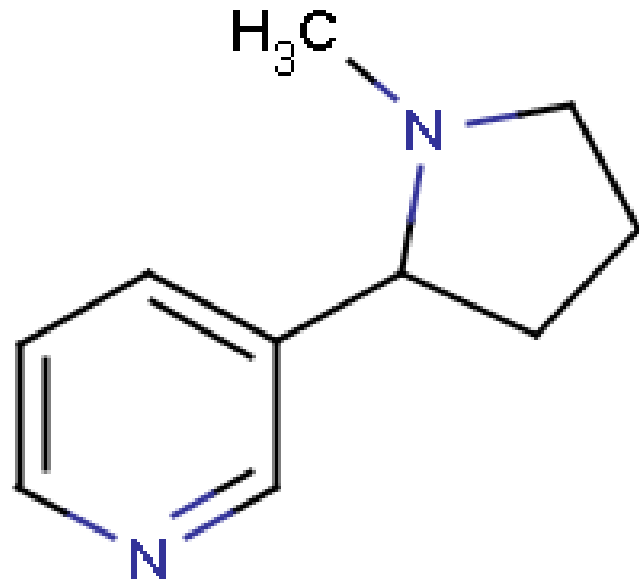


# Stimulation du récepteur post-synaptique

## ◆ Nicotine

### ■ Intoxication

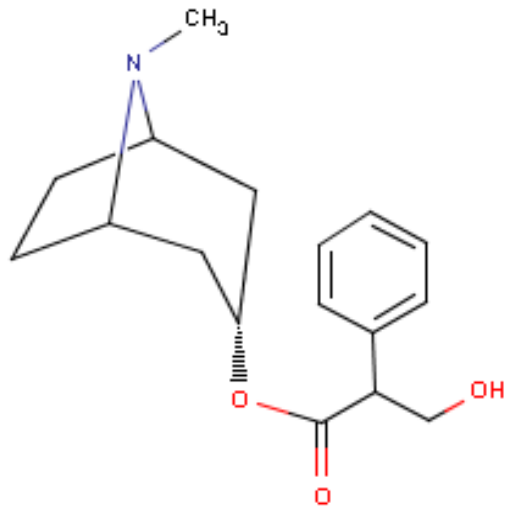
- ◆ Vasoconstriction, HTA, tachycardie, troubles de l'excitabilité cardiaque
- ◆ Asthénie, fasciculations, myoclonies, parésies
- ◆ Céphalées, agitation, troubles de conscience, convulsions



# Inhibition du récepteur post-synaptique

## ◆ Atropine

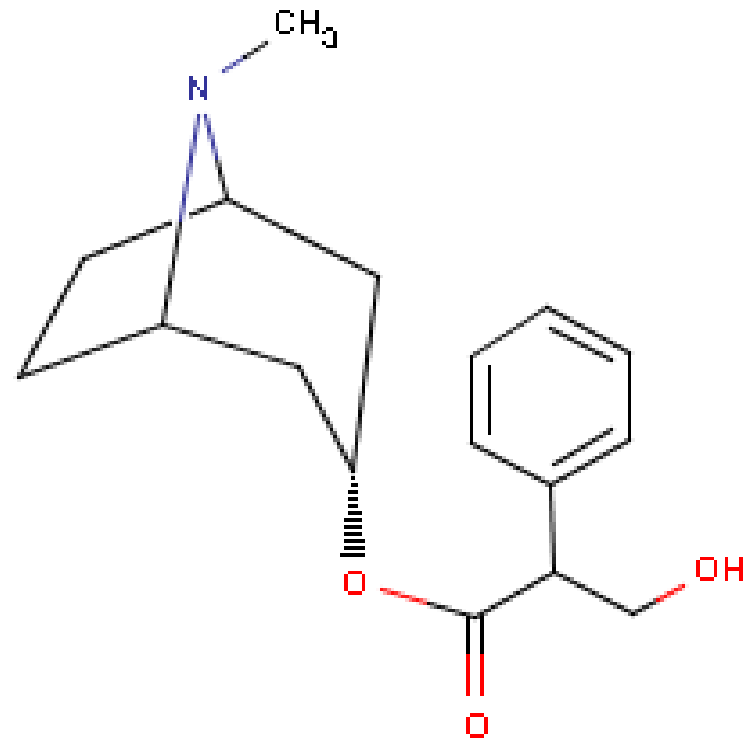
- Alcaloïde de la belladone
- Antagoniste des récepteurs parasymphathiques



# Inhibition du récepteur post-synaptique

## ◆ Atropine

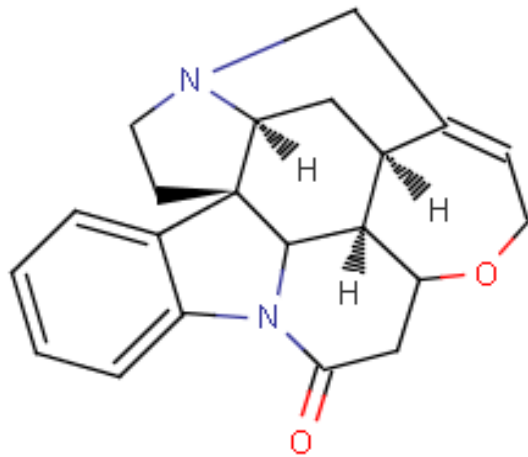
- Intoxication
  - ◆ Sécheresse des muqueuses
  - ◆ Mydriase, paralysie de l'accommodation
  - ◆ Tachycardie
  - ◆ Agitation, hallucinations



# Inhibition du récepteur post-synaptique

## ◆ Strychnine

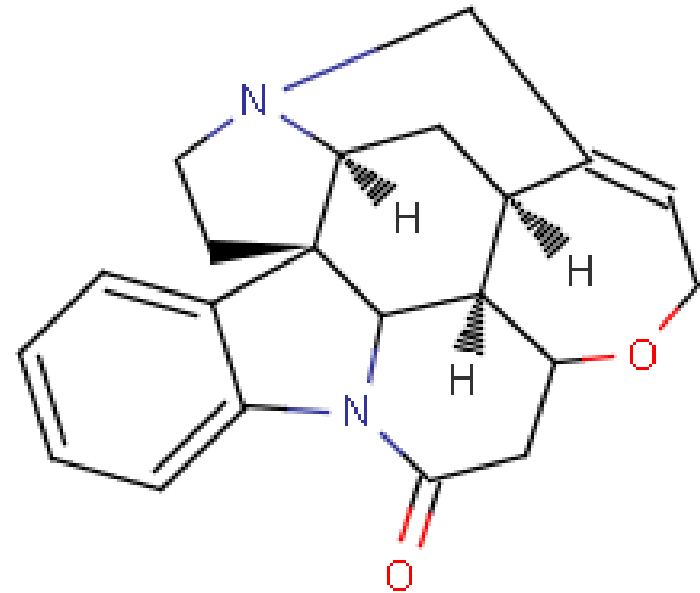
- Alcaloïde de la noix vomique
- Pesticide
- Antagoniste des récepteurs à la glycine



# Inhibition du récepteur post-synaptique

## ◆ Strychnine

- Antagoniste des récepteurs à la glycine
  - ◆ Neuromédiateur inhibiteur médullaire
  
- Intoxication
  - ◆ Myoclonies , spasmes en hyperextension



# Toxiques lésionnels

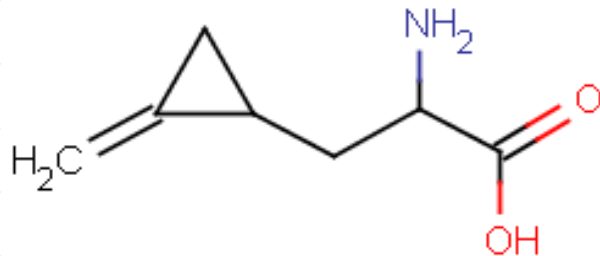
◆ Toxicité non spécifique

◆ Toxicité spécifique

# Neurotoxicité non spécifique

## ◆ Hypoglycémiants

- Insuline
- Autres médicaments hypoglycémiants
- Ethanol
- Hypoglycine
  - ◆ Alcaloïde de *Blighia sapida*



# Neurotoxicité non spécifique

## ◆ Anoxiants

- Asphyxiants
- Toxiques pulmonaires
- Substances responsables de troubles hémodynamiques
- Inhibiteurs du transport de l'oxygène
  - ◆ Monoxyde de carbone
  - ◆ Méthémoglobinisants
- Inhibiteurs de la cytochrome oxydase
  - ◆ Cyanures
  - ◆ Hydrogène sulfuré

# Neurotoxicité spécifique

◆ Neuronopathies

◆ Axonopathies

◆ Myélinopathies

◆ Autres types d'atteinte possibles

# Neuronopathies

## ◆ Dérivés organiques de l'étain

### ■ Dérivés trisubstitués

- ◆ Utilisés comme biocides (agriculture, peintures, xyloprotecteurs...)
- ◆ Irritants
- ◆ Neurotoxiques
  - Encéphalopathie
    - Détérioration intellectuelle
    - Troubles de l'humeur et de la personnalité
    - Troubles de conscience, convulsions
    - Décès possible
    - Séquelles invalidantes chez survivants

# Triéthylétain

## ◆ Impureté du dioiododiéthylétain (Stalidon®)

- Epidémie d'encéphalopathie en 1953
- Plus de 200 cas
- Dont plus de 100 mortels

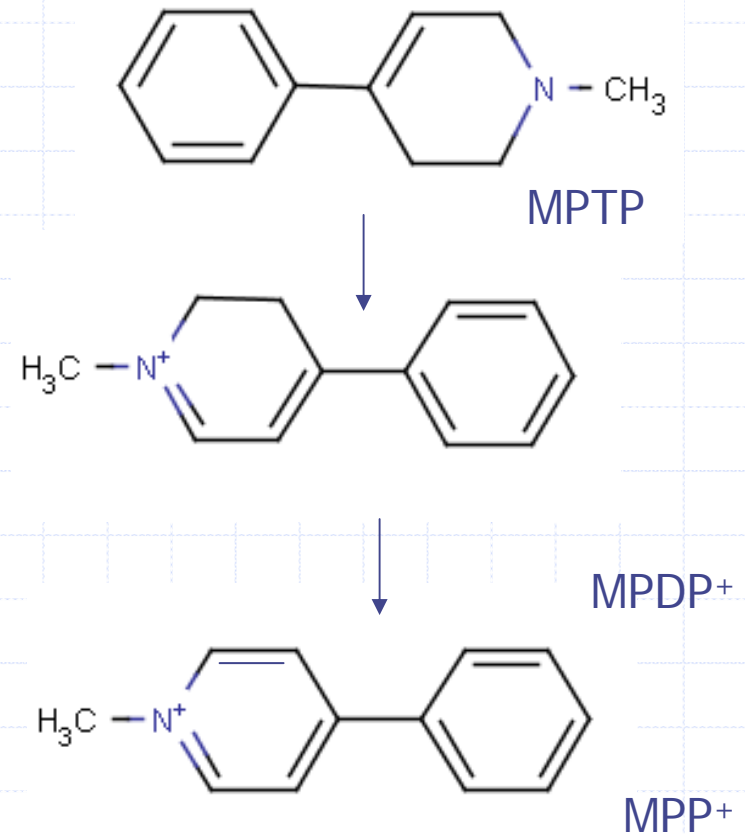
## ◆ Encéphalopathie spongiforme

- Œdème et vacuolisation de la substance blanche
- Œdème et nécrose des neurones
  - ◆ En particulier des oligodendrocytes
- Lésion primaire mitochondriale
  - ◆ Blocages de la phosphorylation oxydative et du cycle de Krebs probablement à l'origine de la mort cellulaire

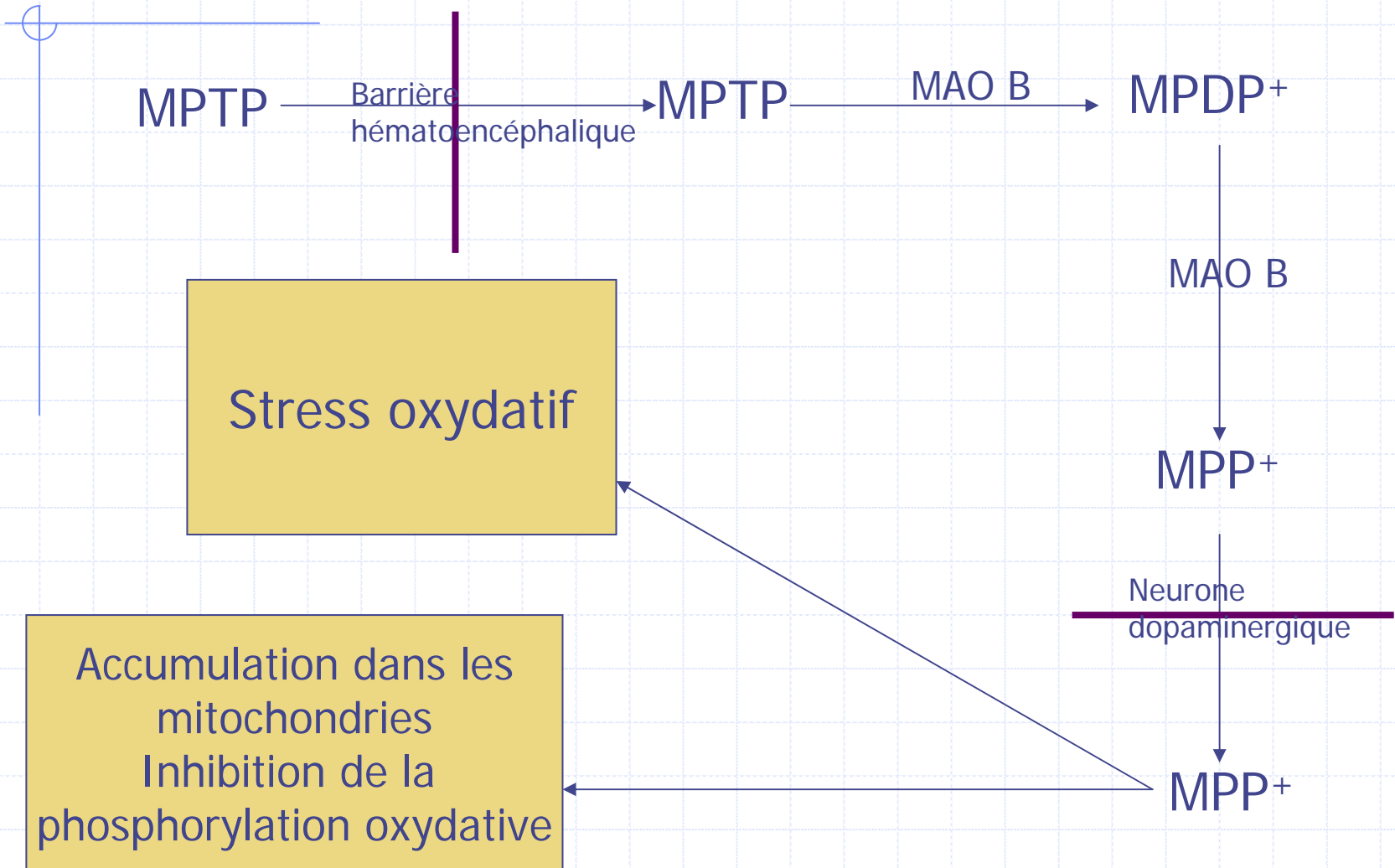
# Neuronopathie

## ◆ Méthylphényltétrahydropyridine (MPTP)

- Contaminant de la péthidine
- Responsable de maladie de Parkinson chez des toxicomanes
- Par destruction des neurones dopaminergiques des noyaux gris centraux
- Après réductions successives en ions:
  - ◆ Méthylphényldihydropyridinium (MPDP)
  - ◆ Méthylphénylpyridinium (MPP)



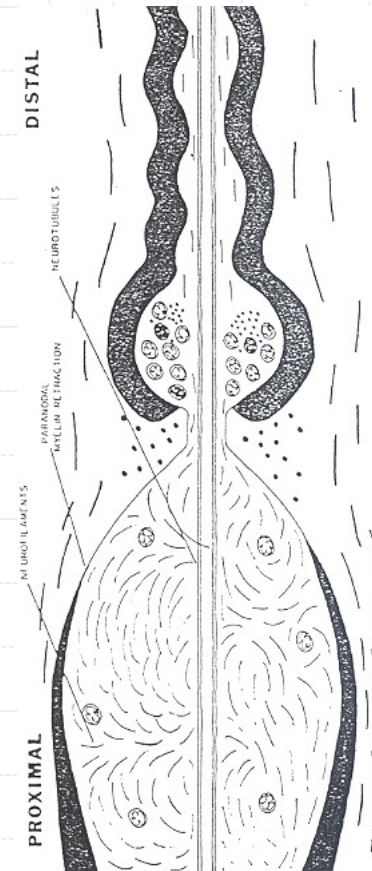
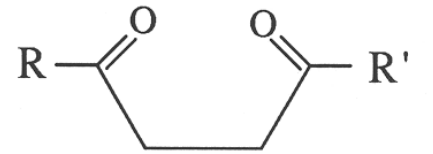
# MPTP



# Axonopathies

## ◆ Gamma-dicétones

- Responsables d'axonopathies
  - ◆ Ascendantes
  - ◆ Centrales et périphériques
  - ◆ Touchant d'abord les axones de plus gros calibres et les plus longs
    - À leur périphérie
  - ◆ Aspect histologique particulier

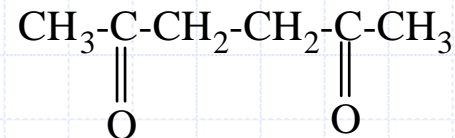
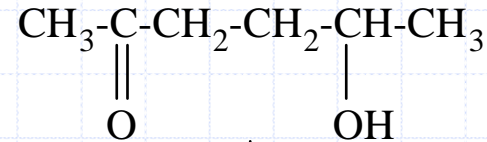
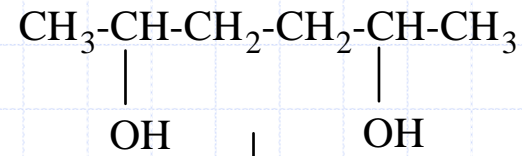
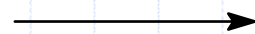
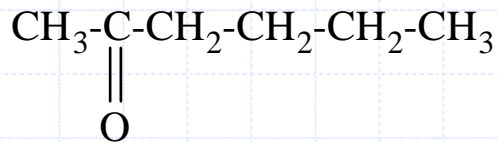
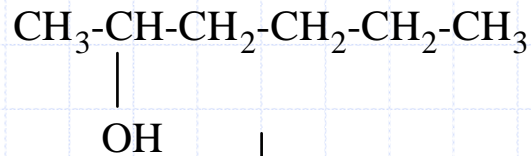
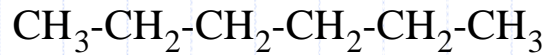


# Axonopathie des gamma-dicétones

- ◆ Neuropathie induite par n-hexane
  - Après plusieurs semaines ou mois d'exposition
  - Paresthésies des pieds
  - Fatigabilité musculaire
  - Puis diminution réflexe achilléen
  - Hypoesthésie en chaussette
  - Aggravation progressive
  - Evolution ascendante
  - Atteinte des membres supérieurs après quelques semaines
  - Atteinte centrale, d'abord masquée par atteinte périphérique
    - ◆ Faisceaux pyramidal, spino-cérébelleux ; voies optiques
  - Récupération lente à l'arrêt de l'exposition
    - ◆ Meilleure en périphérie qu'au niveau du SNC

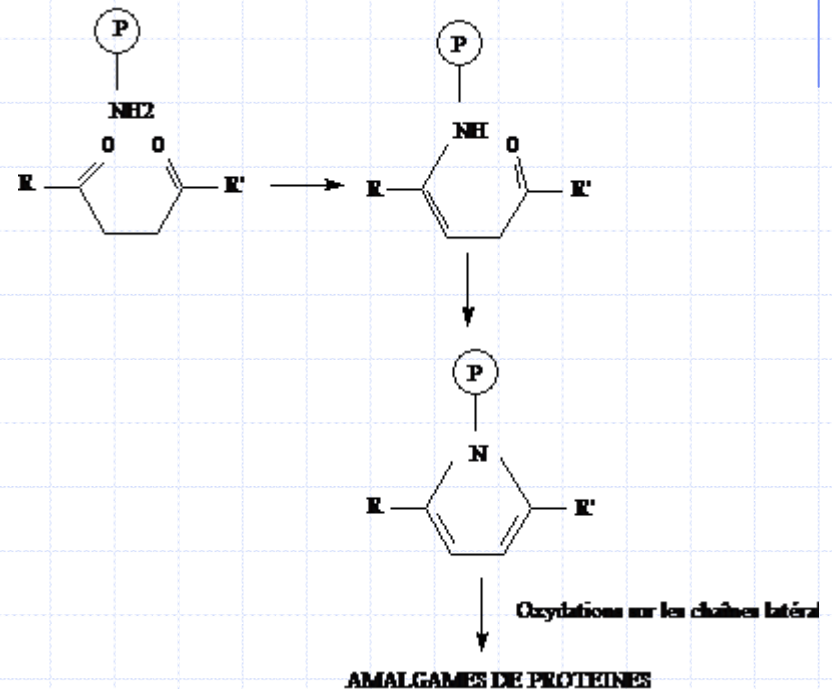
# Axonopathie du n-hexane

Une gamma-dicétone en est responsable



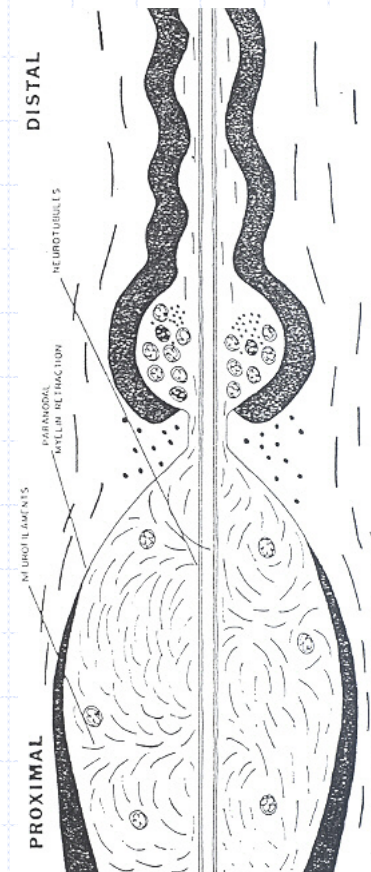
# Mécanisme de l'axonopathie

- ◆ Liaison aux protéines
- ◆ Formation d'amalgames de neurofilaments
- ◆ Blocage au niveau d'un nœud de Ranvier
- ◆ Dégénérescence en aval



# Mécanisme de l'axonopathie

- ◆ Liaison aux protéines
- ◆ Formation d'amalgames de neurofilaments
- ◆ Blocage au niveau d'un nœud de Ranvier
- ◆ Dégénérescence en aval



# Axonopathie des organophosphorés

- ◆ Avec certains organophosphorés
- ◆ Une à deux semaines après une intoxication aiguë ou subaiguë
- ◆ Neuropathie périphérique
  - Distale
  - Symétrique,
  - Sensitivo-motrice, à prédominance motrice
  - Ascendante
  - Associée à une atteinte centrale
    - ◆ Initialement masquée par le déficit périphérique
  - Extension maximale après 2-3 mois
  - Récupération lente et incomplète

# Axonopathie des organophosphorés

- ◆ Aspect histologique assez proche de celui des axonopathies des gamma-dicétones
- ◆ Mécanisme
  - Phosphorylation des protéines, par les organophosphorés
  - Formation d'amalgames de protéines
  - Blocage au niveau d'un nœud de Ranvier
  - Dégénérescence en aval

# Myélinopathies

## ◆ Toxine diphtérique

- Toxine de *Corynebacterium diphtheriae*
- Protéine de PM= 62-63 000
- Responsable d'une neuropathie motrice
  - ◆ Touchant principalement (mais pas exclusivement) les nerfs crâniens
- Le déficit moteur résulte d'une démyélinisation

# Toxine diphtérique

- ◆ Pénétration dans les cellules de Schwann
- ◆ Dissociation en 2 fragments A et B
- ◆ Fragment A (PM : 24 000) inactive le facteur d'élongation 2 selon la réaction suivante :



NAD : nicotinamide dinucléotide

NA : nicotinamide

ADPR-EF<sub>2</sub> : EF<sub>2</sub> inactivé (ADPR : adénosine-diphosphoribose

EF2 : facteur d'élongation n°2 (enzyme assurant la translocation du complexe polypeptide-ARN<sub>t</sub> du site accepteur au site donneur sur la chaîne ribosomique)

# Toxine diphtérique

## ◆ Mécanisme

- In fine, toxine diphtérique bloque synthèse protéique dans les cellules de Schwann
- Entraînant démyélinisation des axones des nerfs périphériques
  - ◆ Surtout ceux des troncs situés à proximité du foyer infectieux
  - ◆ Pas d'atteinte centrale (pas d'atteinte des oligodendrocytes)

# Systeme nerveux et toxiques

- ◆ Mécanismes intriqués possibles
- ◆ Et dans de nombreux cas mécanisme(s) mal connus ou inconnus