

# Eléments de Toxicocinétique

Voies de pénétration

Transport et distribution

Voies d'élimination

# Objectifs

1. Décrire les différentes voies de pénétration des toxiques dans l'organisme
2. Identifier les sites d'absorption des toxiques en fonction des principales voies de pénétration
3. Expliquer les mécanismes impliqués dans l'absorption d'un xénobiotique au niveau des principales voies de pénétration
4. Identifier les particularités de chaque voie de pénétration dans l'absorption des toxiques
5. Expliquer le rôle des éléments qui interviennent dans le transport et la distribution des xénobiotiques
6. Décrire les mécanismes d'élimination des xénobiotiques à travers les principales voies d'excrétion

# Introduction

- **Toxicocinétique**

- Étude devenir du xénobiotique dans l'organisme
- Dans quel compartiment va-t-il? Cheminement transmembranaire :

- Absorption  élimination

- **Devenir du xénobiotique : ADME**



<b>A</b> bsorption	La substance pénètre dans l'organisme (porte d'entrée) et arrive dans la circulation sanguine
<b>D</b> istribution	La substance se déplace vers d'autres parties de l'organisme à partir de la porte d'entrée
<b>M</b> étabolisme	La substance est transformée (biotransformation)
<b>E</b> xcrétion	La substance et/ou ses métabolites quittent l'organisme

# Introduction

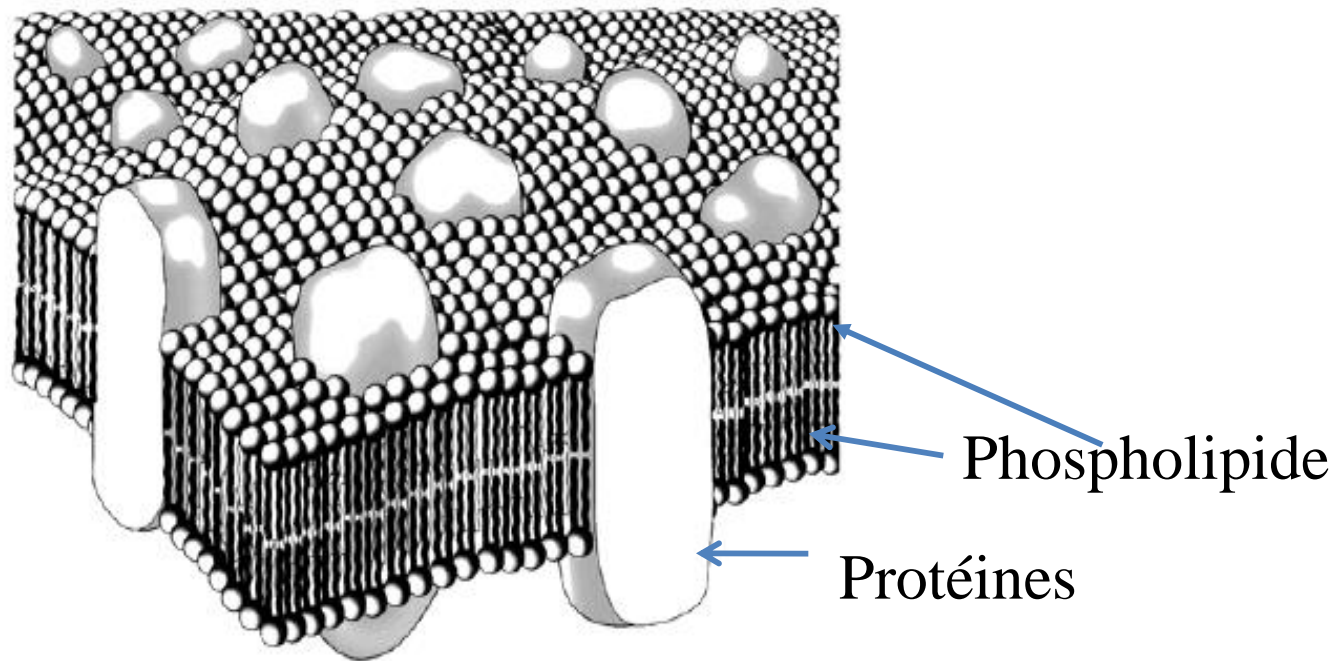
## Intérêt

- Déterminer les voies de pénétration et sites d'absorption d'un toxique
- Connaitre la cinétique de distribution des toxiques
- Comprendre la toxicité d'un xénobiotique
- Mettre en place un traitement adapté
- Où, quand et comment rechercher un toxique dans l'organisme

# Introduction

- **Effet d'un toxique** dans l'organisme dépend:
  - Quantité de toxiques ou des métabolites actifs
  - Fixation aux sites d'action (affinité)
  - Mode d'action
    - Topique (caustiques)  **action locale**
    - À distance  **action systémique**
- **Passage membranaire ou transmembranaire**

# Membrane cellulaire



Une cellule se compose pour la plupart de lipides, qui leur donnent la structure d'un "liquide bidimensionnel", et de protéines, qui servent aux fonctions spécifiques. D'un côté la membrane présente une barrière qui entrave le libre-passage de molécules; de l'autre elle est bardée de protéines réceptrices qui reconnaissent spécifiquement la présence de certaines molécules à l'extérieur. Celles-ci peuvent à l'occasion déclencher une réponse cellulaire.

L'absorption et l'excrétion des toxiques requièrent le transfert (passage) à travers diverses membranes telles que:

- l'épithélium gastro-intestinale,
- les tubules rénaux,
- le parenchyme hépatique,
- la peau,
- le placenta
- des structures membranaires intracellulaires
- etc...

# I. Mécanisme passage membranaire

## Dépend

- Caractéristiques physico-chimiques du milieu biologique
- Nature du toxique

## Plusieurs mécanismes :

- Filtration
- Diffusion passive, facilitée ou active
- Endocytose

# I.1. Filtration

- Suit un gradient de pression hydrostatique (flux de l'eau)
- Séparation selon la taille
- molécules hydrosolubles de petite taille ( $PM < 100$  à  $200$  Da)
- Passage par les pores protéiques
  - Cellule :  $d = 4$  nm
  - Glomérule :  $d = 70$  nm

**Exemple** : alcool passe facilement les membranes cellulaires par filtration

# I.2. Transport passif

Suit un gradient de concentration

Sans consommation d'énergie

- **Diffusion passive ou simple**

Taille (petite molécule  $\leq 500$  Da)

Surface et épaisse membranaire

Lipophilie, état d'ionisation (ionisée, non ionisée)

Non saturable, non spécifique

- *le Thiopental plus lipophile passe mieux que l'aspirine par transport passif*
- *L'Aspirine passe mieux que le Mannitol qui est une molécule très hydrosoluble*

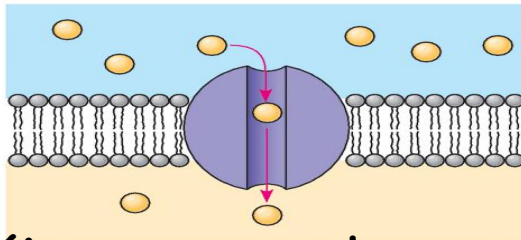
# I.2. Transport passif

Suit un gradient de concentration

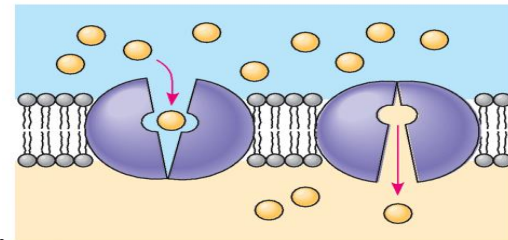
Sans consommation d'énergie

- **Diffusion facilitée ou catalysée**

- Avec l'aide d'un transporteur membranaire
- Saturable
- Compétition entre molécules plus grosses
- Pas de traversée contre un gradient de concentration



**Protéine « canal »** ou **canal transmembranaire**: peut s'ouvrir (changement de conformation) à des molécules de taille plus importante après fixation avec des molécules comme le glucose ou les acides aminés, ce sont des perméases



**Protéine de transport**: permettent par exemple de transférer des molécules lipophiles (rétinol, acides gras) dans des milieux aqueux grâce à des transporteurs hydrophiles

# I.3. Transport actif

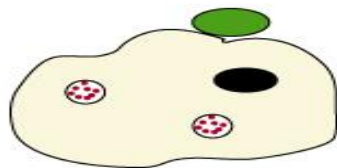
- **Diffusion active**
- Contre un gradient de  $[c]$
- Nécessite de l'énergie (ATP)
- Avec l'aide d'un transporteur
- Saturable
- Compétition / Inhibition : entre toxique chimiquement semblable
- Spécifique : **Transporteur-Xénobiotique**

**Exemple** : digitoxine, aflatoxine

# I.4. Endocytose

- Absorption de substances insolubles de grande taille
  - Particules solides ou liquides
- Invagination des membranes
- Pinocytose : Gouttelettes et fluides
- Phagocytose : Particules solides

Exemple : Silice et macrophages alvéolaires



Adhésion



Endocytose



Lyse



Rejet

## II. Voies de pénétration

- Plusieurs voies
  - Voie digestive
  - Voie pulmonaire
  - Voie cutanée
  
  - Autres voies
    - Oculaire
    - Injectable

# Absorption

L'absorption est le passage des toxiques du milieu extérieur au milieu intérieur (sang). Cette absorption se fait à travers les muqueuses (membranes en contact avec l'extérieur) :

Exemples de muqueuses:

- Dermale
- Buccale
- Gastro-intestinale (intestin, estomac)
- Anale
- Oculaire
- respiratoire ou pulmonaire

# II.1. Voie orale ou digestive

- Pénétration des xénobiotiques
  - Aliments contaminés
  - Intoxication accidentelle ou volontaire
- Effets toxiques observés après absorption
  - Sauf pour les caustiques
- Phénomène d'absorption se produit tout au long du tube digestif
  - Surface d'absorption
  - Caractères physico-chimiques : lipophilie

# II.1. Voie orale ou digestive

Sites d'absorption: bouche et rectum

- Absorption rapide
- Atteinte circulation générale (Ex des tablettes sublinguales)
- Pas d'action du suc digestif
- Pas d'effet de premier passage hépatique

Exemple : HCN, Lithium

# II.1. Voie orale ou digestive

Sites d'absorption : estomac et intestin

- Estomac : pH = 1-2
  - Surface de contact faible (0,1 - 0,2 m<sup>2</sup>)
  - Site d'absorption notable pour acides faibles

Ex : Barbituriques et aspirine

# II.1. Voie orale ou digestive

Sites d'absorption : estomac et intestin

## • Intestin : pH = 6-8

- Surface de contact élevée (jusqu'à 200 m<sup>2</sup>)
- Très bonne vascularisation
- Site d'absorption importante pour les bases faibles

Ex : chloroquine, antidépresseurs

# II.1. Voie orale ou digestive

## Mécanismes d'absorption digestive

- Diffusion passive
- Transport actif
  - Eléments minéraux
    - Thallium, CO, Mn / Fer
    - Pb / Ca (favorisé par l'anémie) suivent les mouvements du  $\text{Ca}^{2+}$
- Pinocytose
  - Colorants azoïques, polystyrènes

# II.1. Voie orale ou digestive

## Particularités de la voie digestive

- **Détoxification**

- Insolubilisation des toxiques et rejet dans les fèces



- hydrolyse des xénobiotiques par les enzymes bactériennes ou l'acidité stomacale

- Venin de serpent

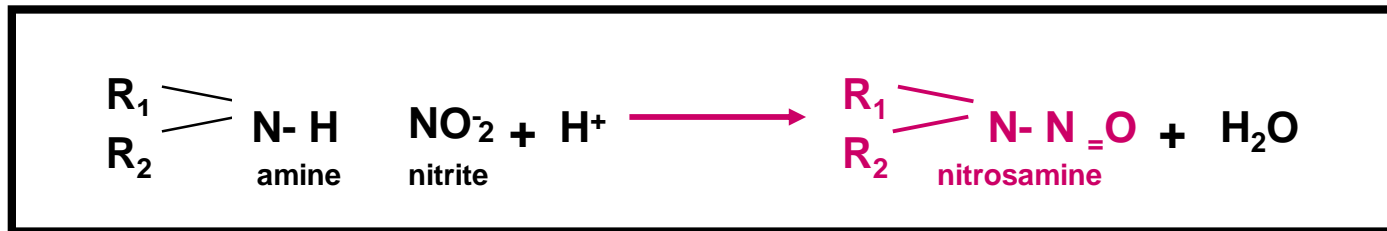
# II.1. Voie orale ou digestive

## Particularités de la voie digestive

- **Toxification**

- Synthèse de redoutables toxiques

- Nitrates  $\longrightarrow$  Nitrites  $\longrightarrow$  Nitrosamines (cancérogènes)



- Lait et alcool en solubilisant les toxiques, augmentent leur absorption et par conséquent leur toxicité ; d'où l'interdiction de donner du lait lors de la phase d'absorption des toxiques

# II.1. Voie orale ou digestive

## Particularités de la voie digestive

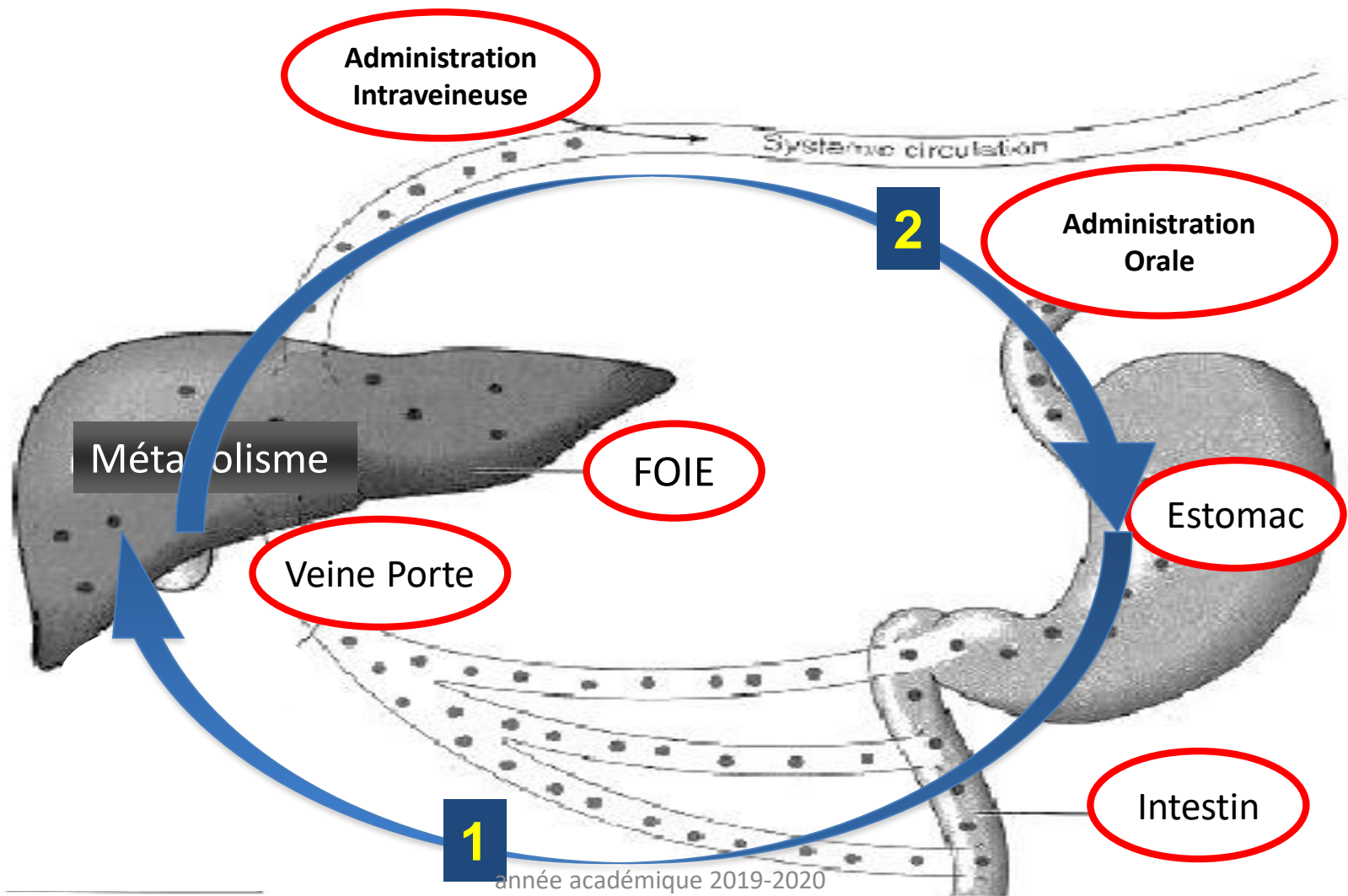
### • Effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique et Cycle entéro-hépatique

- Quelque soit leur mode d'absorption digestive, les toxiques pénètrent dans le sang par les veines mésentériques pour être véhiculé par la veine porte jusqu'au foie où certains d'entre eux risquent de subir une biotransformation avant d'atteindre la circulation générale.

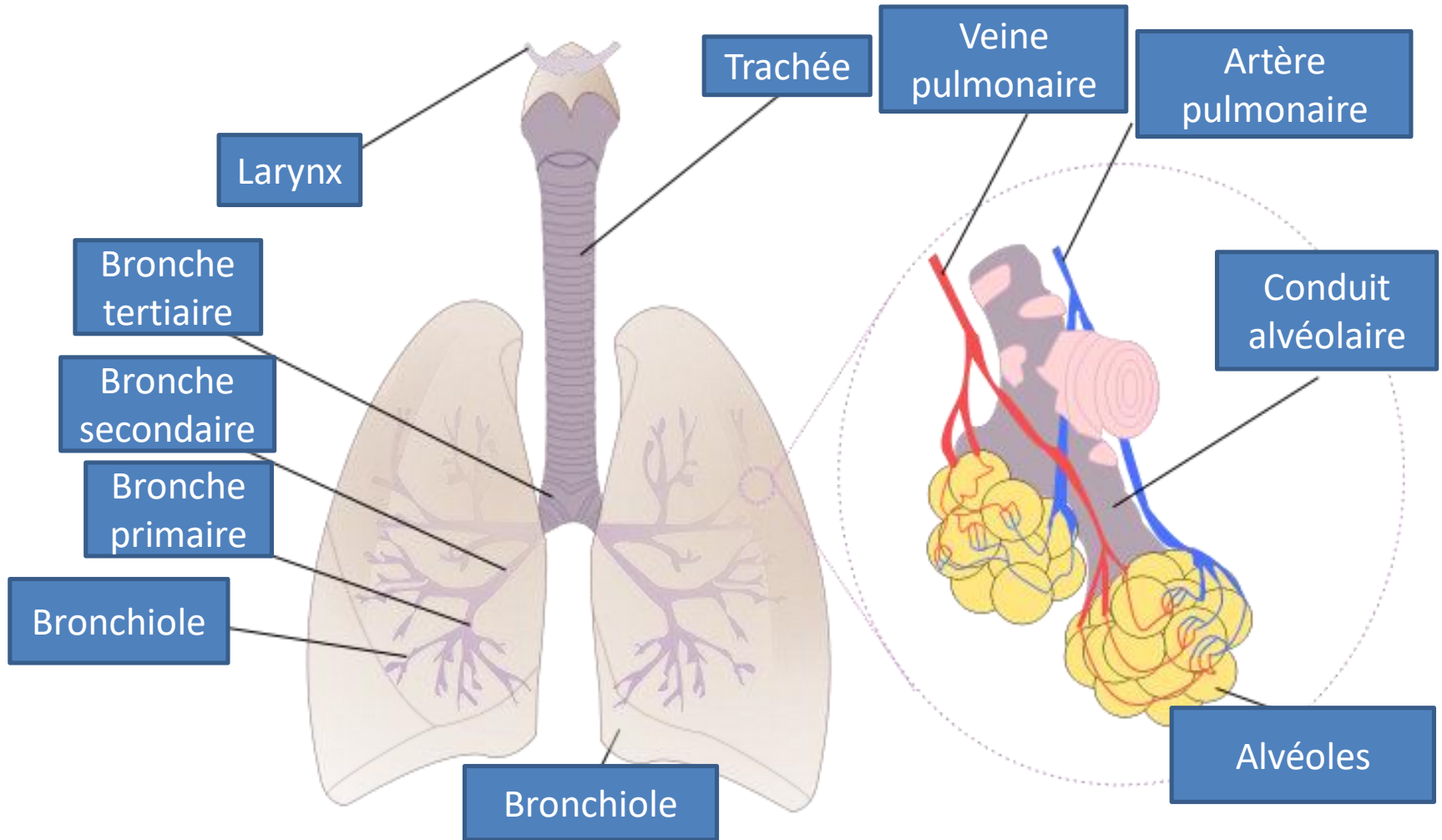
*C'est ce mécanisme qui est décrit sous le nom de «effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique» et peut mener à une détoxification ou à une bioactivation ou (bio)toxification.*

- Les toxiques peuvent circuler, «en boucle», du foie à l'intestin en passant par la bile: c'est le cycle entéro-hépatique; phénomène qui peut augmenter la  $\frac{1}{2}$  vie des xénobiotiques.

# Effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique [1] et Cycle entérohépatique [1]et[2]



# II.2. Voie pulmonaire



## II.2. Voie pulmonaire

- **Pénétration des xénobiotiques**
  - Toxiques volatils (Industriels)
  - Polluants atmosphériques
- **Toxiques absorbés à ce niveau**
  - des gaz (CO, HCN),
  - des vapeurs de liquides (benzène, chloroforme),
  - des aérosols liquides (brouillards) ou d'aérosols solides (poussières)

Certaines substances toxiques comme les gaz irritants peuvent exercer une action toxique locale sur la muqueuse pulmonaire.

## II.2. Voie pulmonaire

- **Vitesse d'absorption**
  - Comparable à voie IV
  - Favorisée par
    - Énorme surface de contact des alvéoles (75 à 100 m<sup>2</sup>)
    - Finesse de la membrane des alvéoles (0,2 à 0,5 μm)
- **Diffusion passive, puis petite circulation et enfin SNC**

## II.2. Voie pulmonaire

### Absorption des gaz et des vapeurs

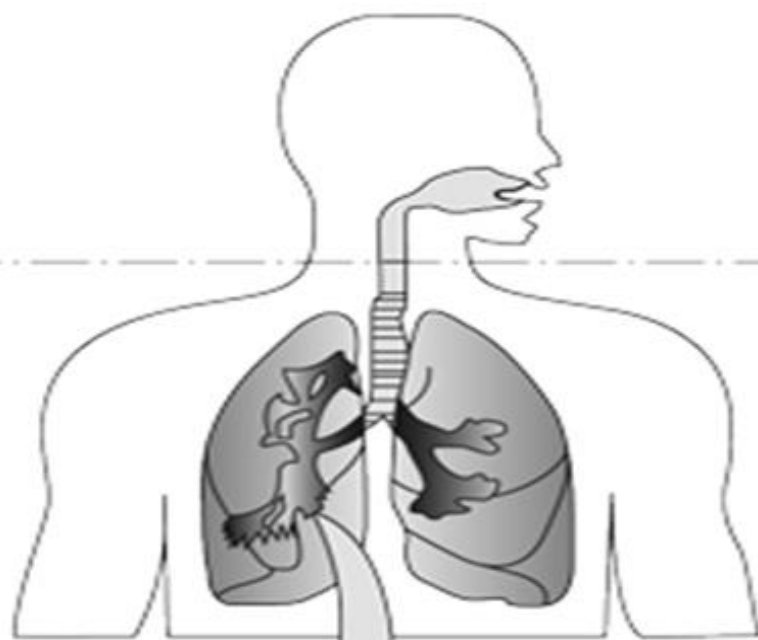
- Taux d'absorption du toxique dépend :
  - Concentration du toxique dans air ambiant
  - Temps d'exposition :  $CL_{50}$
  - Ventilation alvéolaire :  $CO_2/CO$
  - Solubilité sanguine
- Équilibre air alvéolaire/sang
  - $[alcool]_{sang} / [alcool]_{air\ alvéolaire} \longrightarrow$  alcootest

# II.2. Voie pulmonaire

## Absorption des aérosols : Dépend de la taille (granulométrie)

- **Grosses:  $\varnothing > 10\mu\text{m}$** 
  - Dépôt sur muqueuse nasale
  - Elimination avec sécrétions nasales ou
  - Absorbées au niveau du tube digestif.
- **Taille moyenne:  $0,01 < \varnothing < 10\mu\text{m}$ , se déposent sur**
  - Dépôt sur trachée, bronches et bronchioles
  - Remontées par mécanismes mucociliaires
  - Eliminées par toux ou réingérées
  - D'autres sont phagocytées par macrophages
- **Petites:  $\varnothing < 0,01\mu\text{m}$** 
  - Diffusent à travers l'épithélium pulmonaire
  - **Passent dans sang plus facilement qu'elles sont hydrosolubles**

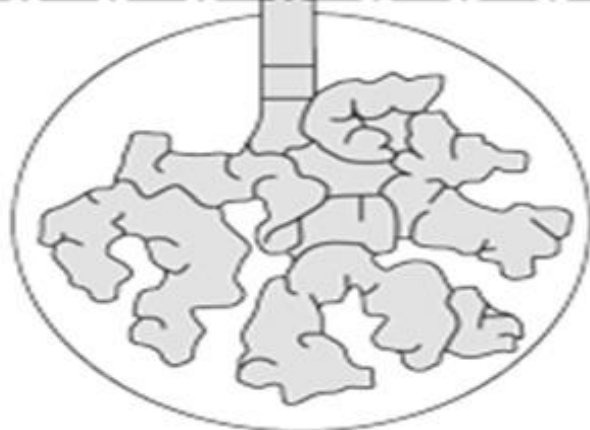
Voies aériennes  
supérieures



**Fraction inhalable**  
 $\theta > 10\mu\text{m}$   
(par le nez ou la bouche)

**Fraction thoracique**  
 $0,01 < \theta < 10\mu\text{m}$   
(après le pharynx)

Régions  
des échanges gazeux

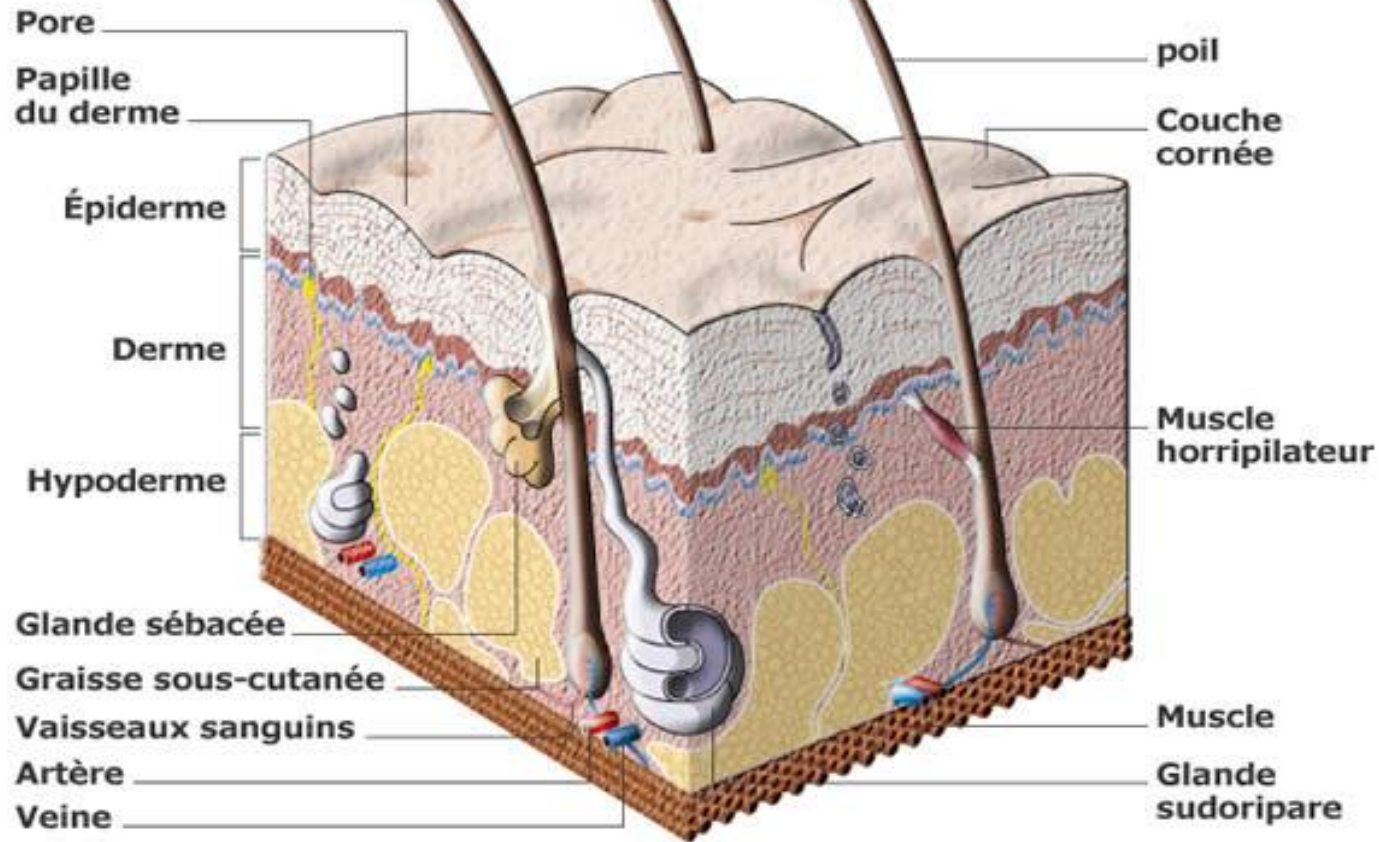


**Fraction alvéolaire**  
 $\theta < 0,01\mu\text{m}$   
(après les bronches)

## II.3. Voie cutanée

- **Peau** : barrière physiologique efficace
  - Assez imperméable
  - Soumise à agressions (UV, produits chimiques, traumatismes)
    - Manifestations
      - Locales : irritation, nécrose, eczéma
      - Systémiques si absorption assez importante
- **Toxiques absorbés par la peau**
  - Gaz de combat
  - Solvants (Chloroforme)
  - Pesticides

# Schéma de la peau



L'absorption par la peau nécessite le passage à travers plusieurs couches et c'est l'épiderme et surtout la couche cornée (cellules très épaisses, jointives..) qui sont les éléments limitant de cette absorption

## II.3. Voie cutanée

- **Facteurs modifiant la perméabilité**
  - Degré d'hydratation de la peau (Humidité)
  - Chaleur : augmentation de la température
  - Intégrité de la peau : égratignure, brûlure, dépigmentation

## II.3. Voie cutanée

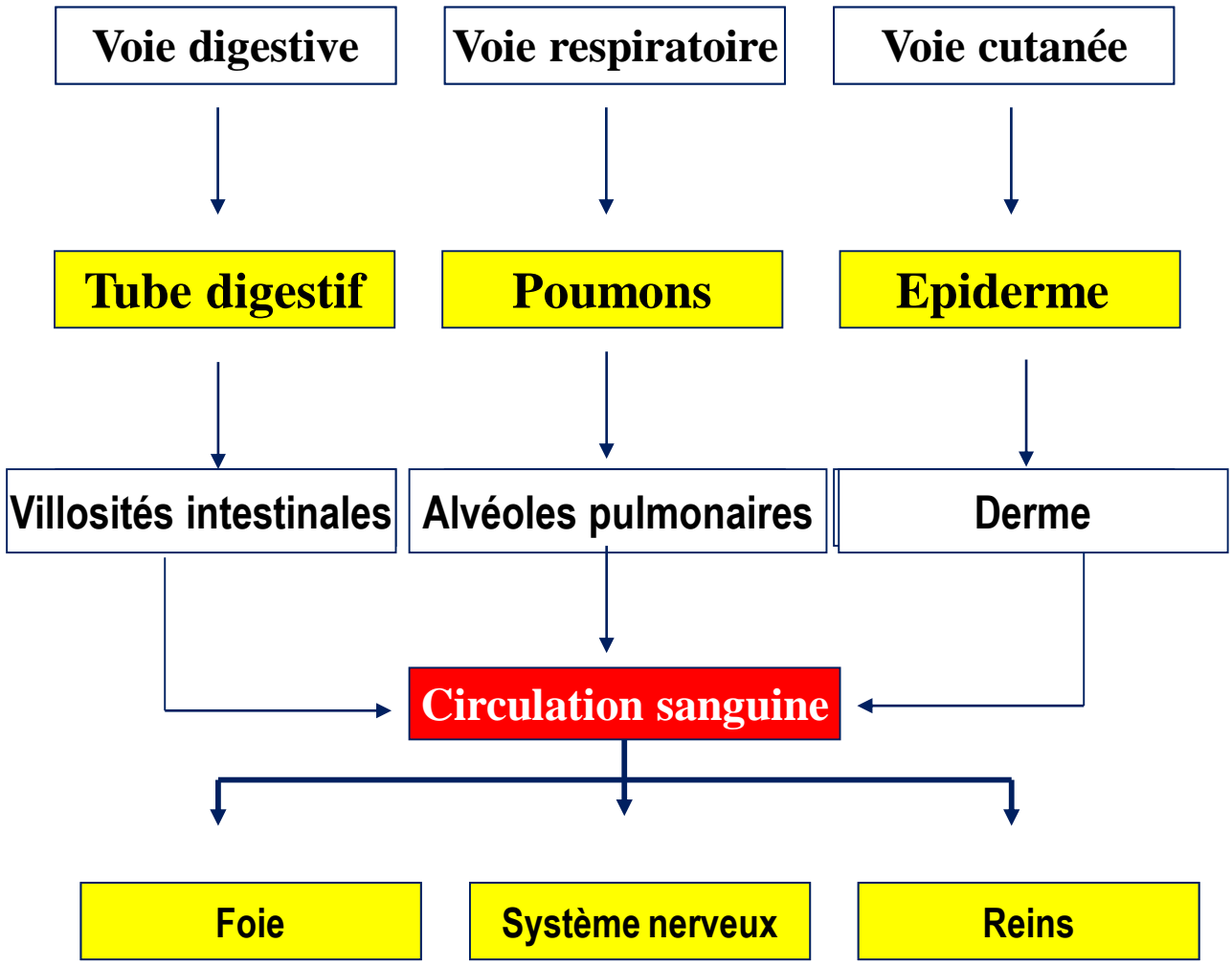
### Sites d'absorption

- Follicules pileux et glandes sébacées
  - Absorption rapide
  - Voie très rare
- Voies transépidermiques
  - Épiderme
    - Barrière principale
    - Peu importante
  - Derme
    - Couche moins sélective
    - Facilement franchie

## II.3. Autres voies

- **Voie oculaire**
  - Aspersion de toxiques dans les yeux
- **Voie parentérale**
  - En toxicomanie surtout : IV
  - Expérimentation animale : voie péritonéale

# Voies de pénétration, d'absorption et de transport



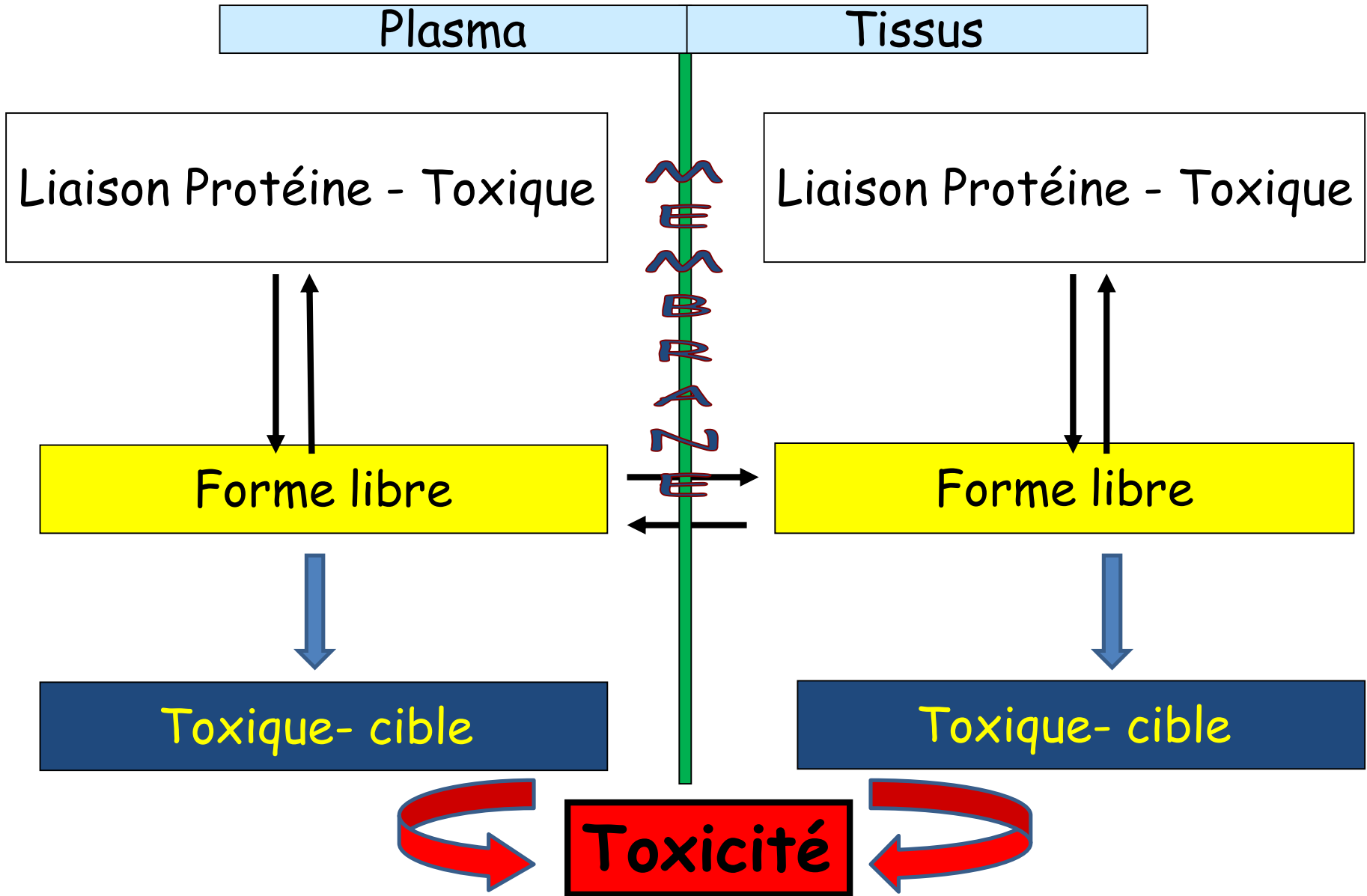
# III. Distribution du toxique

- Passage des toxiques de la circulation sanguine vers tissus et organes
  - Effets toxiques
  - Accumulation (stockage)
- Mécanismes :
  - Diffusion passive
  - Transport actif
- Phénomène sous la dépendance de plusieurs facteurs

# III. Distribution du toxique

- Liaison aux protéines plasmatiques
- Affinité pour les constituants tissulaires
- Débit sanguin de l'organe concerné
- Barrières de protection de l'organisme

# Transport et Distribution



## III.1. Liaison aux protéines plasmatiques

- Equilibre dynamique entre fraction libre et dissoute et fraction liée aux protéines ou aux lipoprotéines
- Partie libre : seule forme active et diffusible
- Protéines porteuses :
  - albumine (xénobiotiques acides)
  - $\alpha$ 1-glycoprotéine acide (composés basiques)
  - Autres : lipoprotéines, transferrine (fer), ceruloplasmine (cuivre)
- Liaison +/- réversible
  - risques de **compétition** (risque de surdosage)
    - Sulfamides antidiabétiques et anti-infectieux
    - Pesticides organophosphorés et acétylcholinestérase
    - Bilirubine et aminosides

## III.2. Affinité aux constituants tissulaires

- Diffusion non homogène du toxique



Fixation préférentielle

- **Tissus adipeux**

- Accumulation substances lipophiles (Pesticides)
- Relargage lors d'une lipolyse (jeûne ou cure d'amaigrissement)

- **Tissus osseux**

- Eléments minéraux par similitude de charge ionique
- $F^-/OH^-$  ;  $Pb^{2+}/Ca^{2+}$
- Tétracyclines et os : formation complexes avec le  $Ca^{2+}$

- **Foie et reins**

- Fixent un grand nombre de toxiques
- En rapport avec leur rôle de métabolisation et d'élimination
- Cd et Zn / métallothionéines

## III.3. Débit sanguin de l'organe

- Quantité de xénobiotique fixée sur un tissu dépend de l'irrigation de l'organe
- Deux types d'organes :
  - **organes très vascularisés**
    - poumons (100% du débit sanguin)
    - foie (15%)
    - reins (25%)
    - cœur (25%)

## III.3. Débit sanguin de l'organe

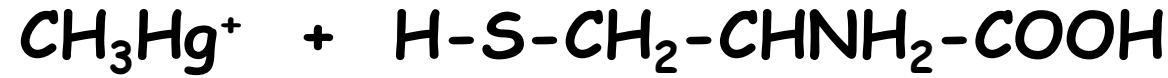
- Quantité de xénobiotique fixée sur un tissu dépend de l'irrigation de l'organe
- Deux types d'organes :
  - **organes ou tissus peu vascularisés**
    - peau (1%)
    - Os et cartilages
    - graisses

## III.4. Barrières de protection

- **Barrière hémato-encéphalique BHE**
  - S'oppose au transfert des toxiques du sang vers le cerveau
  - Membranes avec cellules endothéliales jointives + cellules gliales
  - Liposolubilité détermine le passage
  - Pas de transfert de toxiques liés aux protéines

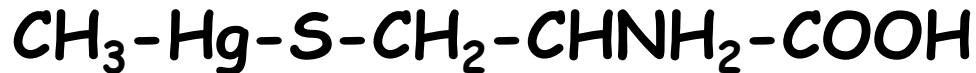
Ex : Pralidoxime et Organophosphorés  
Dioxines fortement liées aux protéines plasmatiques  
Méthylmercure et SNC : méthylmercure-cystéine/méthionine

➤ Passage du Méthylmercure ( $\text{CH}_3\text{Hg}$ ) au niveau du SNC

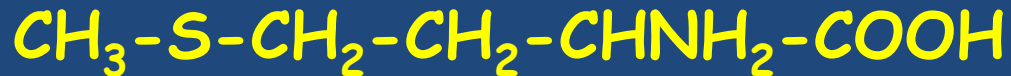


Méthylmercure

Cystéine



Méthylmercure-Cystéine



Méthionine



Passage Méthylmercure-Cystéine  
par ressemblance à la méthionine

## III.4. Barrières de protection

- **Barrière hémato-placentaire**

- Membrane active dans les échanges
- Passage possible par diffusion simple
- Contre indication exposition femmes enceintes aux xénobiotiques : tabac, alcool

- **Tératogénicité** : atteinte de l'embryon
- **Foetotoxicité** : effets toxiques sur le fœtus

Ex : thalidomide

- Molécules de PM > 600 Da ne passent pas
- Ex : insuline et héparine

## III.5.Redistribution d'un organe à un autre

•**Plomb** : 50% au niveau du foie dans les minutes qui suivent et 90 % dans les os un mois plus tard (redistribution foie/os)

•**Pesticides** : 5 min après on a 15% au niveau du poumon contre 1% au niveau du tissu adipeux ; 24 h après on retrouve 0,3% dans les poumons et 20 % dans le tissu adipeux (redistribution via les graisses)

# IV. Elimination des toxiques

- Voie urinaire
- Voie fécale
- Voie pulmonaire
- Autres voies mineures
  - Lait
  - Sueur
  - Salive
  - phanères

# IV.1. Généralités

Après absorption, distribution et biotransformation,

- Xénobiotiques sont excrétés
  - Tels quels et/ou
  - Métabolites sous forme
    - Libre
    - Conjuguée
- Principale voie d'excrétion : voie urinaire
- Autres voies : digestive, pulmonaire, ...

# IV.1. Excrétion urinaire

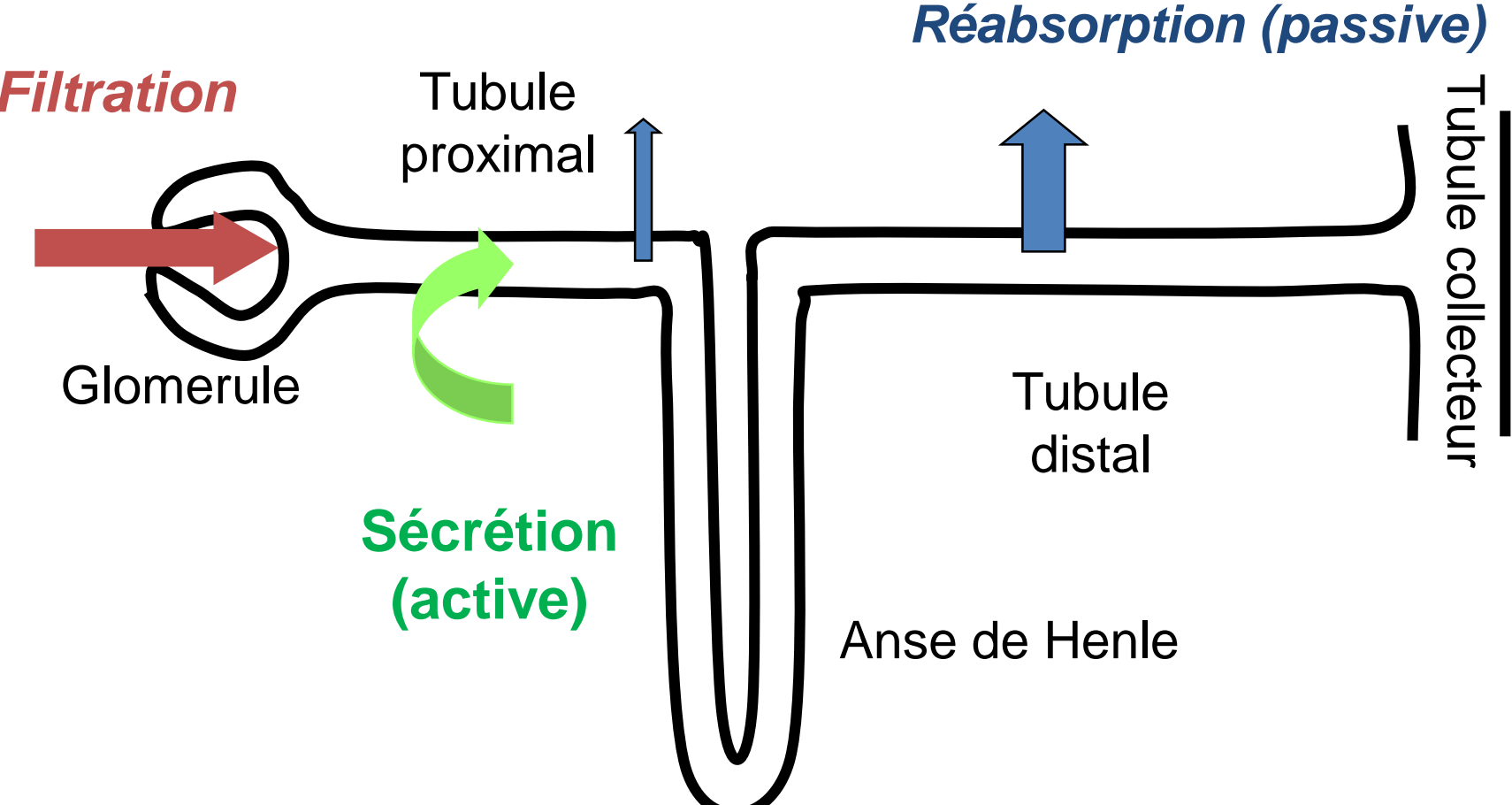
## Le rein élimine

- Les toxiques
- Substances endogènes

## 3 mécanismes


- Filtration glomérulaire
- Réabsorption tubulaire
- excrétion tubulaire

# MECANISMES PHYSIOLOGIQUES



# IV.1. Excrétion urinaire

## Filtration glomérulaire

- **Glomérule** : filtre non sélectif
  - Substances hydrosolubles (filtrables)
  - PM < 60 KDa (< PM Albumine = 70 KDa)
- Mécanisme passif
- $[Xn]_{\text{filtrat}}$    $[Xn]_{\text{plasma}}$  (sous forme libre)
- Après filtration
  - **Excrétion** : composés polaires
  - **Réabsorption** : composés liposolubles

# IV.1. Excrétion urinaire

## Réabsorption tubulaire

- Lieu : tube distal
- Passage Xn: lumière du néphron vers sang
  - Par transport passif
  - Composés liposolubles, non ionisés
    - Barbituriques, Aspirine



**Alcalinisation des urines**

# IV.1. Excrétion urinaire

## excrétion tubulaire

- Lieu : tube contourné proximal TCP
- Mécanisme dépendant du débit urinaire
- Diurétiques pour accélérer l'élimination
- **Diffusion passive pour les bases faibles**
  - Faible surface d'échange
  - Temps de contact réduit entre sang et membranes TCP
- **Mécanisme actif : essentiellement**
  - Acides organiques : ac. salicylique, glucuronique, sulfoconjugué,...
  - Base organiques : année académique 2019-2020 quinine, ammoniums quaternaires

## IV.2. Excrétion fécale

Sont éliminés dans les fèces

- **Toxiques qui passent au niveau du foie puis dans l'intestin**

- = Fonction du gradient de concentration

- = Digoxine, ochratoxine B, hexachlorobenzène

- Métabolites conjugués

- hydrolyse par flore intestinale

- Métabolites libérés et

- Réabsorbés au niveau intestinale

- Atteints de nouveau le foie : **cycle entéro-hépatique**

## IV.2. Excrétion fécale

Sont éliminés dans les fèces, les toxiques

- **non absorbés au niveau du tube digestif**
  - Ammoniums quaternaires
- **passant de la circulation sanguine dans la lumière intestinale**
  - Fonction du gradient de concentration
  - Digoxine, ochratoxine B, hexachlorobenzène
- **qui passent dans la bile puis dans l'intestin**
  - Excrétion biliaire
  - Composés inchangés
  - Métabolites conjugués : hydrolyse et cycle entéro-hépatique

## IV.3. Excrétion pulmonaire

- Gaz et liquides volatils
- Par diffusion passive
- Elimination inversement proportionnelle à leur solubilité sanguine (vitesse d'absorption)

(+) Elimination pulmonaire



**Air expiré:** moyen de recherche et évaluation d'une exposition à un toxique éliminé par voie pulmonaire

## IV.4. Autres voie d'élimination

**Sueur:** Processus peu important, iode et brome ; solvants (alcool éthylique, acétone)

**Salive :** Thiocyanate, Mercure (test d'exposition a été proposé), Plomb ( liseré de Burton : signe précoce d' exposition)

**Phanères** : Excrétion au niveau des cheveux et ongles = stockage  
Concerne surtout minéraux (arsenic, plomb,...), composés organiques ( médicaments, drogues,...)

## IV.4. Autres voie d'élimination

**Lait** : pH lait (6,7) < pH plasma : bases organiques (médicaments, nicotine) se trouveront en plus fortes concentration dans le lait.

Produits liposolubles : pesticides organochlorés,  
Plomb

- Transmission de la mère au nouveau né
- Contamination de l'enfant par lait d'origine animale contaminé

**QUESTIONS ?**