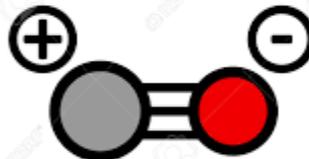
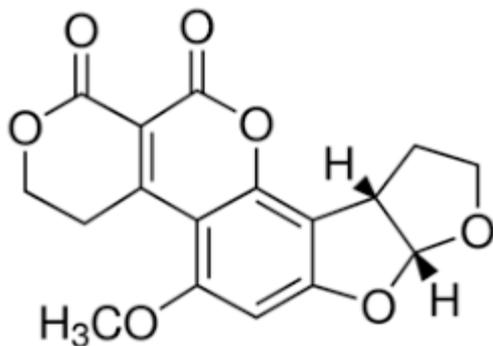




بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



TOXICOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME



Définition:

La toxicocinétique est l'étude du devenir du toxique dans l'organisme.

La toxico-cinétique, regroupe les étapes suivantes:

-L'absorption,

-La Distribution dans l'organisme,

-Métabolisme et la biotransformation

-L'élimination /l'excrétion

1- L' absorption:

1-1-Définition:

L'absorption est l'incorporation d'une substance par l'organisme. Ce terme comprend habituellement non seulement le passage à travers la barrière tissulaire, mais aussi le transport ultérieur vers la circulation sanguine.

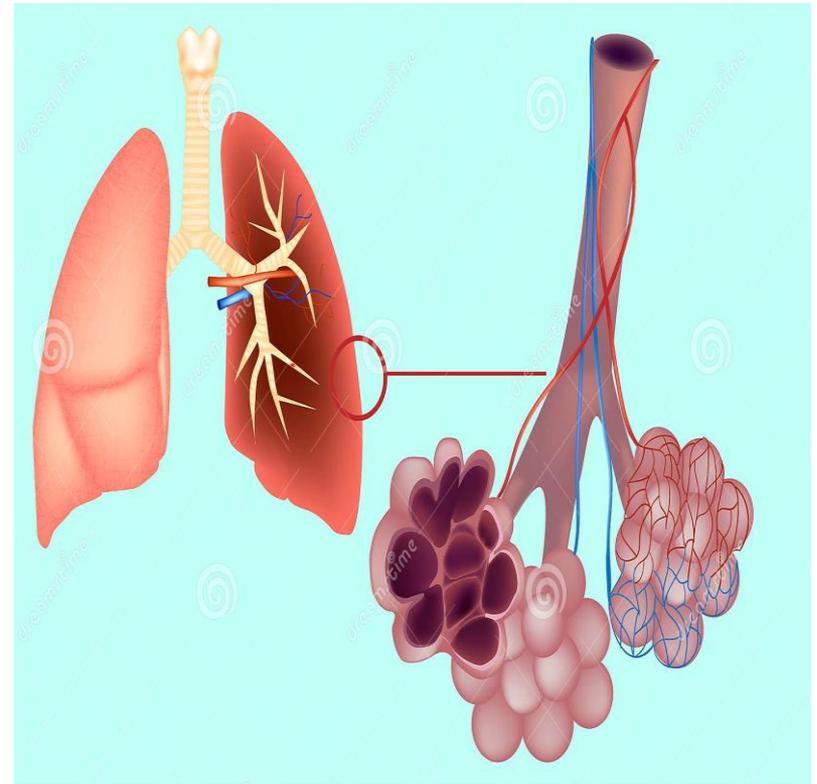
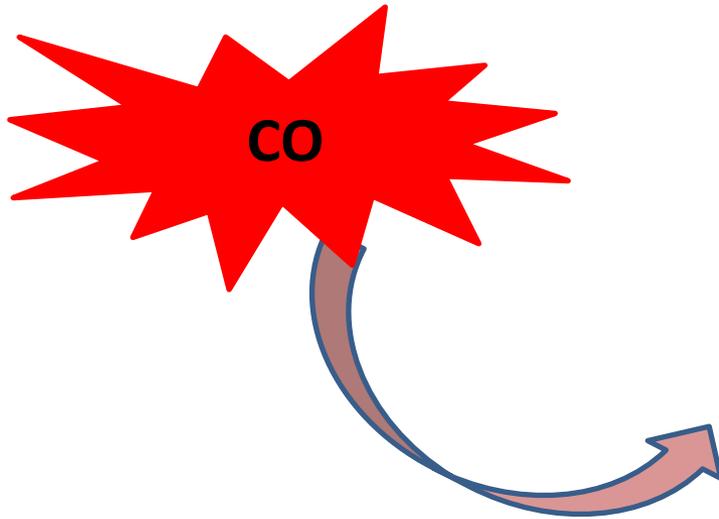
L'étape d'absorption est directement liée au mode d'exposition pour que le toxique atteigne sa cible via la circulation générale.

1-2-Modes d'exposition:

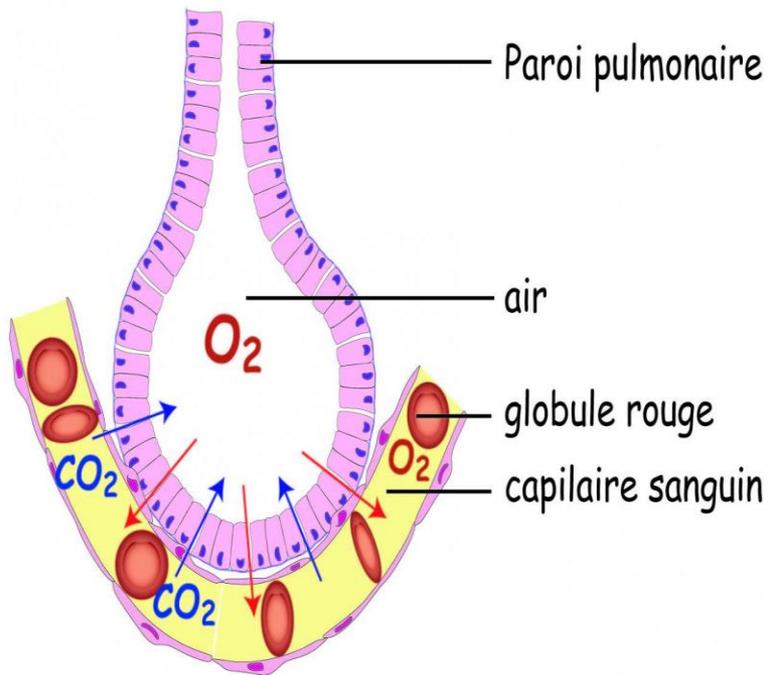
L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste.

a- La voie respiratoire (inhalation) :

Dans la majorité des milieux de travail, la voie respiratoire représente la principale voie d'entrée des contaminants. La forte possibilité que l'air ambiant soit contaminé par des vapeurs, des gaz, des fumées, des poussières, etc. explique cette situation.



Les échanges gazeux dans l'alvéole pulmonaire



Structure des alvéoles pulmonaire ,lieu des échanges gazeux

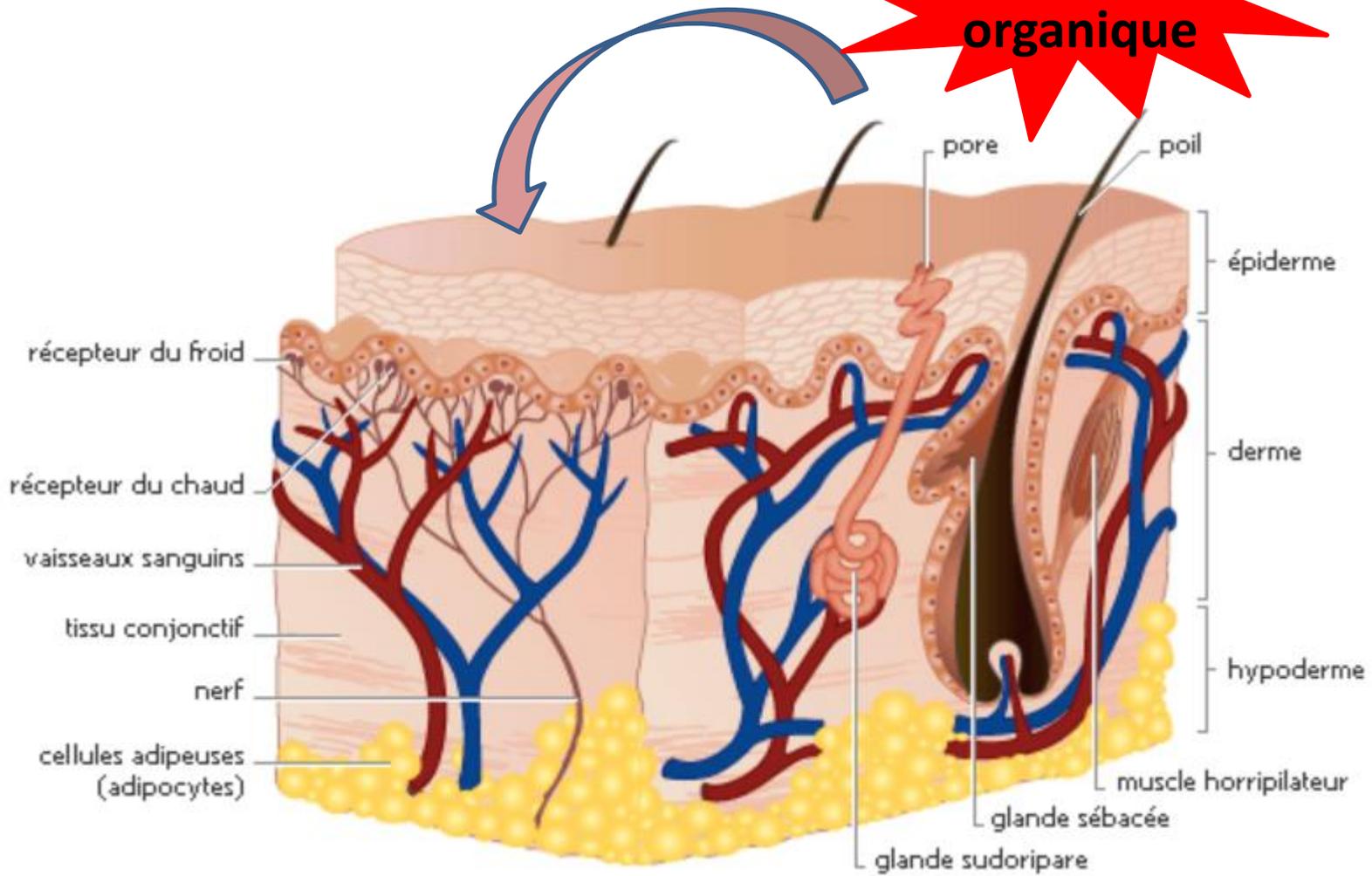
b- La voie cutanée (peau) :

La peau est une barrière imperméable qui recouvre toute la surface du corps et qui le protège. Cette enveloppe protectrice fait obstacle à la pénétration de nombreux contaminants.

Toutefois, cette barrière n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base des poils et les pores.

L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant physicochimiques (ex. : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex. : hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex : endroit du corps mis en contact avec le toxique).

**Solvant
organique**



c-La voie orale (ingestion) :

En milieu de travail, l'ingestion n'est généralement pas considérée comme une voie d'exposition importante. Il ne faut cependant pas la négliger, car des méthodes de travail inadéquates peuvent conduire à une ingestion accidentelle.

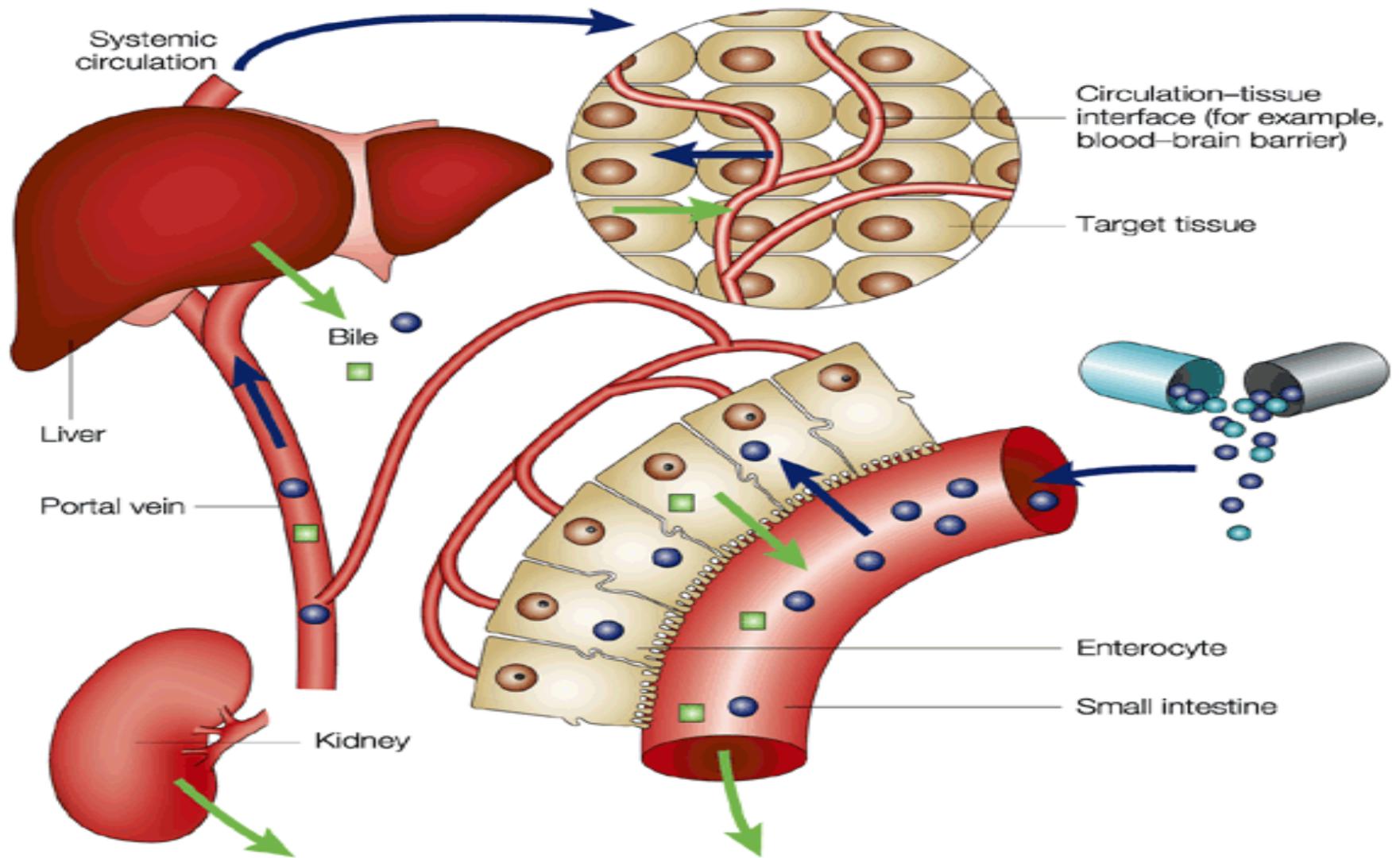
De plus, de mauvaises habitudes peuvent également être à l'origine d'une exposition par ingestion, notamment manger, boire ou fumer dans des lieux de travail contaminés.

d-Autres voies:

En toxicologie expérimentale, on utilise pour des raisons de commodité d'autres voies d'administration, alors qu'elles sont rares et non pertinentes en milieu professionnel: les injections intraveineuses (iv), sous-cutanées (sc), intrapéritonéales (ip) et intramusculaires (im).

D'une façon générale, ces voies parentérales permettent une absorption plus rapide et plus complète des substances, surtout dans le cas de la voie intraveineuse. On obtient alors des pics de concentration de courte durée, mais élevés, à l'origine d'une plus forte toxicité de la dose administrée.

Il est aisé de comprendre que l'étape d'absorption peut être plus longue et incomplète notamment en cas d'exposition orale où le toxique doit d'abord franchir la lumière intestinale, le système porte, puis le foie avant d'atteindre la circulation générale.



	Drug		Processes that decrease drug delivery to targets
	Metabolite		Processes that enhance drug delivery to targets

1-2-Mécanisme de transport

1-2-1-Transport inactif

*** Diffusion simple**

La plupart des substances toxiques traversent les membranes passivement par diffusion selon le gradient de concentration. Ainsi, les petites molécules hydrosolubles passent à travers les canaux aqueux, les molécules liposolubles pénétrant par dissolution et diffusion à travers la partie lipidique de la membrane.

Exemple:

L'éthanol, petite molécule à la fois hydro- et liposoluble, diffuse rapidement à travers les membranes cellulaires.

****Diffusion des acides et bases faibles:**

Les acides et bases faibles peuvent facilement traverser les membranes sous leur forme non ionisée liposoluble, alors que les formes ionisées trop polaires ne le peuvent pas. Le degré d'ionisation de ces substances dépend du pH.

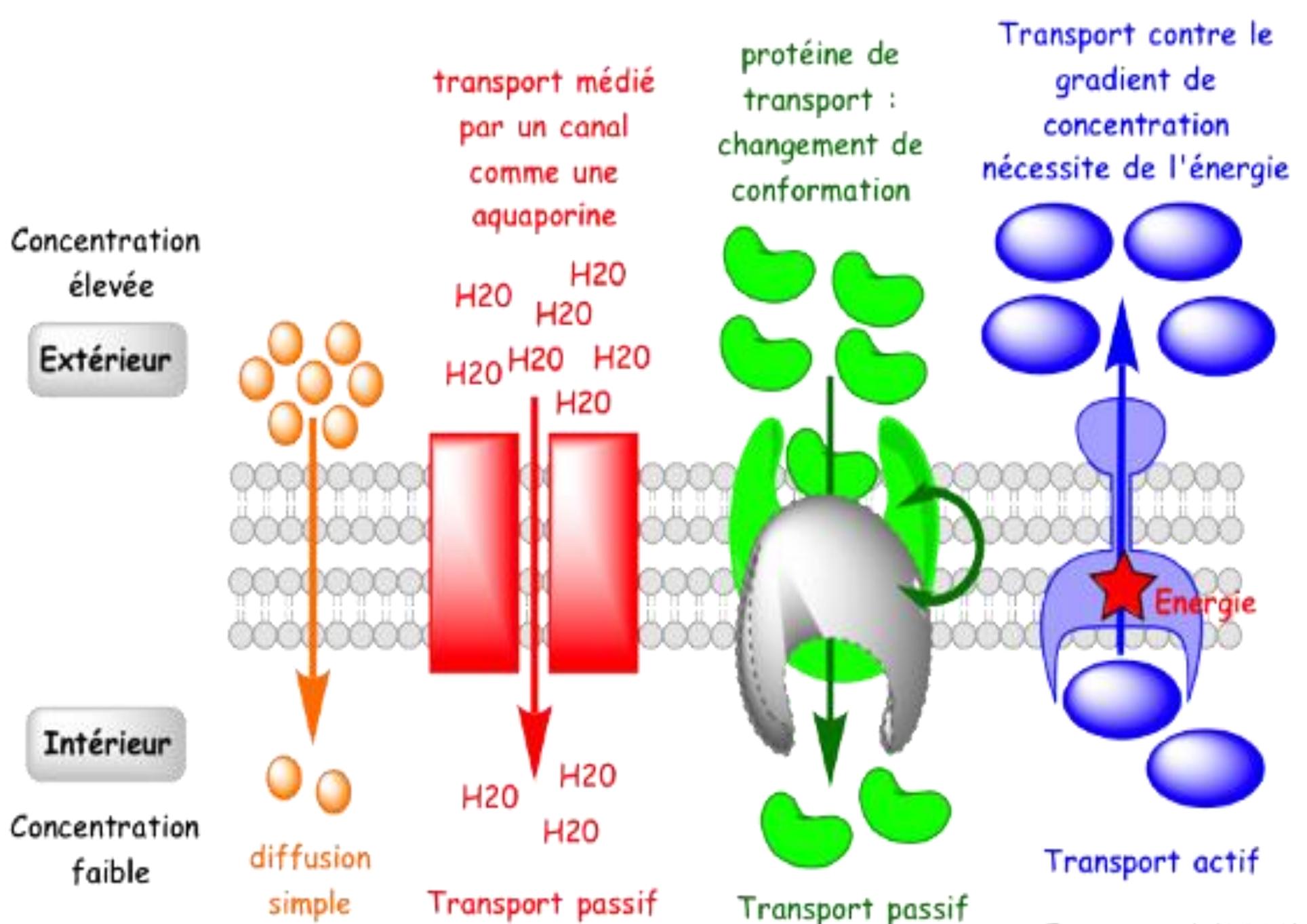
Un acide faible (pKa est fort)se trouvera essentiellement sous forme non ionisée en milieu acide et son absorption sera favorisée dans l'estomac $\text{pH} \lll 7.4$.

A l'inverse une base faible, très fortement ionisée en milieu acide, ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac mais sera absorbée au niveau intestinal où le $\text{pH} \ggg 7.4$ est plus élevé.

*****Diffusion facilitée:**

Le passage d'une substance peut être facilité par l'existence de transporteurs membranaires.

La diffusion facilitée est comparable à un processus enzymatique dans la mesure où elle est sous la dépendance d'une protéine fortement sélective et saturable .



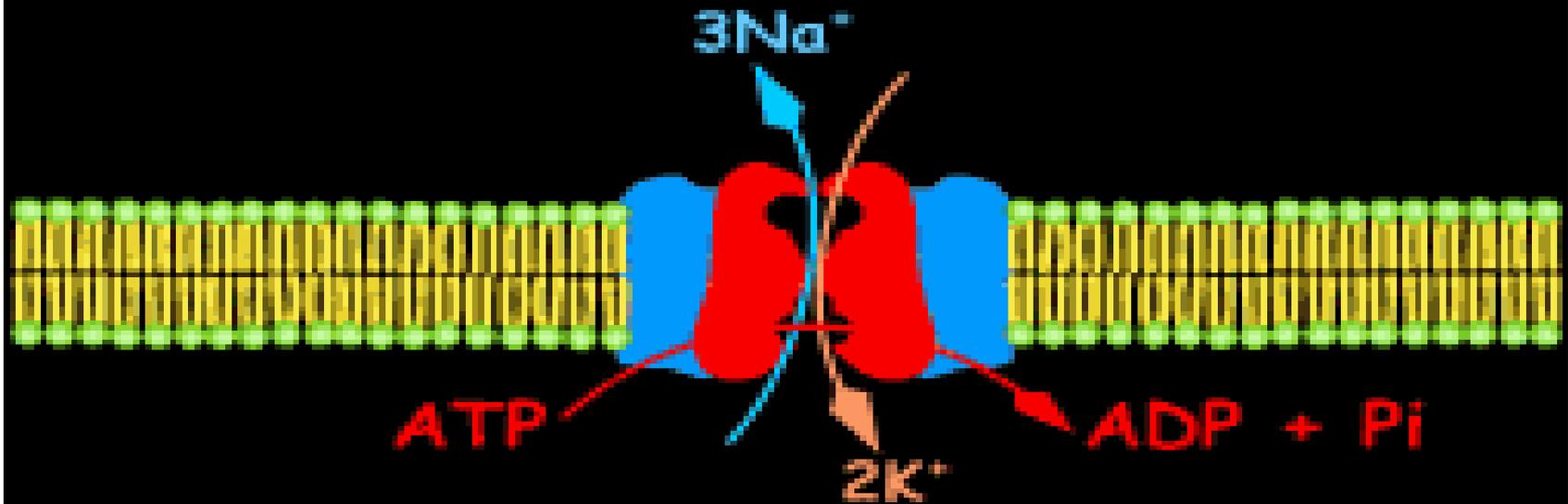
1-2-2-Transport actif

Ce phénomène correspond au passage du toxique à travers la membrane gastro-intestinale **contre un gradient de concentration** après formation d'un complexe du toxique avec **un transporteur membranaire**. Ce mécanisme est spécifique, saturable et peut subir des phénomènes de compétition.

Milieu extracellulaire

$[Na^+] = 145 \text{ mM}$

$[K^+] = 5 \text{ mM}$



$[Na^+] = 15 \text{ mM}$

$[K^+] = 150 \text{ mM}$

Milieu intracellulaire

1-3-Facteurs de variabilité de l'absorption par voie orale

Au total la quantité de toxique absorbée va dépendre:

** des propriétés physico-chimiques du toxique lui-même comme:

**sa liposolubilité

**sa répartition en forme ionisée/non ionisés.

2-Distribution

****Définition:**

Est la répartition du toxique depuis le site d'entrée .

On résume sous le terme « distribution » :

****le transport du toxique au niveau sanguin (distribution sanguine) ,puis sa diffusion dans les tissus (distribution tissulaire).**

2-1 - Distribution sanguine

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance toxique .

On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques.

Cette fixation est réversible.

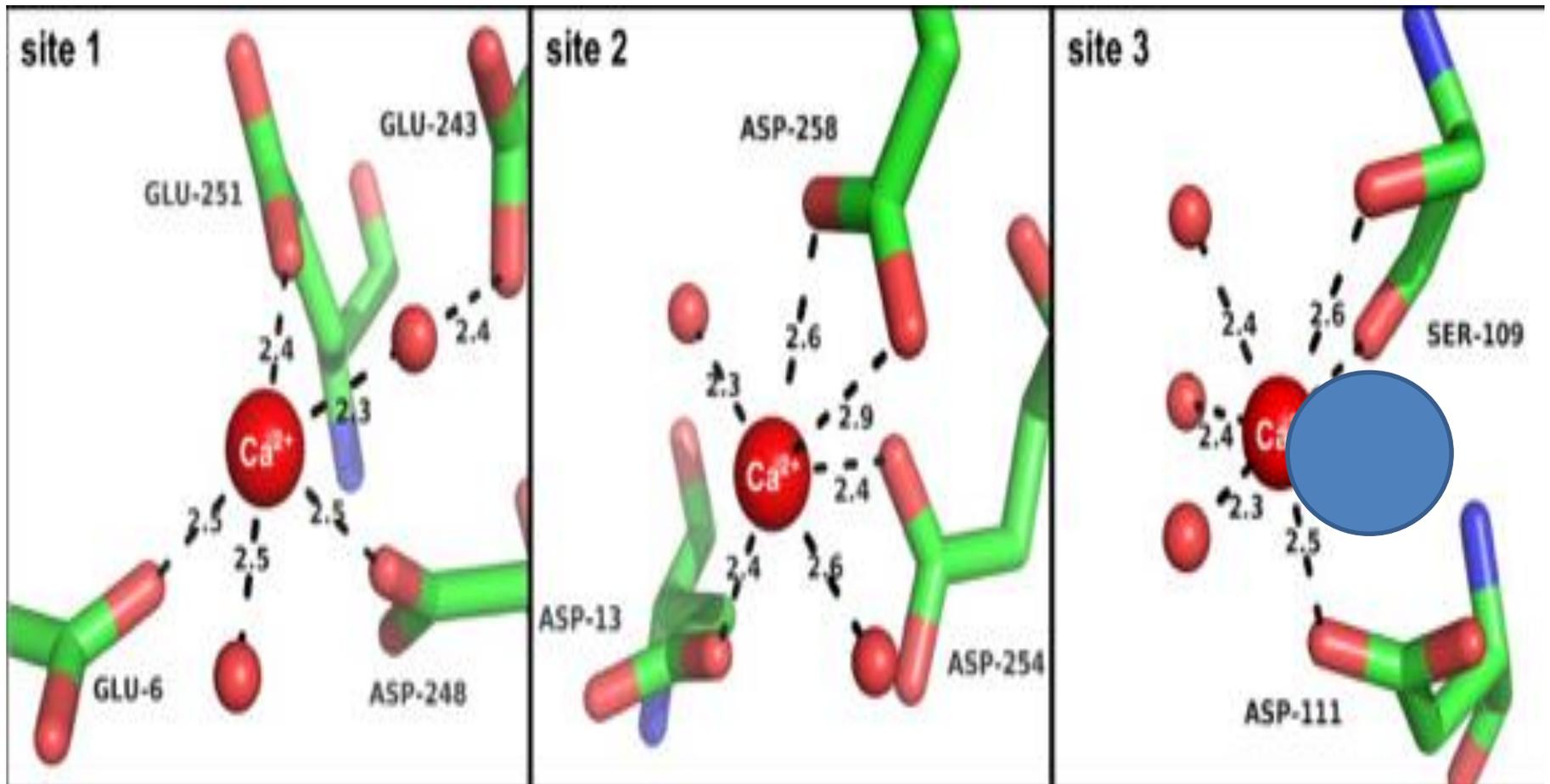
La substance toxique se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines de transport.

2-1-1-Les principales protéines circulantes:

Il existe un nombre important de protéines plasmatiques.

Les principales protéines impliquées dans la fixation protéique sont l'albumine, l'alpha1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines.

- L'albumine est la plus abondante et présente de nombreux sites pouvant interagir avec des substances toxiques.



2-1-2-La liaison aux protéines plasmatiques:

La liaison Tox – protéine dépend de plusieurs facteurs :

- l'affinité du toxique pour les sites de liaison,
- le nombre de sites de liaison «disponibles» et
- la concentration du toxique .

[

Cette liaison est fondamentale, car **seul le toxique sous sa forme libre est actif.**

Aussi, **la forme libre est diffusible** à travers les membranes et peut être éliminée et/ou métabolisée

.

La **forme liée agit comme une réserve** qui ne traverse pas les membranes.

2-2--Diffusion tissulaire

La distribution tissulaire est le processus de répartition du toxique dans l'ensemble des tissus et organes.

La diffusion tissulaire présente les mêmes mécanismes que la diffusion au niveau sanguin.

Les facteurs limitant de la diffusion tissulaire sont :

- la fixation aux protéines tissulaires qui déterminera la forme libre
- les caractéristiques physico-chimiques de l'organe et de la molécule, à savoir sa masse molaire, la lipophilie, l'ionisation.
- l'irrigation des organes et le débit sanguin.

3-Métabolisme et biotransformation des toxiques

Définition :

Le terme "biotransformation" désigne les diverses modifications chimiques que subissent le toxique dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites.

Les biotransformations sont principalement effectuées par réaction enzymatique au niveau du foie .

D'une manière générale, les biotransformations sont des **réactions**

-de **défense de l'organisme** qui conduisent à **des molécules moins toxiques et moins actives** que la molécule initiale (appelée aussi molécule mère).

-**augmentent la polarité des toxiques.**

Néanmoins, **les métabolites** peuvent aussi être **plus actifs** que le toxique pénétré, (**plus toxiques** également).

On distingue deux types de réactions :

3-1- Réactions de phase I

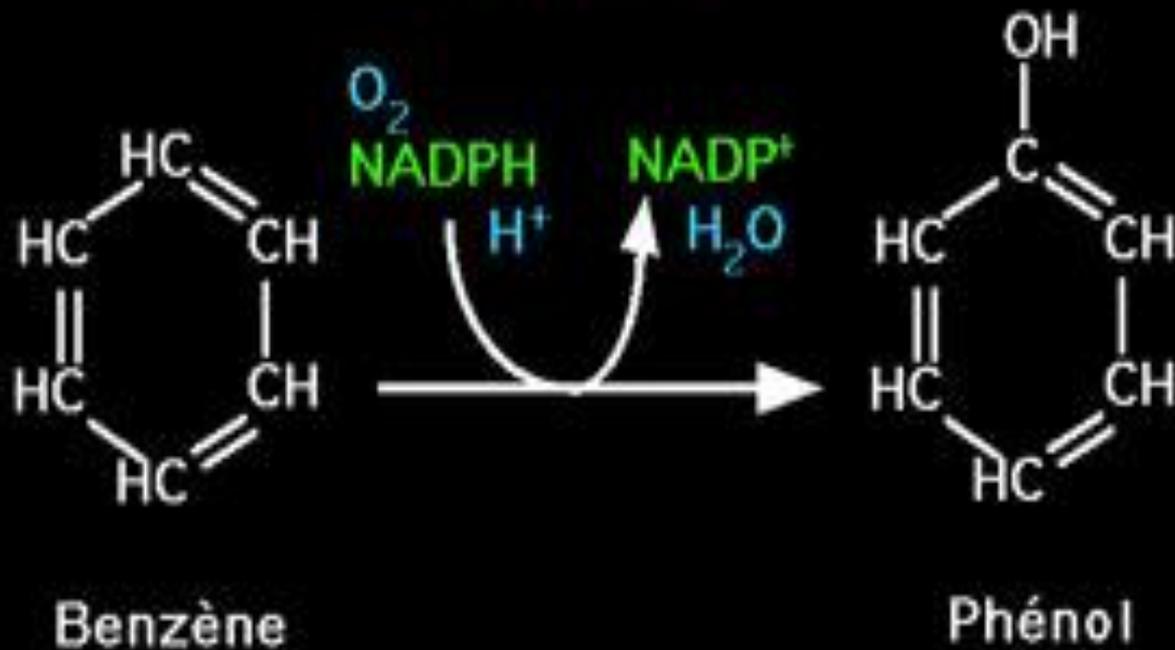
3-1-1- Hydroxylation

Les réactions d'hydroxylation sont les plus fréquentes des réactions de phase I. Elles sont catalysées par les cytochromes p450 et les hydroxylases .

Leurs substrats de détoxification sont extrêmement variés, souvent aromatiques, comme le benzène qui est transformé en phénol par les cytochromes p450.

Hydroxylation

cyt P450

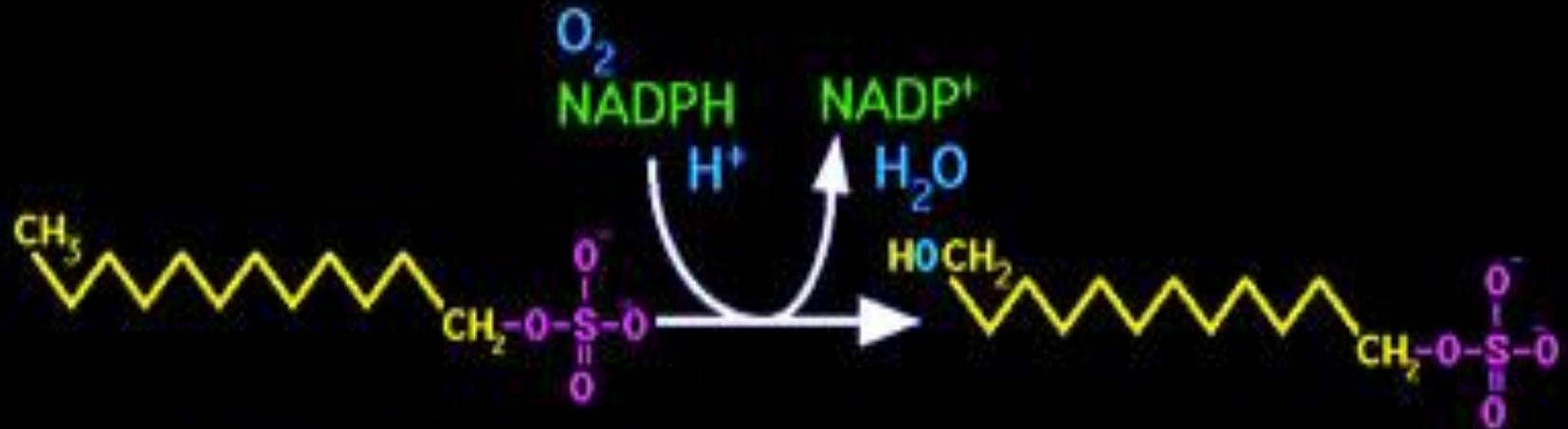


3-1-2- ω (oméga)-oxydation

Le cytochrome p450 4A1 permet l'oxygénation spécifique du carbone terminal des chaînes aliphatique (ω -hydroxylation), en transférant un des atomes d'oxygène sur le méthyl terminales conduisant à une fonction alcool.

ω -oxydation

cyt P450



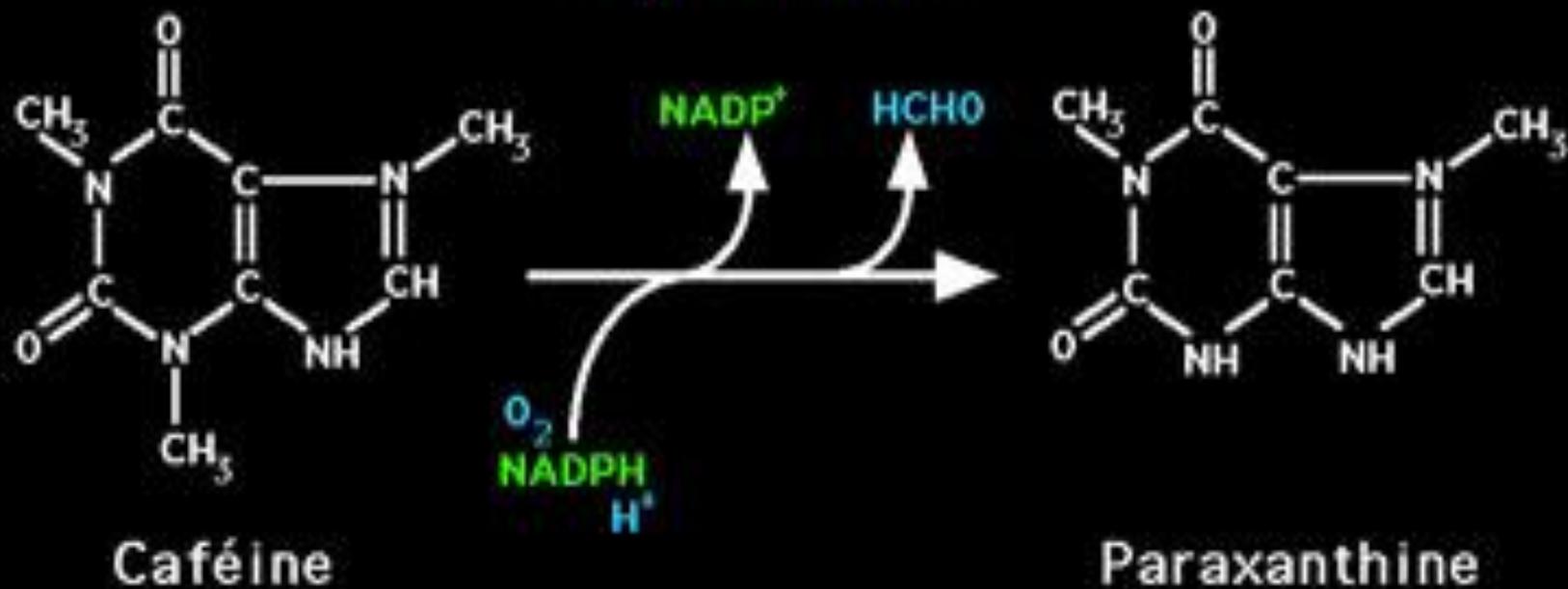
Lauryl-Sulfate

3-1-3-Désalkylation

Cette réaction est catalysée par une oxydase à cyt p450 qui fixe un atome d'oxygène sur le premier carbone du radical et détache ensuite celui-là sous forme d'aldéhyde.

Désalkylation

cyt P4501A2

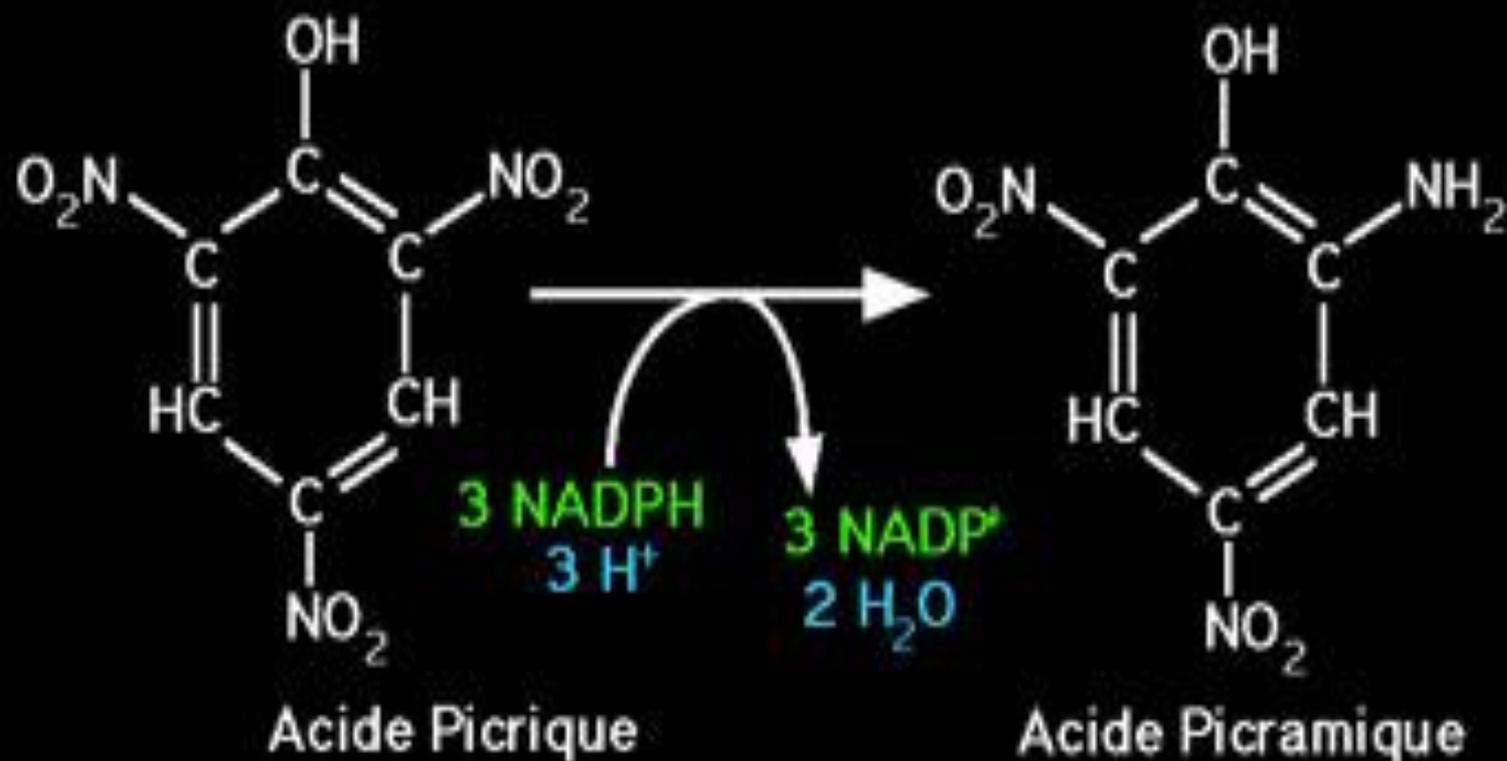


3-1-4-Réduction

Elles sont souvent catalysées par des réductases à NADPH ou à glutathion.

Exemple: l'acide picrique est réduit en acide picramique par une réductase à NADPH.

Réduction



3-1-5-Hydrolyse

Les hydrolases sont très nombreuses dans toutes les voies métaboliques : lipases, peptidases, nucléases...

De nombreux xénobiotiques sont des esters ou des amides dont l'hydrolyse aboutit à la perte de l'activité ou de la toxicité.

La procaine est hydrolysée par la pseudocholinestérase en acide paraaminobezoïque (PAB).

Hydrolyse



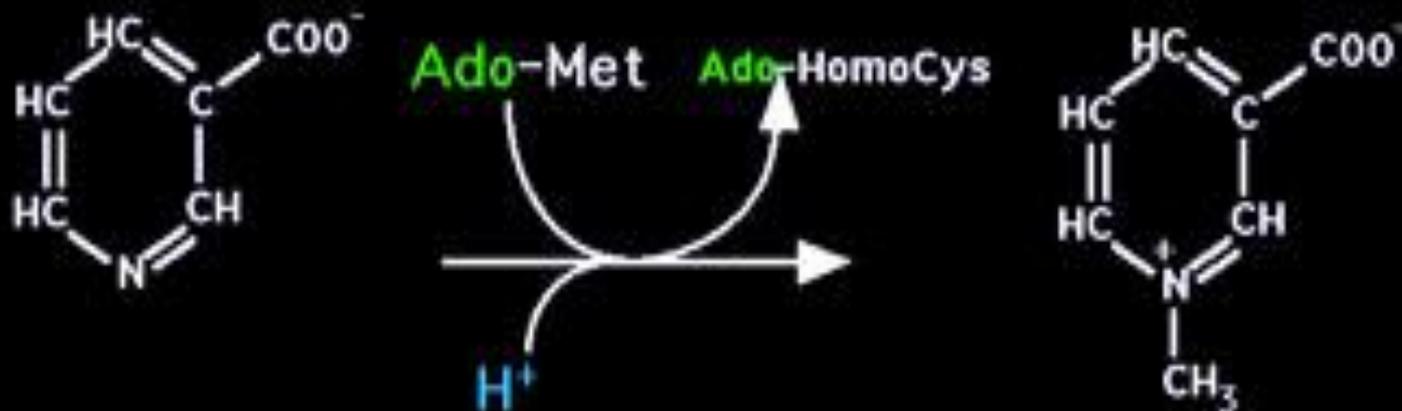
3-1-6-Méthylation

Les réactions de méthylation sont des réactions de détoxification qu'on rencontre dans certaines voies métaboliques comme le catabolisme des catécholamines, catalysée alors par la catechol-O-méthyl transférase (COMT).

Le coenzyme qui permet le transfert du radical méthyl est la S-adénosylméthionine.

Exemple : La méthylation de la nicotine est une des voies de détoxification de cet alcaloïde du tabac.

Méthylation



Nicotinate

Trigonelline

3-2- Réactions de phase II

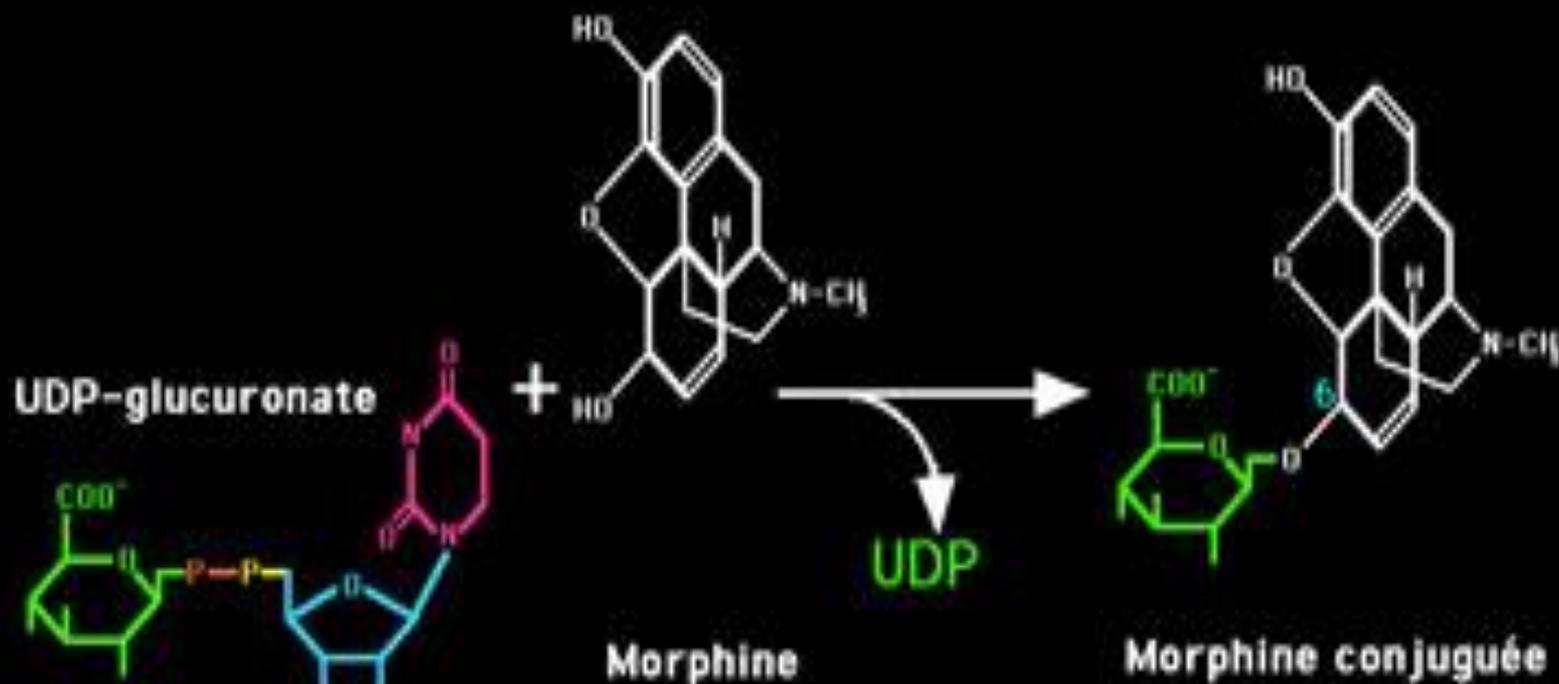
3-2-1-Glucuroconjugaison

La conjugaison des xénobiotiques avec l'acide β -glucuronique est la plus fréquente des réactions de la phase II. L'acide β -glucuronique est un dérivé du glucose (voie du glucuronate).

Une fois conjuguée par le glucuronate le toxique devient soluble et peut être éliminée par les reins.

Ex: La morphine

Glucuronocouplage



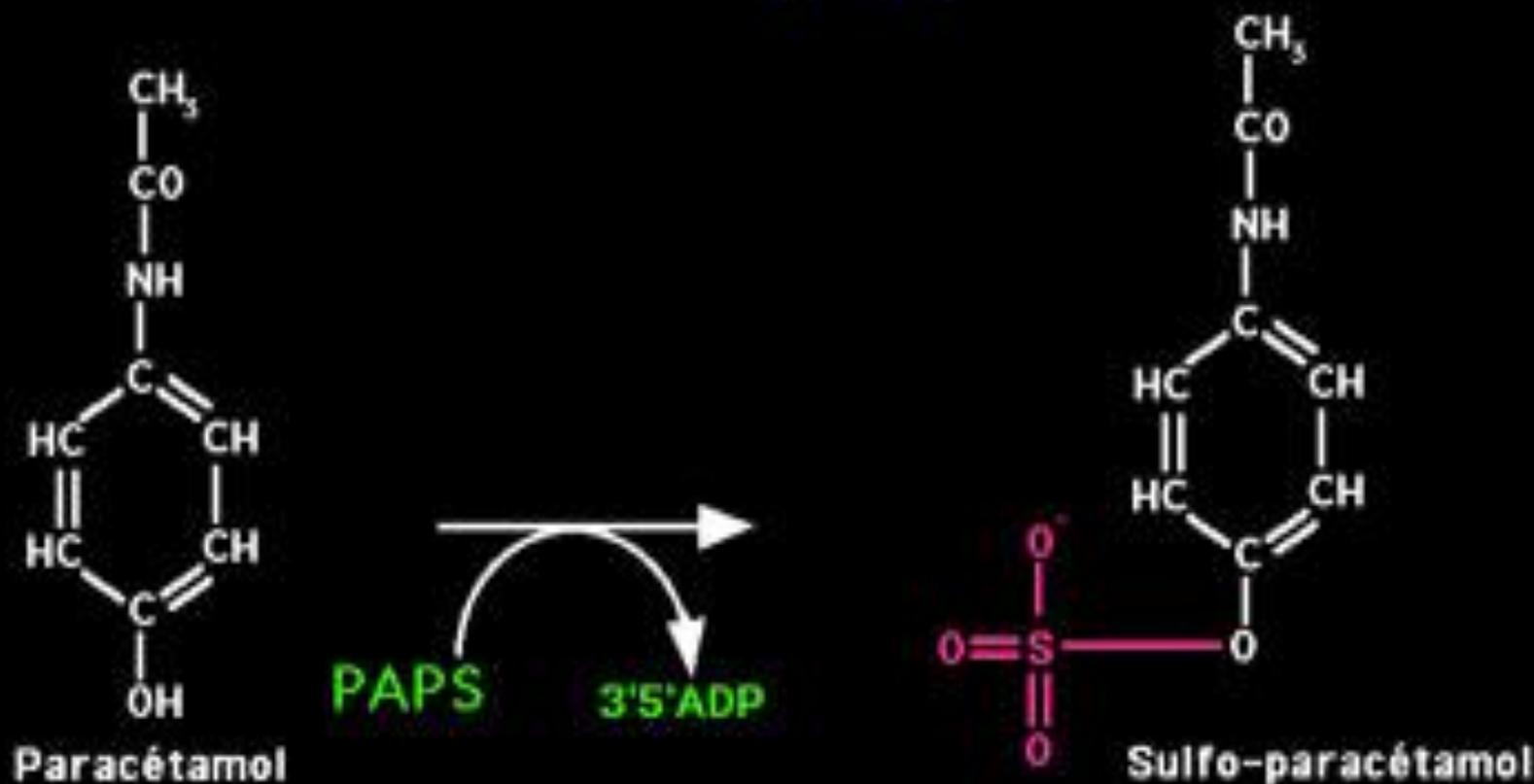
3-2-2- Sulfoconjugaison

La sulfatation est une réaction de conjugaison .

Le coenzyme qui permet le transfert de l'ion sulfate et le phosphoadénosine phosphosulfate (PAPS).

Exemple :Le paracétamol est sulfaté sur la fonction phénol, comme les stéroïdes. Ce sulfate peut être ensuite substitué par un glutathion.

Sulfoconjugaison

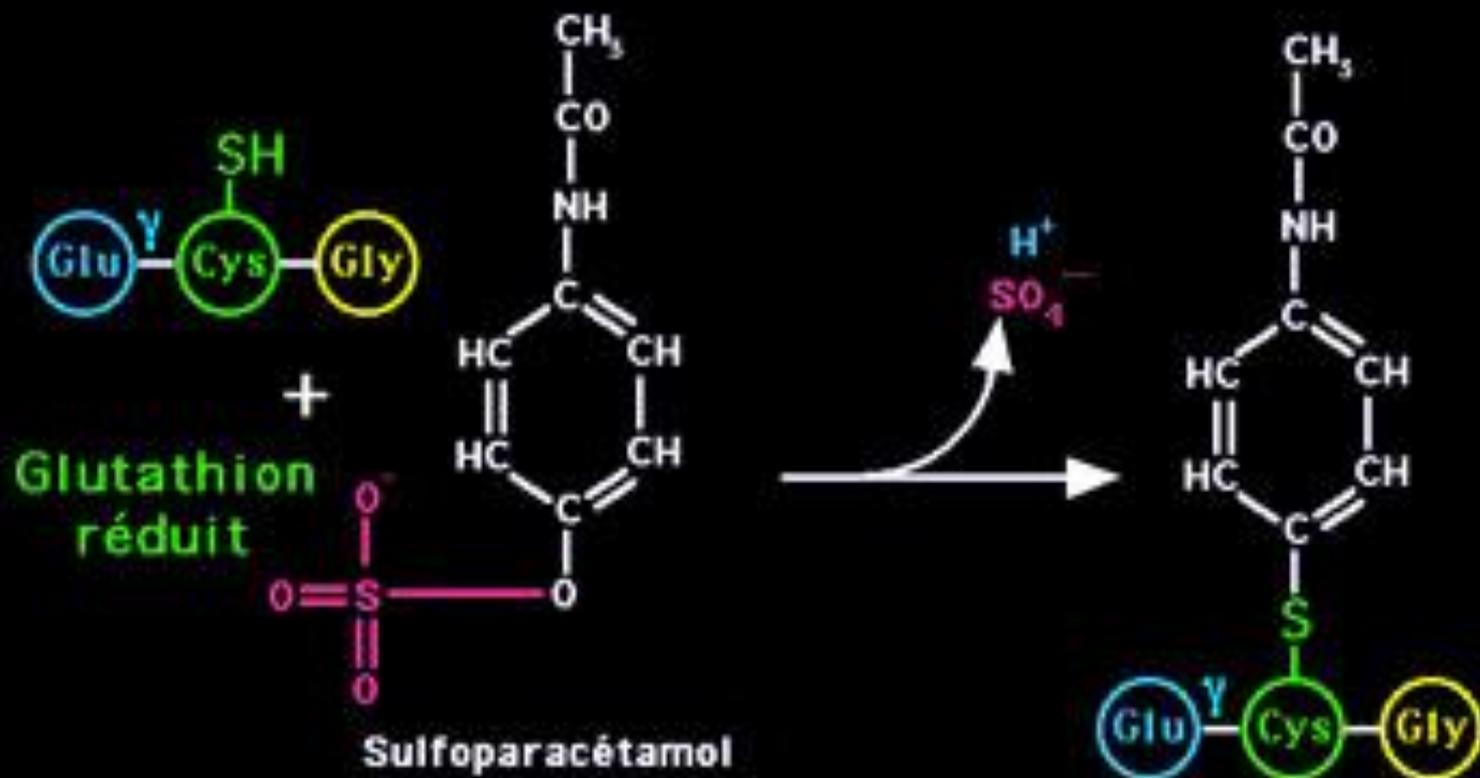


3-2-3-Conjugaison au glutathion

La glutathion transférase est une enzyme inductible du cytoplasme du foie qui catalyse la liaison de certaines molécules avec un peptide.

Certains xénobiotiques peuvent être transférés sur le glutathion au cours de la phase II de leur détoxification. C'est le cas du paracétamol à fortes doses.

Conjugaison au glutathion



Etude des exemples :

a-Métabolisme du paracétamol :

A dose «suprathérapeutique» (figure), il se produit une saturation des voies de glucuronidation et de sulfation, de telle sorte qu'une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P-450, donnant lieu à une production accrue de dérivé toxique NAPQI. La concentration de ce métabolite actif dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion. Le NAPQI, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centro-lobulaire (nécrose de zone 3 du lobule hépatique).

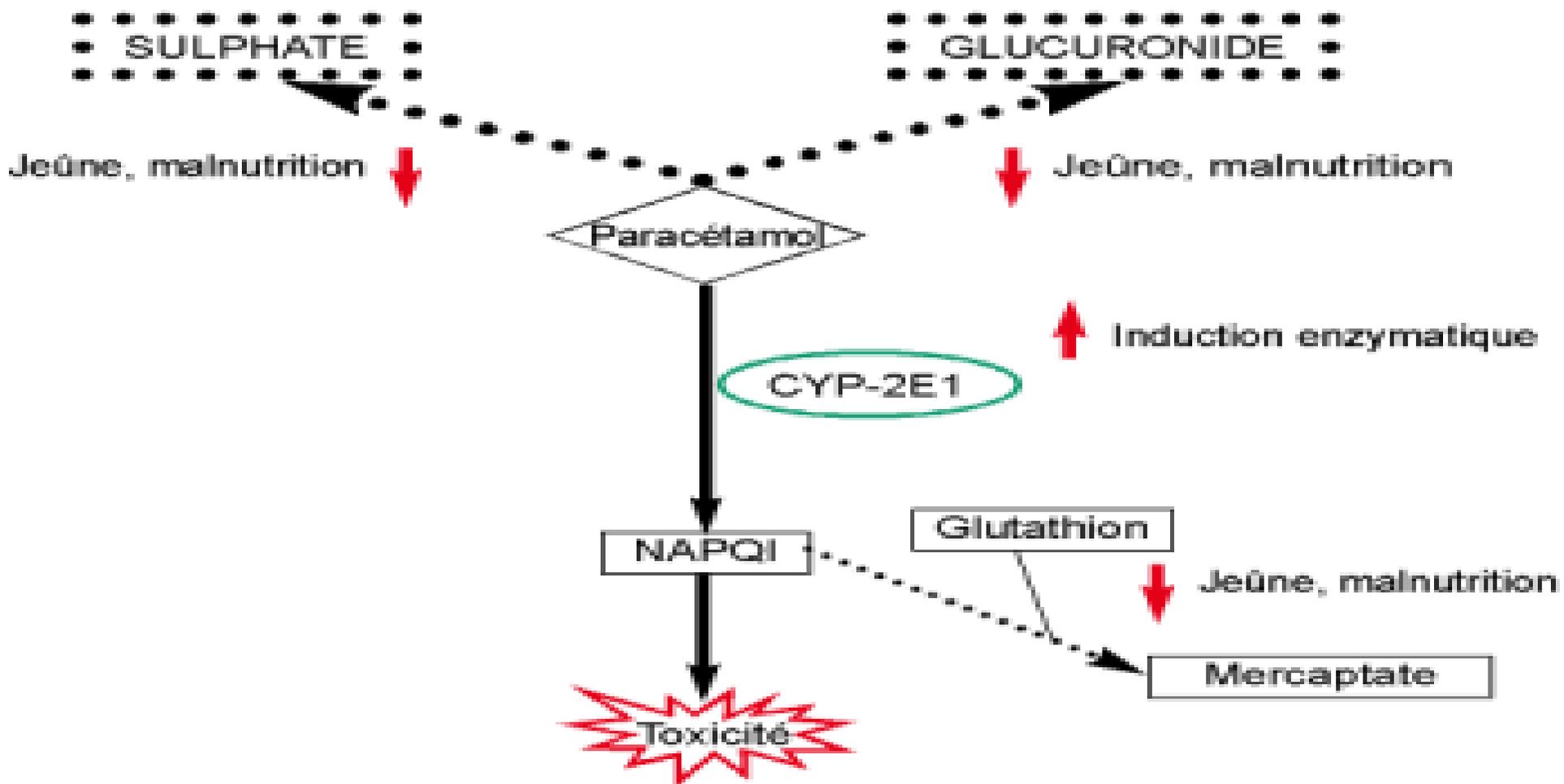


Figure 2B. Métabolisme du paracétamol à dose supra-thérapeutique

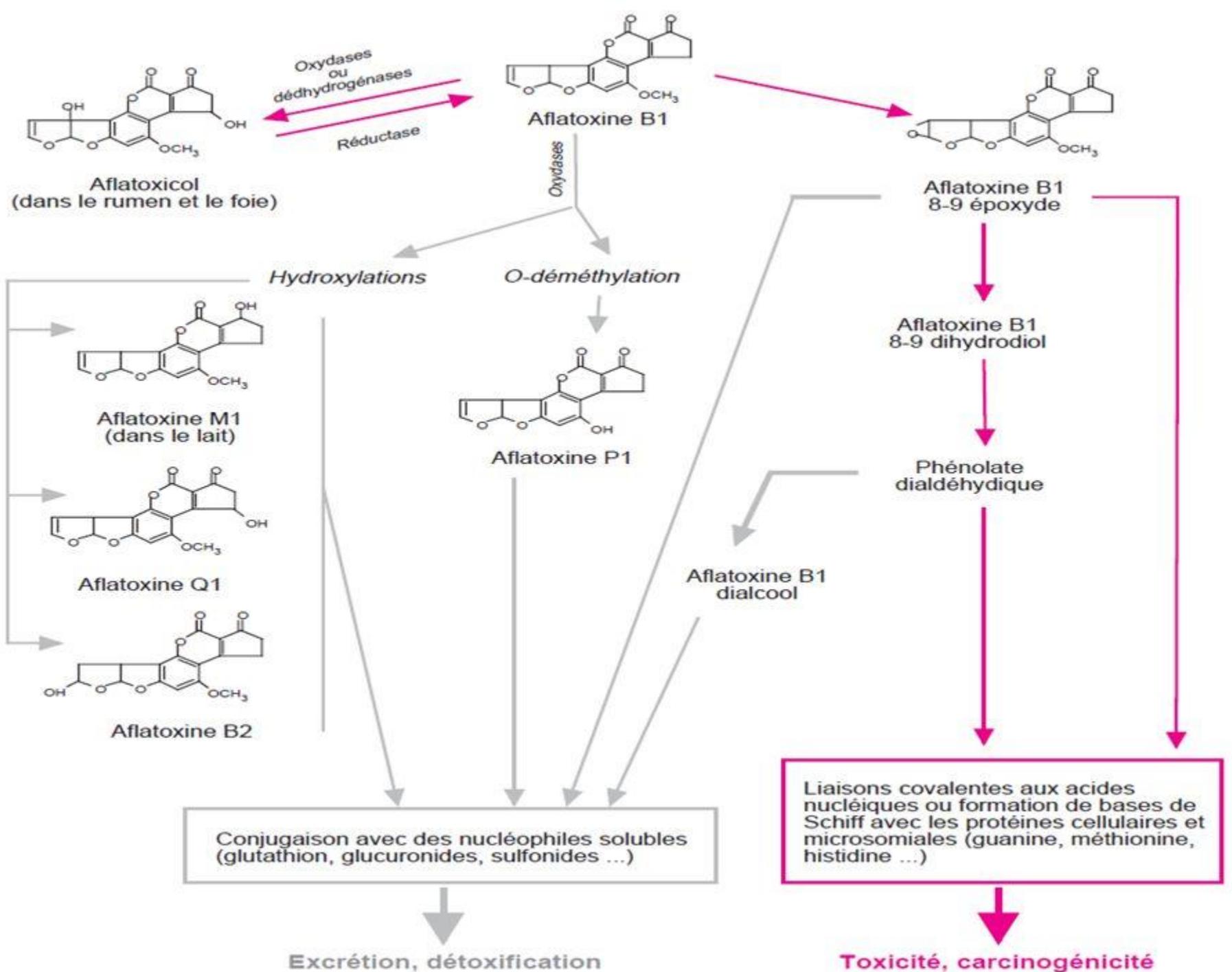
CYP-2E1 : cytochrome P-2E1.

NAPQI : N-acétyl p-benzoquinone-imine.

b- Métabolisme de l'aflatoxine B1(AflaB1):

AflaB1 subit des réactions de Phase 1 et de phase2.

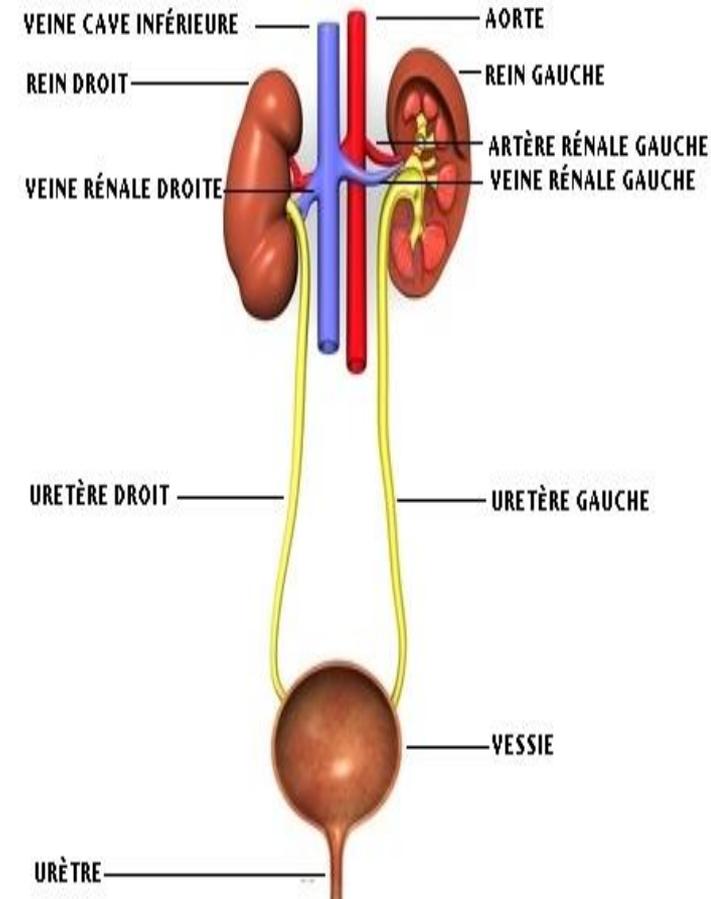
Les métabolites obtenus sont : les aflatoxines B2,Q1,M1,P1 ,B1dialcool et aflatoxine 8-9 epoxyde seront conjugués pour donner des métabolites définitifs hautement polaire qui sont éliminable dans l'urine (détoxification) (figure).



4 - L'excrétion ou l'élimination :

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme.

L'élimination des Toxiques et de ses métabolites est **principalement** réalisée par la **voie urinaire** .



Ce phénomène d'élimination est très important car toute insuffisance de l'organe responsable de l'élimination se traduit par un ralentissement de l'élimination et un risque d'accumulation du produit pouvant entraîner des effets toxiques.

.

4-1- L'élimination rénale

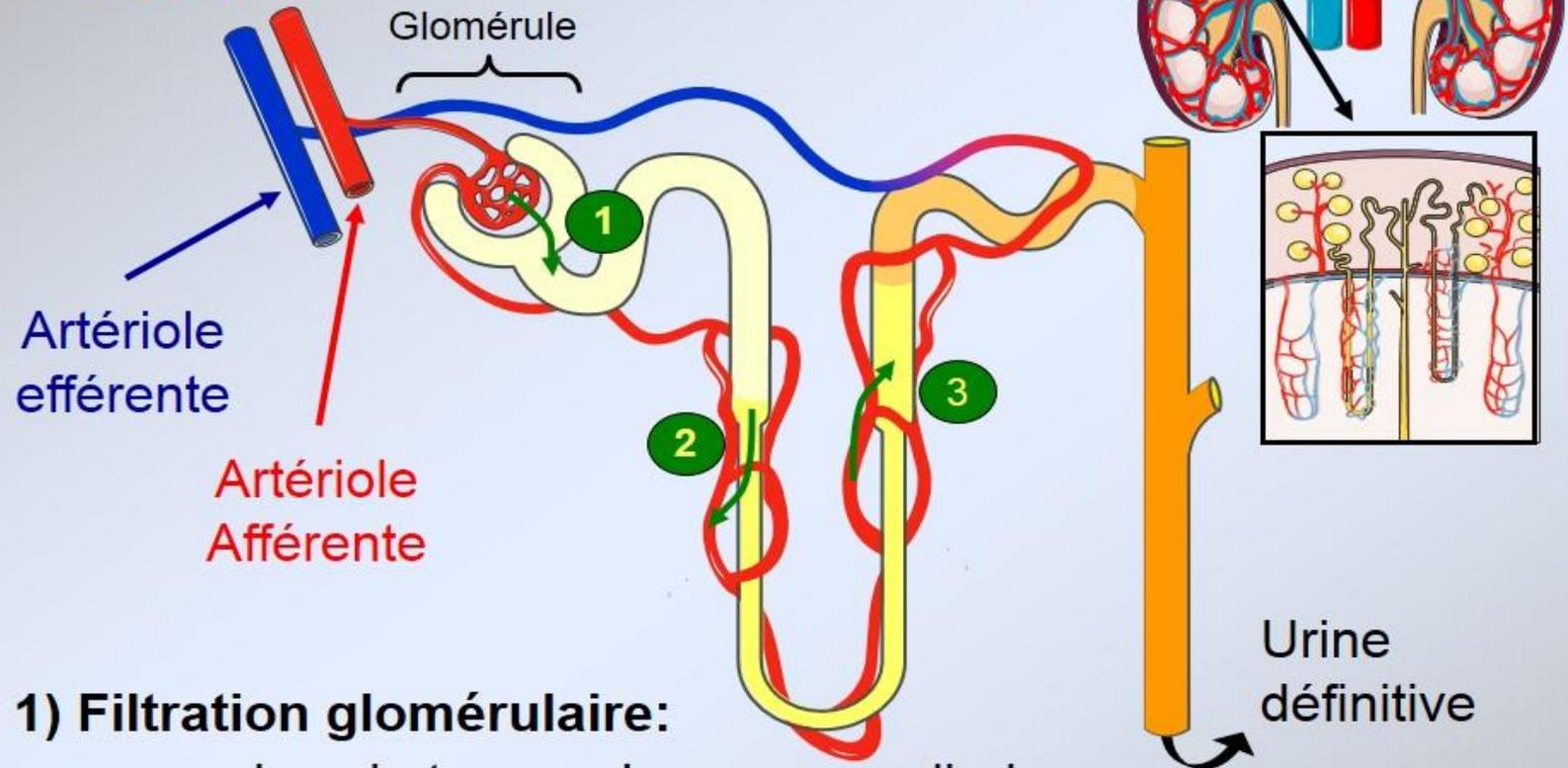
L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des toxiques.

Le rein élimine les toxique / leur métabolite comme d'autres substances de l'organisme.

Le néphron, unité élémentaire du rein, agit par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Ces processus sont souvent régulés par réabsorption tubulaire.

• Rénale



1) Filtration glomérulaire:

passage de substances du sang vers l'urine

2) Réabsorption de substances de l'urine vers le sang

3) Sécrétion du plasma vers l'urine

4-1-1- Elimination par filtration glomérulaire

L'excrétion par filtration glomérulaire dépend tout d'abord de la taille des molécules .

Le glomérule agit comme un filtre laissant passer toutes les substances dont le poids moléculaire est < 65000 d.

Seules les très grosses molécules comme les protéines ne peuvent être éliminer par filtration glomérulaire car elles ne passent pas la membrane basale séparant l'endothélium capillaire à l'épithélium.

4-1-2- Elimination par sécrétion tubulaire

En plus de la filtration glomérulaire, certaines molécules plasmatiques peuvent également aboutir dans l'urine par une sécrétion .

L'élimination par sécrétion tubulaire de la molécule va dépendre de l'importance de la fraction ionisée de la molécule, et donc de ses propriétés physicochimiques et de la valeur du pH du milieu.

Ce phénomène concerne les fractions ionisées hydrosolubles des toxiques.

On distingue deux types de sécrétion :

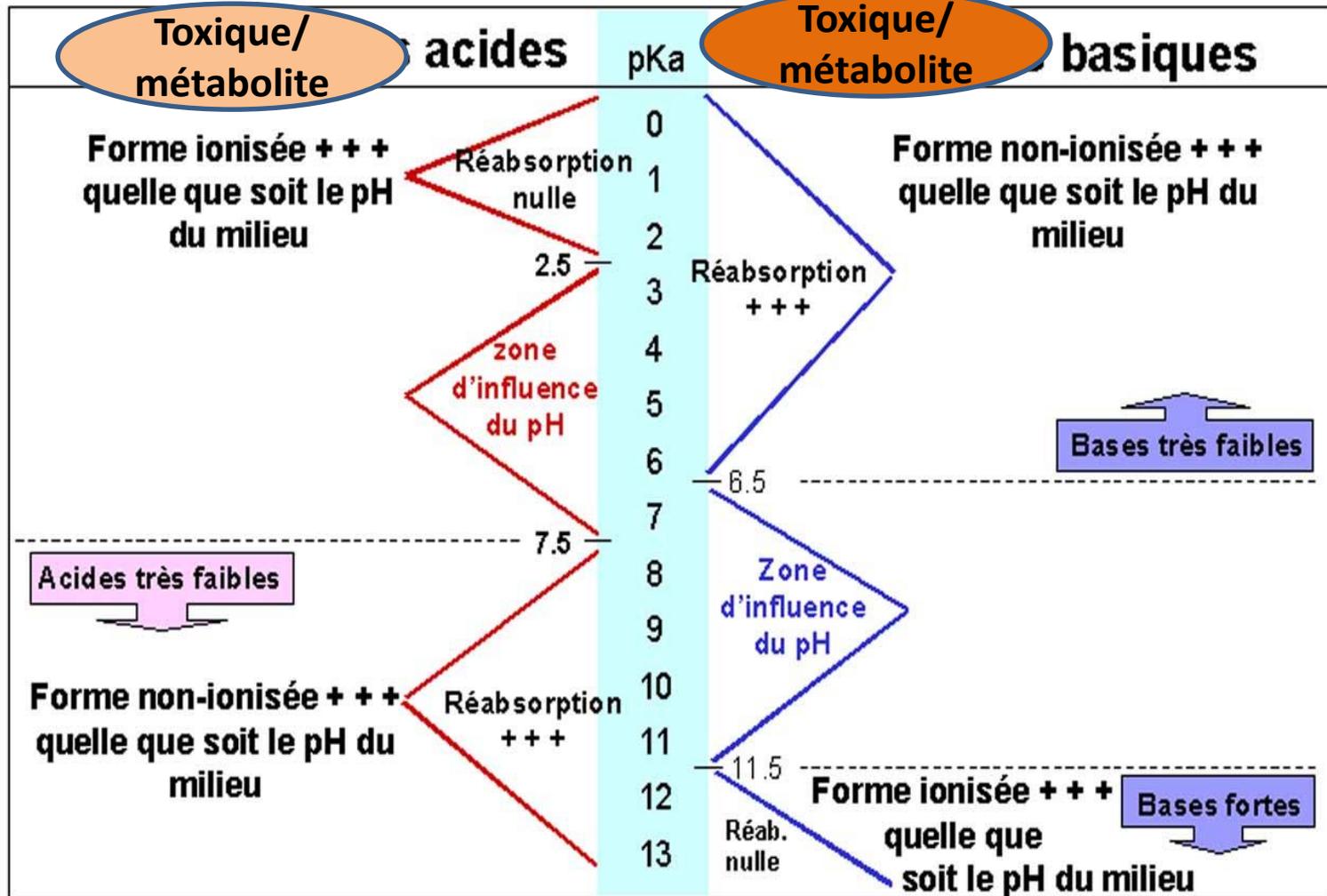
- La sécrétion des acides : divers toxiques possédant une fonction acide sont sécrétés par le tube rénal sous forme anionique.

- La sécrétion des bases : un certain nombre de toxiques basiques sont sécrétés par le tubule, par exemple la morphine.

* Les formes ionisées (hydrosolubles) sont éliminable dans l'urine .

*Les formes non ionisées (liposolubles) sont réabsorbable ,non éliminable.

Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



La réabsorption tubulaire définit le passage d'une molécule depuis la lumière du néphron vers le sang .

C'est le processus par lequel des constituants filtrés disparaissent de l'urine définitive.

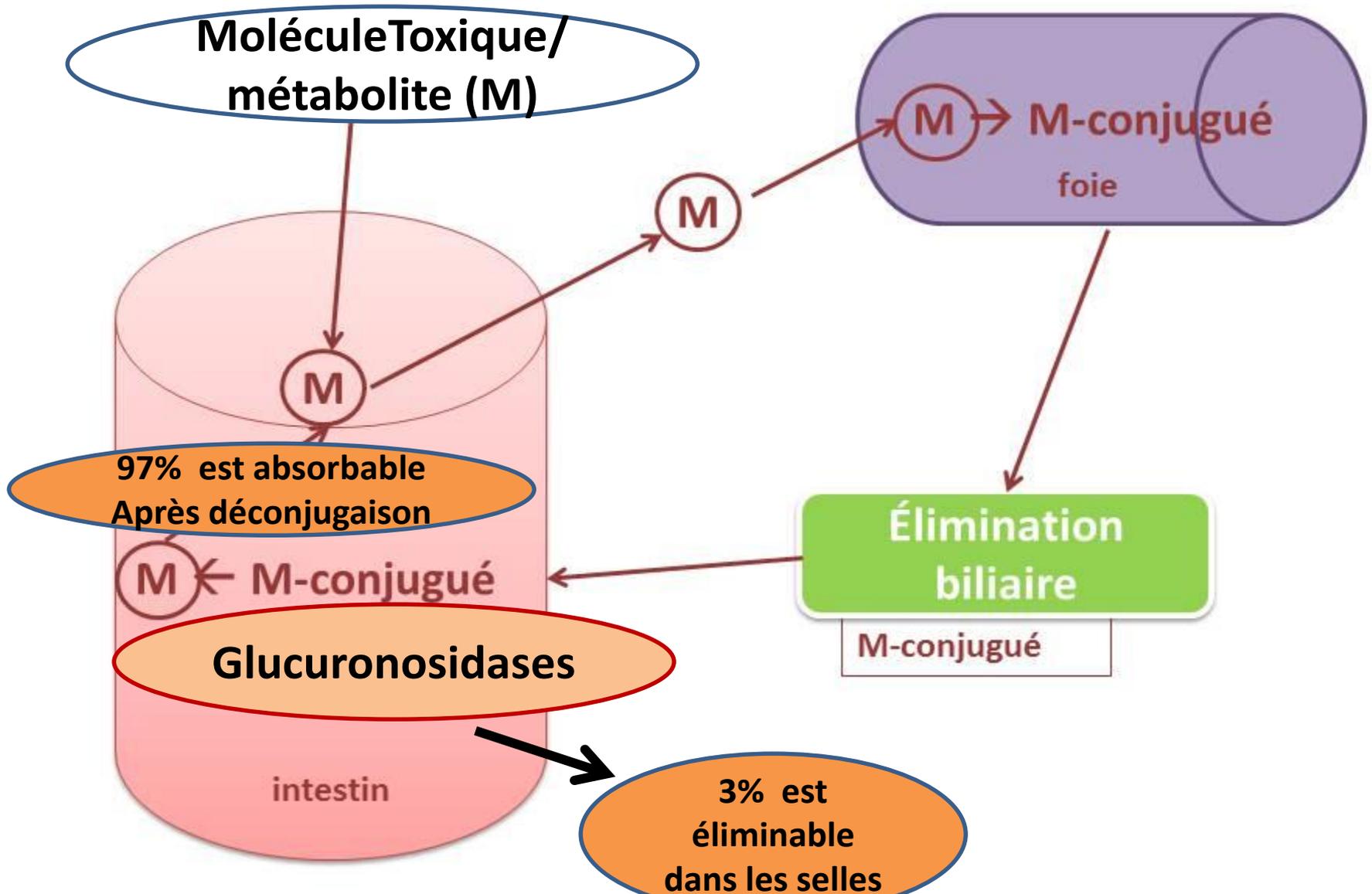
La réabsorption peut intervenir par mécanisme actif ou par diffusion passive.

4-2- L'élimination biliaire ou intestinale

La seconde voie d'élimination importante est la sécrétion biliaire.

Cette sécrétion permet d'éliminer 3% des métabolites conjugués (polaires) dans les selles .

Ce phénomène d'élimination intestinale peut être contre balancé par un cycle entéro-hépatique. Environ 97% sera absorbée après une déconjugaison sous l'influence de glucuronosidases d'origine bactérienne du colon .La portion déconjuguée regagne le foie.



4-3- Les autres voies d'élimination

Les autres voies d'excrétion ou d'élimination restent des voies accessoires.

On peut observer :

**une élimination pulmonaire, principalement pour les produits volatiles comme l'éthanol (du vin).

et

**une élimination par sécrétion salivaire.

نَسْأَلُ اللّٰهَ عِزَّ وَعِلْمًا أَن يَعْلَمَنَا
بِمَا يَنْفَعُنَا وَيَنْفَعُنَا بِمَا عَلَّمَنَا

آمِينَ يَا رَبَّ الْعَالَمِينَ