

Chapitre I : Généralités, définitions

I.1. Aperçu historique

Tableau 01 : les étapes clés de l'histoire de la toxicologie

| Dates | événements |
|--------------------|---|
| 114-63 avant J.C. | Mithridates fit tester des antidotes sur les condamnés à mort, pour son propre usage . |
| Entre 1600 et 1657 | William Harvey inventoria les poisons. |
| Entre 1750 et 1788 | Percival Pott établit une relation entre les suies et goudrons et le cancer du scrotum |
| Entre 1760 et 1805 | Felice Fontana analysa le mode d'action du venin de vipères expérimentalement. |
| 1836-1842 | François Magendie montra que le site d'action de la strychnine végétale se situe dans la corde spinale |
| Vers 1840-53 | Mathieu Orfila fut un des premiers experts en criminalistique toxicologique*. |
| Vers 1852 | Liegig, Hofman et Graham enquêtent sur l'addition de strychnine dans la bière ("pale ale") pour lui donner un goût amer. |
| 1860-1865 | Claude Bernard analysa la toxicité du curare et celle du monoxyde de carbone et leur intérêt en physiologie fondamentale. |
| 1890 | Jefferis Turner identifie la toxicité du plomb, auparavant soupçonnée mais négligée |

Parmi les premiers accidents industriels ayant suscité le développement de la toxicologie contemporaine, figure le décès d'une centaine de patients américains, en 1937, par suite d'absorption d'un sulfamide (antibiotique) préparé en solution dans du diéthylène glycol.

I.2. Définitions

1. Toxicologie : discipline scientifique qui s'occupe des toxiques, de leurs propriétés, de leur développement dans l'organisme, de leur mode d'action, de leur recherche dans différents milieux et des moyens (préventifs et curatifs) permettant de combattre leur nocivité.

2. Toxique – poison : définir le poison n'est pas chose aisée et les nombreuses définitions proposées sont passibles de critiques.

FABRE et TRUHAUT considèrent que : « Une substance est un poison quand après pénétration dans l'organisme à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses longtemps répétées, elle provoque de façon passagère ou durable des troubles d'une ou de plusieurs fonctions, troubles pouvant aller jusqu' à l'annihilation complète et amener la mort »

Il n'est pas facile de définir en quoi un médicament diffère d'un toxique, car de nombreuses, substances ont une action thérapeutique à petites doses, une action toxique et même mortelle à des doses plus élevées. Toute substance devient toxique quand elle est absorbée en trop grande quantité.

Comme le disait **PARACELSE** : c'est la dose qui fait le poison « *Dosa sola fecit venenum* »

Des substances peuvent se comporter, selon la dose, comme des constituants de l'organisme, des médicaments ou des toxiques: vitamine A, vitamine D, fluor, cuivre.

3. Toxicité : capacité d'une substance à causer un dysfonctionnement à l'échelle moléculaire, cellulaire ou organique.

4. Intoxication : c'est l'ensemble des effets (perturbations) engendrés par un toxique.

5. Effet : modification biochimique, cellulaire ou physiologique découlant de l'exposition à une substance chimique.

6. Xénobiotique : substance chimique étrangère à l'organisme ou qu'on n'y trouve naturellement qu'à l'état de trace.

7. Dose : ce mot désigne la quantité absolue d'un toxique auquel un organisme est exposé par unité de masse corporelle et par unité de temps.

8. Biotransformation : en toxicologie, se dit des transformations biochimiques des xénobiotiques (essentiellement) au niveau hépatique. On distingue les biotransformations de phase I et de phase II. Ces biotransformations donnent des métabolites.

11. Métabolite : produit de la transformation d'une substance dans l'organisme.

I.3. Domaines de la toxicologie moderne

- Toxicologie médico-légale (expertises judiciaires), ou la toxicologie analytique joue un rôle important.
- Hygiène alimentaire (problème des additifs et des résidus toxiques dans l'alimentation) ;
- Toxicologie professionnelle (industrie et agriculture) : pollution des ambiances de travail, problème des pesticides, etc ;
- Hygiène sociale : étude des toxicomanies, lutte contre la drogue ;
- Ecotoxicologie : toxicologie de l'environnement (pollution de l'air, des eaux, des sols, problèmes de déchets, et de leurs répercussions sur l'homme et les équilibres biologiques) ;
- Toxicologie réglementaire : contribue à établir les autorisations, limitations ou interdictions d'emploi de substances éventuellement toxiques, et à définir les conditions d'utilisation ;
- Biotoxicologie : comprend la toxicologie expérimentale (essais de toxicité), la toxicologie analytique et la toxicologie clinique (établissement de traitements appropriés des intoxications).

I.4. Etiologie des intoxications

On distingue classiquement trois origines d'intoxications :

- Les intoxications (empoisonnements) criminelles : utilisation de toxiques dans l'intention de tuer. exemple des substances les plus utilisées : arsenic, cuivre, cyanure....
- Les intoxications suicidaires : utilisation de toxiques dans l'intention de se donner la mort, à laquelle on peut rattacher quelques toxicomanies. Les substances les plus utilisées sont : les médicaments (psychotropes, digitaliques...), les pesticides, les produits domestiques....
- Les intoxications accidentelles : par sensibilités, erreurs, imprudence, confusion, inattention. Exp: intoxication par les plantes et les champignons, intoxications médicamenteuses...

Chapitre II : Mécanismes d'action des toxiques

II.1. Introduction

L'organisme humain constitue un système biologique complexe avec des niveaux d'organisations variés, depuis le niveau moléculaire jusqu'aux tissus et organes. Il s'agit d'un système ouvert échangeant matière et énergie avec l'environnement à travers des réactions biochimiques nombreuses en équilibre dynamique, environnement qui peut être pollué ou contaminé par divers toxiques.

La pénétration de molécules ou d'ions toxiques depuis l'environnement, général ou professionnel, dans un tel système biologique si fortement coordonné, peut perturber de manière réversible ou irréversible les processus biochimiques cellulaires normaux ou même léser et détruire la cellule.

La pénétration d'un toxique depuis l'environnement jusqu'aux sites où il va exercer son effet toxique dans l'organisme peut être divisée en trois étapes : la phase *d'exposition* la phase *toxicocinétique* et la phase *toxicodynamique*.

C'est à l'issue de la phase toxicodynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux processus toxicocinétiques et toxicodynamiques qui ont lieu dans l'organisme humain après l'exposition aux toxiques.

II.2. Phase toxicocinétique

La nature et l'intensité d'un xénobiotique sur un organisme sont en relation avec la concentration du produit actif au niveau des cellules cibles. Celle-ci dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME).

La toxicocinétique est l'étude descriptive et quantitative du devenir des toxiques dans l'organisme. Le même type d'étude s'appliquant aux médicaments constitue la pharmacocinétique. L'étude descriptive s'intéresse aux facteurs ADME. L'étude quantitative est plus spécialement la description mathématique des phénomènes : modèles, paramètres toxicocinétiques tels que la clairance, la demi-vie, le volume de distribution, l'aire sous la courbe des concentrations circulantes (ASC), etc. ce dernier paramètre est important lors des comparaisons interspèces (rat-homme par exemple).

II.2.1. Absorption

Lorsqu'un xénobiotique est administré à l'extérieur de l'organisme, le processus d'absorption comprend dans ce cas :

- ✓ Pénétration : franchissement d'un épithélium (peau, muqueuse) pour arriver dans le liquide extracellulaire ;
- ✓ Résorption : traversée de la paroi capillaire et passage dans le sang.

II.2.1.1. mécanismes de passage des xénobiotiques à travers les membranes

Pour pénétrer dans l'organisme et atteindre le site où elle exercera sa toxicité, une substance étrangère doit franchir plusieurs obstacles, y compris les cellules et leurs membranes. Plusieurs mécanismes de passage transmembranaire peuvent entrer en jeu.

A. Diffusion passive

La plupart des substances toxiques traversent les membranes passivement par diffusion. Ainsi, les molécules liposolubles pénètrent par dissolution et diffusion à travers la partie lipidique de la

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

Les acides et les bases faibles peuvent facilement traverser les membranes sous leur forme non ionisée liposoluble, alors que les formes non ionisées trop polaires ne le peuvent pas. Le degré d'ionisation de ces molécules dépend de pH. S'il existe un gradient de pH du part et d'autre d'une membrane, elles s'accumulent d'un seul coté. L'excrétion urinaire des acides et des bases faibles est fortement dépendante du pH urinaire. Le pH foetal ou embryonnaire est un peu plus élevé que le pH maternel, ce qui explique la tendance des acides faibles à s'accumuler dans le foetus ou l'embryon.

B. 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 d'une protéine fortement sélective et saturable. D'autres substances peuvent inhiber le transport facilité des xénobiotiques.

C. Transport actif

Certaines substances sont activement transportées à travers la membrane cellulaire. Ce transport s'effectue par l'intermédiaire de protéines porteuses selon un processus analogues à celui des enzymes. Le transport actif s'apparente à la diffusion facilitée, mais il peut se produire contre un gradient de concentration. Il requiert un apport d'énergie et peut être bloqué par un inhibiteur métabolique. La plupart des polluants environnementaux ne sont pas transportés de manière active.

D. Endocytose

Il s'agit d'un processus par lequel des cellules absorbent des particules en vue de les dégrader. Ce processus de transport est important par exemple pour l'élimination de particules au niveau des alvéoles pulmonaires.

E. Filtration

L'eau traverse les pores endothéliaux sous l'influence de la pression hydrostatique ou osmotique. Les petites molécules hydrosolubles seront filtrées en même temps que l'eau. Une partie de la filtration se fait au niveau du lit capillaire dans tous les tissus.

II.2.1.2. Absorption des toxiques selon les différentes voies de pénétration

On compte plusieurs voies d'entrées de toxiques dans l'organisme :

- ✓ Orale
- ✓ Pulmonaire
- ✓ Cutanée
- ✓ Oculaire
- ✓ Parentérale (voie expérimentale, sauf cas très particuliers).

A. Voie d'entrée orale

C'est une voie d'entrée fréquente pour les toxiques (aliments contaminés, tentatives de suicide, accidents domestiques, etc.). L'absorption peut se produire sur toute la longueur du tube digestif, à commencer par la muqueuse buccale (absorption sublinguale de certains médicaments ; la voie sublinguale évite le foie). L'estomac (pH 1-2), malgré une surface de contact relativement peu importante, et intestin (pH 5-8), du fait d'une surface de contact large, d'une irrigation sanguine importante et de l'existence des transporteurs, constituent les principaux sites de résorption.

L'absorption dépend de la lipophilie et de l'ionisation de la molécule considérée. Les acides faibles (acide benzoïque, salicylés, barbituriques, etc.) peu ionisés au pH acide de l'estomac et liposolubles,

ont une absorption essentiellement gastrique (absorption se poursuit cependant dans l'intestin en raison de la surface de contact importante). L'aniline, peu ionisée en milieu neutre ou légèrement alcalin et lipophile, est surtout absorbée au niveau intestinal. Il en est de même pour une base faible comme l'amphétamine.

Des cas particuliers nécessitent l'intervention de système de transport actif : thallium, cobalt, manganèse, cuivre, plomb. Des mécanismes de pinocytose permettent par exemple au polystyrène de traverser la paroi intestinale.

Les toxiques arrivent par la veine porte jusqu'au foie, où ils peuvent être intensément métabolisés (effet de premier passage hépatique), avant de passer dans la circulation générale.

B. Voie d'entrée pulmonaire

C'est une voie fréquemment impliquée pour l'entrée des toxiques, d'autant plus que les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils jouissent d'un débit sanguin élevé et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses.

Elle permet l'absorption des gaz (monoxyde de carbone, oxydes d'azote, dioxyde de soufre, ozone, « gaz de combat », etc.), des vapeurs de produits volatils (benzène, solvants, vapeurs de mercure, etc.), des aérosols et des particules en suspension dans l'air, de la silice en milieu professionnel, de la fumée de tabac, etc.

Certains gaz (et vapeurs) sont, au moins partiellement, retenus par le mucus de la muqueuse nasale (ex : formaldéhyde), la plupart des gaz (et vapeurs) inhalés sont résorbés au niveau pulmonaire par des mécanismes différents de ceux impliqués au niveau intestinal. Les molécules gazeuses se trouvent sous forme non ionisée et l'épithélium alvéolaire étant très fin, la diffusion de l'espace alvéolaire vers le sang est très rapide. Le gaz se dissout dans le sang et un équilibre air alvéolaire/sang est ainsi atteint (du fait de cet équilibre, l'alcoolémie par exemple peut être calculée après la concentration de l'alcool dans l'air alvéolaire : moyen de recherche fréquent d'une imprégnation alcoolique).

L'absorption des particules dépend de leur taille. Les plus grosses se déposent sur la muqueuse nasale : elles sont éliminées avec les sécrétions nasales ou absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. Les particules de taille moyenne peuvent se déposer dans la trachée, les bronches ou les bronchioles, être remontées par les mécanismes mucociliaires, puis éliminées par la toux ou réingérées ; d'autres sont phagocytées par les macrophages et absorbées dans les voies lymphatiques. Les plus petites particules peuvent diffuser à travers l'épithélium pulmonaire et passer dans le sang, d'autant plus facilement qu'elles sont hydrosolubles et de masse molaire inférieure à 10 000.

Les particules les plus fines (par exemple celles qui peuvent être émises par les moteurs diesel) diffusent jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

C. Voie d'entrée cutanée

La peau est une bonne barrière physiologique, assez imperméable, mais elle est soumise à de nombreuses agressions. D'ailleurs, dans certains cas, la résorption de toxiques comme « gaz de combat », le tétrachlorure de carbone, des insecticides, est suffisante pour entraîner des effets systémiques.

L'absorption au niveau des follicules pileux, des glandes sudoripores ou des glandes sébacées, est rapide mais peu importante. La première barrière rencontrée par le toxique est l'épiderme et surtout la couche cornée ; de petites quantités de substances polaires peuvent la traverser ; les substances non polaires y diffusent grâce à leur liposolubilité. Le derme, barrière moins sélective, est plus facilement franchissable.

Certains facteurs modifient la perméabilité de la peau :

- humidité et sueur ;
- dermatoses
- Lésions de la couche cornée occasionnées par les acides, les bases, le gaz moutarde, etc.

D. Voies d'entrée oculaire

Elle concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif dû à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire.

E. 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 cutanée (SC), intrapéritonéales (IP) et intramusculaire (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.

II.2.2. Distribution

Elle concerne le passage des xénobiotiques de la circulation générale vers les tissus et organes, ou des effets toxiques peuvent se développer et une accumulation se produire.

La distribution des xénobiotiques fait intervenir essentiellement les mécanismes de diffusion passive et de transport actif. Elle est sous la dépendance :

- De la liaison du toxique aux protéines plasmatiques ;
- De l'affinité du toxique pour les tissus ;
- Du débit sanguin de l'organe concerné ;
- Des « barrières » que l'organisme met en œuvre pour se protéger.

II.2.2.1. Liaison aux protéines plasmatiques

Certains toxiques peuvent se fixer sur les globules rouges (solvants, neuroleptiques, etc.), mais les liaisons se font surtout sur les protéines du plasma. Elles s'effectuent essentiellement avec l'albumine, accessoirement avec l'acide alpha-1-glycoprotéique et les globulines. Ces liaisons font que le xénobiotique n'est pas disponible immédiatement pour être transféré dans l'espace extracellulaire ; les protéines plasmatiques exercent de la sorte un rôle de transport et de stockage. Mais les liaisons formées sont réversibles, libérant le toxique qui peut alors traverser la paroi des vaisseaux et exercer son activité. Seule la fraction libre est disponible et se distribue dans l'organisme, où elle exerce ses effets.

Des risques de compétition au niveau des liaisons protéiques peuvent avoir lieu. Par exemple, les sulfamides anti-infectieuses (type Bactrim®, qui renferme du sulfaméthoxazole) ont une affinité plus importante pour les protéines que les sulfamides antidiabétiques : ces derniers peuvent donc être déplacés de leurs liaisons, ce qui provoque une accélération et une intensification de leur activité avec la possibilité de survenue d'un coma hypoglycémique.

II.2.2.2. Affinité pour les tissus

Cette affinité entraîne la fixation préférentielle du toxique dans certains organes. Ainsi, le foie et le rein fixent un grand nombre de toxiques, en rapport avec leurs fonctions de métabolisme et d'élimination. La concentration intrahépatique du plomb 30 minutes après son absorption est environ 50 fois plus forte que sa concentration plasmatique : le plomb se fixe sur d'autres tissus mous et se dépose enfin au niveau du tissu osseux.

Une protéine spéciale, la métallothionéine, est impliquée dans la fixation du cadmium par le rein et, sans doute aussi, dans le Transfert du métal du foie au rein.

Les graisses accumulent des substances lipophiles, comme par exemple les insecticides organochlorés, avec possibilité de relargage ultérieur lorsque les lipides sont mobilisés à l'occasion de périodes de jeûne ou d'amaigrissement. Les composés lipophiles ont une grande affinité pour le système nerveux central.

Le poumon constitue l'organe de fixation préférentiel pour le paraquat (herbicide).

Le tissu osseux est un site majeur de stockage pour le fluor, le plomb, le strontium. L'ion F^- prend place de l'ion OH^- et l'ion Pb^{2+} ou Sr^{2+} celle de l'ion Ca^{2+} dans l'hydroxyapatite, constituant essentiel de l'os. La tétracycline se fixe sur l'os par formation de chélate de calcium.

La rétine, par la mélanine qu'elle contient, peut fixer les phénothiazines, certains antipaludéens, la rifampicine, etc.

La kératine de la peau et des phanères est riche en groupements thiols qui fixent l'arsenic et les métaux lourds.

II.2.2.3. Débit sanguin de l'organe

Les organes fortement vascularisés (foie, rein, etc.) peuvent fixer davantage de toxiques que ceux où la vascularisation est moins importante.

II.2.2.4. Barrières de l'organisme

La barrière hémato-encéphalique se situe au niveau de la paroi capillaire, où les cellules de l'endothélium sont suffisamment jointives pour s'opposer au transport des toxiques sous leur forme liée aux protéines du sang vers le cerveau. C'est la liposolubilité de ces substances qui conditionne leur pénétration dans le cerveau. Ainsi, le méthylmercure, liposoluble, atteint facilement le cerveau où il exerce sa toxicité, alors que les composés minéraux du mercure y pénètrent très peu et ont une toxicité essentiellement rénale. L'immaturation de la barrière hémato-encéphalique à la naissance explique la toxicité accrue que présentent certains composés chez le nouveau-né.

La barrière hémato-placentaire peut s'opposer au passage de certains toxiques du sang de la mère vers le fœtus, mais cette propriété ne s'exerce pas sur tous les toxiques, c'est pourquoi il est recommandé à la femme enceinte d'éviter l'emploi de nombreux xénobiotiques (médicaments ou autres) et de ne pas fumer.

II.2.3. Métabolisme

La biotransformation est un processus qui mène à la transformation métabolique de composés étrangers (xénobiotiques) dans l'organisme. Ce processus est souvent appelé métabolisme des xénobiotiques. En règle générale, le métabolisme convertit les xénobiotiques liposolubles en métabolites plus hydrosolubles et plus facile à éliminer.

Le foie est le principal site de la biotransformation. Tous les xénobiotiques absorbés au niveau intestinal sont transportés vers le foie par un vaisseau sanguin unique, la veine porte. Si une substance étrangère est absorbée en petites quantités, elle peut être complètement métabolisée par le foie avant d'atteindre la circulation générale et les autres organes. Les xénobiotiques inhalés parviennent au foie par la circulation générale, seule une fraction de la dose est alors métabolisée avant d'atteindre les autres organes.

Les enzymes métabolisant les xénobiotiques sont également présente dans d'autres organes tels que les poumons et les reins où elles peuvent jouer des rôles spécifiques et qualitativement importants dans le métabolisme de certains xénobiotiques. Les métabolites formés dans un organe peuvent être ensuite métabolisés à nouveau dans un second organe peuvent être ensuite

métabolisé à nouveau dans un autre organe. Les bactéries intestinales peuvent aussi participer à la biotransformation.

Les cellules hépatiques contiennent diverses enzymes dont le rôle est de métaboliser les xénobiotiques. Ce métabolisme peut être divisé en deux phases : la phase I et la phase II.

La phase I consiste en des réactions d'oxydations, réductions ou hydrolyses catalysées par des enzymes microsomales ou cytosoliques. La majeure partie des réactions de phase I sont des oxydations faisant appel à la superfamille de cytochrome P450 (CYP450). Le CYP450 est une hémoprotéine constituée d'une apoprotéine et d'un groupement prosthétique, l'hème. Il se trouve surtout dans les hépatocytes à l'intérieur des membranes du réticulum endoplasmique. Les molécules endogènes sont également des substrats pour ces enzymes.

La réaction de phase II, qui représente la seconde étape dans le métabolisme des xénobiotiques sont dite de conjugaison qui signifie que le composé oxydé est conjugué (couplé) à une molécule endogène (hydrophile) pour former un nouveau composé plus soluble dans l'eau et donc plus facilement éliminé par les reins. De nombreux métabolites conjugués sont fortement excrétés par la voie rénale.

Les transférases constituent un groupe d'enzymes catalysant les réactions de phase II. Elles conjuguent les xénobiotiques avec des composés endogènes tels que le glutathion, les acides aminés, l'acide glucuronique ou le sulfate.

Parmi les réactions de conjugaison, figurent les uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT), les N-acétyltransferases (NAT), les Glutathion S transferase (GST) et les Sulfotransferases (SULT). Les enzymes de phase II sont généralement cytosoliques et sont exprimés dans le foie ainsi que dans de nombreux tissus périphériques.

La glucuronoconjugaison constitue le mécanisme principal : elle est catalysée par des UGT qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule facilitant ainsi son élimination.

Les enzymes du métabolisme sont soumises à deux phénomènes essentiels : l'inhibition enzymatique et l'induction enzymatique.

Inhibition enzymatique

L'inhibition enzymatique est la réduction de la l'activité enzymatique par une interférence directe d'une substance avec l'enzyme. L'inhibition entraîne une hausse des concentrations sanguines des xénobiotiques et par voie de conséquence une augmentation de leur activité et éventuellement de leur toxicité. Les inhibitions sont considérées comme plus dangereuses que les inductions enzymatiques en raison de leur rapidité d'apparition.

Induction enzymatique

Contrairement à l'inhibition qui implique directement l'enzyme, le phénomène d'induction reflète une augmentation de l'activité transcriptionnelle via notamment l'activation de récepteurs nucléaires contrôlant l'expression des enzymes du métabolisme. A la différence des mécanismes de l'inhibition dont la réponse est immédiate, l'induction est un mécanisme lent. Cela tient du fait que le phénomène d'induction est un processus transcriptionnel et l'augmentation de l'expression des enzymes du métabolisme prend quelques jours pour arriver à son maximum.

En stimulant la transcription du gène codant pour une enzyme, un inducteur enzymatique entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire de l'enzyme induite. Ceci se traduit par une élévation significative de l'activité enzymatique.

II.2.4. Elimination

L'élimination est l'étape finale du devenir d'un xénobiotique dans l'organisme. Elle concerne l'ensemble des xénobiotiques qu'ils soient présents sous forme inchangée (molécule hydrosoluble), sous forme de métabolites toxiques, actifs ou inactifs, ou sous forme conjugués ou non.

II.2.4.1. Elimination rénale

Elle met en jeu des processus physiologiques utilisés pour l'excrétion des substances endogènes :

- Filtration glomérulaire ;
- Sécrétion tubulaire (élimination limitée éventuellement par le phénomène de réabsorption tubulaire).

A. Filtration glomérulaire

Le diamètre des pores des capillaires du glomérule est suffisamment large (70 nm) pour autoriser la filtration passive des molécules de masse molaire inférieure à 60000.

Ce sont les formes libres qui filtrent au travers le glomérule : les substances fortement liées aux protéines plasmatiques ne passent pas. Après filtration dans le tubule, les composés polaires (hydrosolubles) sont excrétés dans l'urine.

B. Réabsorption tubulaire

Certains composés relativement liposolubles et présentant un caractère acide peuvent se trouver sous forme non ionisée dans les tubules rénaux en raison du pH acide de l'urine. Ces composés sont alors partiellement réabsorbés après filtration glomérulaire. Il en est ainsi par exemple avec des molécules à caractère acide comme les salicylés. C'est la raison pour laquelle il est utile de procéder à l'alcalinisation des urines en cas d'intoxication par ces produits, pour intensifier leur excrétion rénale.

C. Sécrétion tubulaire

Certains toxiques peuvent aussi être excrétés dans l'urine par diffusion passive à travers les tubules. Le pH de l'urine étant normalement légèrement acide, ce mécanisme intervient dans l'excrétion des bases organiques (bases faibles) ; il est également dépendant du débit urinaire, d'où l'intérêt du recours à des diurétiques pour le traitement de certaines intoxications.

D'autres toxiques sont sécrétés dans l'urine par les cellules des tubules proximaux. Il s'agit d'un mécanisme de sécrétion active, concernant :

- Des composés liés aux protéines plasmatiques, lorsque la liaison est réversible ;
- Des acides organiques (acide salicylique, glucuronides, sulfoconjugués) ;
- Des bases organiques (quinine, ammoniums quaternaires, etc.).

II.2.4.2. Excrétion hépatobiliaire

La seconde voie importante est l'excrétion hépatobiliaire. Elle permet d'éliminer des molécules mères ou des métabolites qui ne sont pas éliminés par voie rénale (grosses molécules et molécules non hydrosolubles). Elle dépend de la sécrétion biliaire, mettant en jeu les transporteurs P-gp et MRP. Ce phénomène d'élimination intestinale est atténué parfois par le cycle entérohépatique. La bile contenant la molécule, souvent sous forme d'un dérivé conjugué, est déversée au niveau du duodénum. Les substances conjuguées peuvent subir en aval une hydrolyse (par des enzymes bactériennes), libérant la molécule mère qui peut être alors résorbée et rejoindre les circulations porte puis générale. On constate alors un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques. Les molécules subissant un cycle entéro-hépatique seront donc éliminées lentement (par exemple la morphine).

II.2.4.3. Autres voies d'élimination

D'autres voies, plus accessoires, existent. Il s'agit surtout de l'excrétion pulmonaire des gaz et des liquides très volatils, de l'excrétion par la salive, la sueur, le lait maternel, les larmes et les phanères.

II.3. Phase toxicodynamique : mécanismes d'action des toxiques

Les mécanismes d'action des toxiques sont souvent décrits en fonction de la nature chimique de leurs cibles moléculaires : protéines, coenzymes, lipides, acides nucléiques, etc.

Protéines

Les enzymes sont des cibles fréquentes pour les toxiques. L'inhibition produite peut être réversible ou irréversible, spécifique ou non spécifique.

Des transporteurs comme l'hémoglobine peuvent fixer préférentiellement des molécules toxiques. Ainsi, le monoxyde de carbone a une grande affinité pour le pigment sanguin avec lequel il donne de la carboxyhémoglobine, provoquant un déficit en oxygène au niveau des tissus. La méthémoglobine, qui peut se former sous l'action de toxiques comme les nitrites ou les amines aromatiques, est incapable, elle aussi, d'assurer le transport de l'oxygène aux tissus.

Coenzymes

Les coenzymes sont indispensables au bon fonctionnement des enzymes. Certains toxiques peuvent en inhiber la synthèse. D'autres, comme les cyanures, les dithiocarbamates (fongicides), etc., provoquant la formation de chélates (complexes) avec des métaux tels que le cuivre ou le zinc contenus dans des coenzymes.

Lipides

La peroxydation des acides gras poly insaturés participerait à la nécrose produite par des toxiques comme le tétrachlorure de carbone, sous l'effet de l'apparition de radicaux libres (atomes ou molécules possédant un électron non apparié sur leur orbitale externe). Les radicaux libres peuvent aussi provoquer l'inactivation de groupements thiols, la dépression de la pompe à calcium, etc. : ils sont incriminés notamment dans le phénomène du vieillissement, normal et pathologique (maladie d'alzheimer), etc.

D'autres toxiques (des anesthésiques comme l'halothane et autres substances lipophiles) peuvent s'accumuler dans la membrane cellulaire et perturber le transport transmembranaire de l'oxygène ou du glucose : les cellules du système nerveux central y sont particulièrement sensibles. Des solvants et des détergents peuvent provoquer la dissolution de la membrane.

Acides nucléiques

Les agents alkylants peuvent se fixer par une liaison covalente sur les acides nucléiques (ADN ou ARN) et déterminer ainsi une pathologie grave : cancer, mutation, tératogénèse, immunosuppression. Des antimétabolites, comme le méthotrexate (anticancéreux), peuvent s'incorporer à l'ADN et à l'ARN et interférer de la sorte dans leur réplication.

