

CHAPITRE 3 : Cheminement d'un toxique dans l'organisme

Après sa pénétration dans l'organisme, toute substance toxique se distribue dans différents compartiments de l'organisme. Elle subit de nombreuses transformations métaboliques qui ont lieu surtout au niveau du foie mais aussi au niveau d'autres organes (rein, intestin, peau...) pour aboutir à des dérivés plus hydrosolubles et donc plus facilement excrétés. La substance chimique ou ses métabolites peuvent se fixer de manière réversible ou irréversible sur les molécules cibles. Elle peut parfois être éliminée sous forme inchangée dans l'urine ou dans l'air expiré. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques illustrés sur la figure 1.

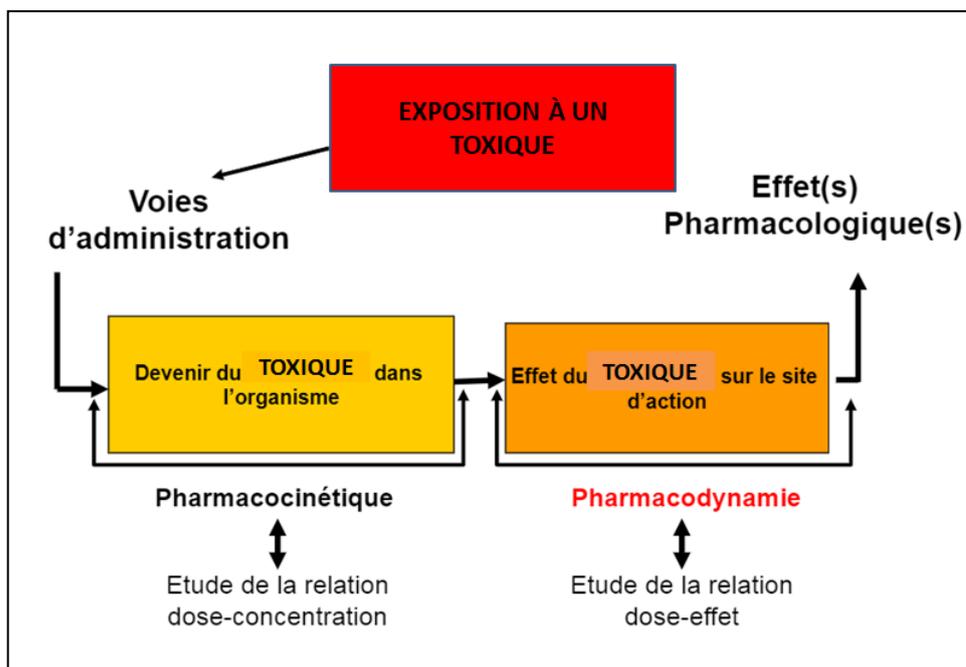


Figure 1 : Exposition à un toxique

3.1. Facteurs toxicodynamiques :

La toxicodynamie s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique. Lors du contact avec toute substance étrangère, l'organisme met en jeu plusieurs mécanismes de défense pour la neutraliser l'éliminer :

- ✓ En interférant avec la fixation du toxique sur ses sites d'action ou avec ses répercussions (affinité des récepteurs, processus de réparation).
- ✓ En modifiant la réceptivité des molécules aux substances étrangères lors des affections acquises.
- ✓ Une compétition entre substances étrangères pour le même site d'action, peut aussi modifier la réponse toxique.

- ✓ La nature et l'importance des réactions d'homéostasie et de réparation peuvent aussi conditionner la réponse immédiate ou tardive.

3.2. Facteurs toxicocinétiques (ADME) :

Les paramètres qui définissent la cinétique de la substance, de son absorption jusqu'à son éventuelle élimination, sont des éléments déterminants de l'apparition d'une toxicité. La toxicocinétique est l'étude du cheminement de la substance mise en contact avec l'organisme, à partir du point d'entrée (absorption) jusqu'au site où se produiront les effets toxiques, elle correspond à une suite plus ou moins complexe de phénomènes biophysiques et physiologiques : la résorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination représentés sur la figure 2.

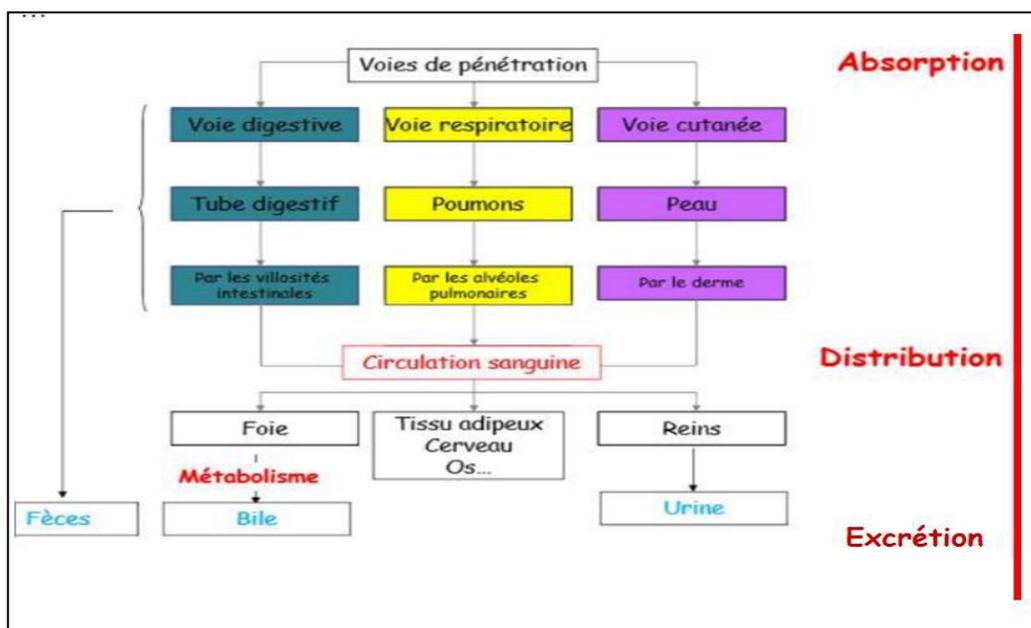


Figure 2 : Schéma général du devenir d'un toxique dans l'organisme

3.2.1. L'Absorption

C'est le processus de pénétration du toxique dans l'organisme, il s'agit d'une étape importante car tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, il ne peut causer d'action systémique.

3.2.2. La Distribution (le transport) : La distribution tissulaire est le processus selon lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus grâce au sang. En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres. Trois

éléments revêtent une importance capitale dans la distribution intracellulaire des toxiques: l'eau, les lipides et les protéines, et en particulier leur teneur dans les cellules des divers tissus et organes. Les toxiques hydrophiles sont distribués plus rapidement dans les fluides et les cellules riches en eau, alors que la distribution des toxiques lipophiles est plus rapide vers les cellules à contenu lipidique élevé (tissus gras). L'organisme possède des barrières empêchant la pénétration de certains groupes de toxiques, surtout hydrophiles, dans des organes et des tissus:

- ✓ la barrière hémato-encéphalique (barrière cérébro-spinale), qui restreint la pénétration de molécules de poids moléculaire élevé et celle de toxiques hydrophiles dans le cerveau et le système nerveux central, cette barrière est constituée d'une couche de cellules endothéliales étroitement soudées que les toxiques lipophiles sont les seuls à pouvoir traverser.
- ✓ la barrière placentaire, qui a un effet comparable sur la pénétration des toxiques du sang maternel vers le fœtus.
- ✓ la barrière histo-hématologique dans les parois des capillaires, perméable aux molécules de petite taille et de taille intermédiaire ainsi qu'à certaines grosses molécules et aux ions.

Bien que certaines barrières membranaires soient moins perméables que d'autres, les mécanismes de diffusion obéissent, de façon générale aux mêmes règles que celles qui régissent l'absorption et dépendent en premier lieu des caractéristiques physico-chimiques du xénobiotique. Cependant, en matière de perturbation endocrinienne, le franchissement de certaines barrières telle que la barrière placentaire est à examiner avec attention car il peut conduire à une exposition du fœtus pendant une période particulièrement sensible du développement. Si l'exposition du fœtus aux oestrogènes maternels est limitée en raison de leur liaison à l'alpha foetoprotéine, nombre de perturbateurs endocriniens sont beaucoup moins affins à cette protéine et se retrouvent de ce fait facilement dans la circulation foetale.

3.2.3. La Biotransformation (Métabolisme)

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer. L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Les toxiques sont transformés par des réactions métaboliques en composés plus polaires, plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminables et moins toxiques (détoxification) mais certains métabolites intermédiaires peuvent être plus toxiques. C'est le cas par exemple de l'Oxydation de méthanol en acide formique qui est toxique pour le nerf optique et de l'éthylène glycol en acide oxalique qui provoque des lésions rénales. Ces biotransformations ont lieu dans divers tissus (foie, reins, muscle, intestin, poumons). Lors de la distribution et de la rétention dans les organes et tissus, on assiste à divers processus de

biotransformation. Cette biotransformation produit des métabolites plus polaires et plus hydrophiles, qui sont plus faciles à éliminer. Un taux faible de biotransformation d'un toxique lipophile provoque généralement son accumulation dans l'organisme. Les toxiques peuvent être divisés en quatre groupes principaux selon leur affinité et leur mode prédominant de rétention et d'accumulation dans un compartiment particulier:

- ✓ Les toxiques solubles dans les fluides corporels sont distribués uniformément selon la teneur en eau des compartiments. De nombreux cations monovalents (lithium, potassium, rubidium, sodium, par exemple) et certains anions (chlore, brome, etc.) sont distribués selon ce modèle.
- ✓ Les toxiques lipophiles montrent une forte affinité pour les organes et tissus (gras, adipeux) riches en lipides.
- ✓ Les toxiques formant des particules colloïdes sont captés par les cellules spécialisées du système réticulo-endothélial des tissus et organes. Les cations tri- et quadrivalents (lanthane, césium, hafnium) sont distribués dans ce système des tissus et des organes.
- ✓ Certains toxiques ont une forte affinité pour les tissus osseux et conjonctifs (éléments ostéotrophiques, «chercheurs d'os»), y compris les toxiques cationiques divalents (aluminium, baryum, béryllium, cadmium, calcium, plomb, radium, strontium, par exemple).

3.2.4. L'excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme par différentes **voies** :

La voie rénale : Le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits.

La voie gastro-intestinale : Elle permet l'élimination des molécules non résorbées dans le tube digestif ainsi que celles qui sont excrétées par la salive (alcaloïdes, amphétamines, mercure), le suc gastrique (nicotine) et La bile.

La voie pulmonaire Elle permet l'élimination des toxiques gazeux ou volatils tels les hydrocarbures volatils (halogène ou nom), les cyanures, les oxydes du carbone.

La voie mammaire : Elle permet l'élimination de substances liposolubles, tels que les insecticides organophosphorés et les carbamates, les pyréthrénoïdes, ou les métaux lourds.

L'élimination par les œufs : A surtout été étudiée pour les insecticides organochlorés. Des poules recevant une alimentation contenant 100 ppm de DDT, pondent des œufs qui en contiennent 11 à 17ppm dans l'albumine et 230 à 460 ppm dans le jaune.