

Cheminement d'un produit toxique dans l'organisme :

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des effets bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques). Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le métabolisme. La réponse de l'organisme à un toxique dépend, entre autres, de la quantité du produit présent dans un tissu ou un organe. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétiques. Il existe quatre principales étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme (Figure 3).

1. L'entrée (ou l'absorption) :

On appelle absorption le processus de pénétration d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car, tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique, c'est-à-dire à des endroits éloignés du point de contact initial. Divers facteurs peuvent influencer le processus d'absorption d'un produit : sa nature, sa solubilité, la perméabilité des tissus biologiques au point de contact, la durée et la fréquence de l'exposition, etc.

2. Le processus de transport

Diffusion. 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. La plupart des substances toxiques traversent les membranes passivement par diffusion. 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. 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. S'il existe un gradient de pH de part et d'autre d'une membrane, elles s'accumuleront d'un seul côté. L'excrétion urinaire des acides et des bases faibles est fortement dépendante du pH urinaire. Le pH fœtal ou embryonnaire est un peu plus élevé que le pH maternel, ce qui explique la tendance des acides faibles à s'accumuler dans le fœtus ou l'embryon.

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. D'autres substances peuvent inhiber le transport facilité des xénobiotiques.

Transport actif. Certaines substances sont activement transportées à travers les membranes cellulaires. Ce transport s'effectue par l'intermédiaire de protéines porteuses selon un processus analogue 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. La sécrétion et la réabsorption actives au niveau tubulaire rénal des métabolites acides constituent une exception.

Phagocytose. Il s'agit d'un processus par lequel des cellules spécialisées comme les macrophages 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.

Flux de masse. Les substances sont aussi transportées dans l'organisme avec le flux de l'air, ou par le flux sanguin, lymphatique ou urinaire.

Filtration. L'eau traverse les pores endothéliaux sous l'influence de la pression hydrostatique ou osmotique. Tout soluté de faible poids moléculaire sera filtré en même temps que l'eau. Une partie de la filtration se fait au niveau du lit capillaire dans tous les tissus; elle est particulièrement importante pour la formation de l'urine primaire dans les glomérules rénaux.

3. L'absorption

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.

Absorption pulmonaire. Les poumons constituent la voie essentielle de dépôt et d'absorption des petites particules aériennes, des gaz, des vapeurs et des aérosols. Dans le cas des gaz et des vapeurs très hydrosolubles, l'incorporation se fait pour l'essentiel au niveau du nez et de l'arbre respiratoire, alors que pour les substances moins hydrosolubles elle s'effectue surtout dans les alvéoles pulmonaires. Les alvéoles ont une surface très importante (environ 100 m² chez l'humain). De plus, la barrière de diffusion est extrêmement mince puisqu'elle est constituée de deux couches cellulaires fines formant un espace de l'ordre de quelques microns entre l'air alvéolaire et la circulation sanguine systémique. Les poumons sont donc très efficaces non seulement pour les échanges oxygène et gaz carbonique, mais aussi pour les autres gaz et vapeurs. En général, la diffusion à travers la paroi alvéolaire est si rapide qu'elle ne limite pas le transport. Le taux d'absorption dépend par contre du flux (ventilation pulmonaire, débit cardiaque) et de la solubilité (coefficient de partage sang : air). Un autre facteur important est l'élimination métabolique. L'importance relative de ces facteurs sur l'absorption pulmonaire varie beaucoup selon les substances. L'activité physique entraîne une augmentation de la ventilation pulmonaire et du débit cardiaque, ainsi qu'une diminution du flux sanguin hépatique (et, partant, du taux de biotransformation). Pour beaucoup de substances inhalées, cela se traduit par une augmentation marquée de l'absorption pulmonaire.

Absorption percutanée. La peau est une barrière très efficace. À côté de son rôle thermorégulateur, elle est conçue pour protéger l'organisme contre les micro-organismes, le rayonnement ultraviolet et autres agents nocifs et éviter une perte d'eau excessive. La distance de diffusion dans le derme est de l'ordre de quelques dixièmes de millimètres. De plus, la couche de kératine présente une très grande résistance à la diffusion pour la plupart des substances. Néanmoins, en présence de substances liposolubles très toxiques telles que les insecticides organophosphorés ou les solvants organiques, on peut observer une absorption dermique considérable pouvant être à l'origine d'une intoxication. Dans le cas de substances liquides, l'absorption est notable. L'absorption percutanée de vapeurs peut être importante pour les solvants présentant une pression de vapeur très basse et une forte affinité pour l'eau et la peau.

Absorption gastro-intestinale. Elle survient par ingestion accidentelle ou volontaire. Les plus grosses particules inhalées et déposées dans l'appareil respiratoire peuvent être avalées après transport mucociliaire vers le pharynx. En pratique, toutes les substances solubles sont efficacement absorbées dans l'appareil gastro-intestinal. Le pH acide de l'intestin facilite l'absorption de certains toxiques, les métaux par exemple.

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), intra-péritonéales (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.

4. La distribution (répartition)

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la distribution. 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. La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose.

La distribution d'une substance dans l'organisme est un processus dynamique dépendant des vitesses de captation tissulaire et d'élimination, du flux sanguin vers les différents tissus et de l'affinité de ces derniers pour la substance. Les petites molécules hydrosolubles, non ionisées, les cations monovalents et la plupart des anions diffusent facilement et finissent par se répartir de façon relativement régulière dans l'organisme.

Volume de distribution. Il s'agit de la quantité d'une substance dans l'organisme, divisée par la concentration sanguine, plasmatique ou sérique à un moment donné. Cette valeur n'a pas de sens en termes de volume physique, de nombreuses substances n'étant pas distribuées uniformément dans l'organisme. Un volume de

distribution inférieur à 1 litre par kg de poids corporel indique une distribution préférentielle dans le sang (le sérum ou le plasma), alors qu'une valeur supérieure témoigne d'une prédilection pour les tissus périphériques, par exemple le tissu adipeux pour les substances liposolubles.

Accumulation. Ce terme désigne l'accumulation d'une substance dans un tissu ou un organe à une concentration supérieure à celle présente dans le sang ou le plasma. Il peut également faire référence à une accumulation progressive dans l'organisme au cours du temps. De nombreux ~~xénobiotiques~~ sont fortement liposolubles et ont tendance à s'accumuler dans le tissu adipeux, alors que d'autres présentent une affinité particulière pour le tissu osseux. C'est ainsi que le calcium osseux peut s'échanger avec des cations tels que le plomb, le strontium, le baryum ou le radium, et les groupes hydroxyles osseux s'échanger avec des ions fluorure.

Barrières. Les vaisseaux sanguins au niveau du cerveau, des testicules et du placenta présentent des structures anatomiques spéciales empêchant le passage des grosses molécules telles que les protéines. Ces structures, souvent appelées barrières hémato-méningée, testiculaire et placentaire, peuvent donner l'impression erronée qu'elles empêchent le passage de toute substance quand elles ont en fait peu d'importance, voire aucune, pour les ~~xénobiotiques~~ qui peuvent diffuser à travers les membranes cellulaires.

Liaison sanguine. Les substances peuvent être liées aux hématies, aux composants plasmatiques, ou se trouver à l'état libre non liées dans le sang. Le monoxyde de carbone, l'arsenic, le mercure organique et le chrome ~~hexavalent~~ ont une forte affinité pour les hématies, alors que le mercure inorganique et le chrome trivalent montrent une prédilection pour les protéines plasmatiques. De nombreuses autres substances sont également liées aux protéines plasmatiques. Seule la fraction libre est disponible pour la filtration et la diffusion vers les organes d'élimination. Ainsi, la liaison sanguine peut faire augmenter la durée du séjour dans l'organisme et diminuer la captation tissulaire au niveau des organes cibles.

5. La biotransformation (ou le 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 appelé biotransformation, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites. La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique de l'organisme, qui contient une multitude d'enzymes (substance protéique qui catalyse une réaction chimique dans l'organisme). Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

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 hydrosolubles, de poids moléculaire plus élevé et faciles 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 (effet de premier passage). 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 cellules hépatiques contiennent diverses enzymes qui oxydent les *xénobiotiques*. Cette oxydation active généralement le composé, qui devient plus réactif que la molécule mère. Dans la plupart des cas, le métabolite oxydé est métabolisé plus complètement par d'autres enzymes lors d'une seconde phase. Ces enzymes conjuguent le métabolite avec une substance endogène, de sorte que la molécule augmente de volume et se polarise, ce qui facilite son élimination.

Les enzymes métabolisant les *xénobiotiques* sont également présentes 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. Les bactéries intestinales peuvent aussi participer à la biotransformation.

Les métabolites des *xénobiotiques* peuvent être excrétés par les reins ou par la bile. Ils peuvent aussi être exhalés par les poumons, ou se lier à des molécules endogènes dans l'organisme.

La relation entre la biotransformation et la toxicité est complexe. La biotransformation peut être considérée comme un processus nécessaire à la survie. Elle protège l'organisme vis-à-vis d'une toxicité en empêchant les substances nocives de s'accumuler dans l'organisme. Cependant, des métabolites réactifs intermédiaires peuvent se former lors de la biotransformation, métabolites qui sont potentiellement dangereux. Ce phénomène est appelé l'activation métabolique. La biotransformation peut donc induire également une toxicité. S'ils ne sont pas conjugués, les métabolites oxydés intermédiaires peuvent se lier aux structures cellulaires et les endommager. Par exemple, la liaison d'un métabolite de *xénobiotique* à l'ADN peut être à l'origine d'une mutation (voir l'article «La toxicologie génétique»). Si le système de biotransformation est dépassé, il peut se produire une destruction massive de protéines essentielles ou des membranes lipidiques qui peut aboutir à la mort cellulaire (voir l'article «La lésion et la mort cellulaires»).

Le terme *métabolisme* est souvent employé de façon interchangeable avec celui de biotransformation. Il désigne la dégradation chimique ou les réactions de synthèse catalysées par des enzymes dans l'organisme. Les nutriments alimentaires, les composés endogènes et les *xénobiotiques* sont tous métabolisés dans l'organisme.

L'*activation métabolique* signifie qu'un composé moins réactif est converti en une molécule plus réactive. Cette conversion se produit lors des réactions de phase I.

L'*inactivation métabolique* renvoie au fait qu'une molécule active ou toxique est convertie en un métabolite moins actif. Ce phénomène se produit généralement lors des réactions de phase II. Dans certains cas, un métabolite inactivé peut être réactivé, par suite d'un clivage enzymatique, par exemple.

La *réaction de phase I*, qui constitue la première étape du métabolisme d'un *xénobiotique*, indique généralement que le composé est oxydé. L'oxydation crée habituellement un composé plus hydrosoluble et facilite les réactions ultérieures.

Les *enzymes du cytochrome P450* constituent un groupe d'enzymes oxydant préférentiellement les *xénobiotiques* lors des réactions de phase I. Les différentes enzymes sont spécialisées pour la prise en charge de groupes spécifiques de *xénobiotiques* présentant certaines caractéristiques. Les molécules endogènes sont également des substrats pour ces enzymes. Les enzymes du cytochrome P450 sont induites par des *xénobiotiques* d'une manière spécifique. La connaissance d'une induction du cytochrome P450 peut renseigner utilement sur la nature des expositions antérieures (voir l'article «Les déterminants génétiques de la réponse toxique»).

La *réaction de phase II*, qui représente la seconde étape dans le métabolisme des *xénobiotiques*, signifie que le composé oxydé est conjugué (couplé) à une molécule endogène. Cette réaction se caractérise par une augmentation de l'*hydrosolubilité*. 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.

Le *glutathion* est une molécule endogène, un tripeptide, conjugué aux *xénobiotiques* lors des réactions de phase II. Il est présent dans toutes les cellules (en fortes concentrations dans les cellules hépatiques) et, généralement, protège de la toxicité des *xénobiotiques* activés. Lorsque le glutathion est épuisé, des réactions toxiques peuvent se produire entre les métabolites actifs des *xénobiotiques* et les protéines, les lipides ou l'ADN.

L'*induction* signifie que les enzymes participant à la biotransformation sont augmentées (en activité ou en quantité) en réponse à l'exposition à un *xénobiotique*. Dans certains cas, l'activité peut subir plusieurs augmentations en quelques jours. L'induction est souvent équilibrée lorsque les réactions des phases I et II subissent simultanément une augmentation; il se produira alors une biotransformation plus rapide qui peut expliquer une tolérance. Au contraire, une induction déséquilibrée peut accroître la toxicité.

L'*inhibition* de la biotransformation peut survenir lorsque deux *xénobiotiques* sont métabolisés par la même enzyme. Les deux substrats entrent en compétition et, généralement, l'un des substrats l'emporte. Dans ce cas, le second substrat n'est pas métabolisé, ou l'est plus lentement. Comme pour l'induction, l'inhibition peut donc faire augmenter la toxicité ou la faire diminuer.

L'*activation de l'oxygène* peut être déclenchée par les métabolites de certains *xénobiotiques*. Ils peuvent s'auto-oxyder en produisant des espèces oxygénées activées. Ces espèces dérivées de l'oxygène, qui incluent le *superoxyde*, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle, peuvent léser l'ADN, les lipides et les protéines dans les cellules. L'activation de l'oxygène intervient également dans les processus inflammatoires.

La *variabilité génétique* entre les individus a été constatée pour de nombreux gènes codant pour des enzymes de phase I et de phase II. Cette variabilité peut expliquer que certains individus soient plus sensibles que d'autres aux effets toxiques des *xénobiotiques*.

6. L'élimination

L'*élimination* est la phase qui assure la disparition d'une substance de l'organisme soit parce qu'elle est excrétée, soit parce qu'elle est transformée en d'autres produits qui ne sont plus décelables. La vitesse de disparition peut être exprimée par la constante d'élimination, la demi-vie biologique ou la clairance.

La *courbe temps-concentration*. La courbe de concentration dans le sang (ou le plasma) en fonction du temps est une manière pratique de décrire la captation tissulaire et le devenir d'un *xénobiotique*.

L'*aire sous la courbe taux plasmatique-temps* est l'intégrale de la concentration dans le sang (ou le plasma) au cours du temps. En l'absence de saturation métabolique et d'autres processus non linéaires, l'aire sous la courbe est proportionnelle à la quantité absorbée de substance.

La *demi-vie biologique* (ou *demi-vie*) est le temps nécessaire après la fin d'une exposition pour réduire de moitié la quantité de substance présente dans l'organisme. Comme il est souvent difficile d'évaluer la quantité totale d'une substance, on mesure sa concentration sanguine (plasmatique). La demi-vie doit être utilisée avec précaution, car elle peut varier, par exemple, selon la dose et la durée d'exposition. De plus, de nombreuses substances ont des courbes de décroissance complexes avec plusieurs demi-vies.

La *biodisponibilité* est la fraction d'une dose administrée pénétrant dans la circulation systémique. En l'absence de clairance *pré-systémique*, ou de *métabolisme de premier passage*, la fraction est égale à 1. Lors d'une exposition *per os*, la clairance *pré-systémique* peut être due au métabolisme au niveau du contenu gastro-intestinal, de la paroi intestinale ou du foie. Le métabolisme de premier passage réduit l'absorption systémique de la substance et accroît plutôt l'absorption des métabolites, ce qui peut modifier le type de toxicité.

La *clairance* est le volume de sang (plasma) complètement épuré d'une substance par unité de temps; c'est aussi le rapport entre le débit urinaire, par minute, d'un corps et sa concentration dans le plasma. Afin de la distinguer de la clairance rénale, on parle de clairance totale, métabolique ou sanguine (plasmatique).

La *clairance intrinsèque* est l'aptitude des enzymes endogènes à transformer une substance; elle est également exprimée en volume par unité de temps. Si la clairance intrinsèque d'un organe est plus faible que le flux sanguin, le métabolisme est dit à capacité limitée. Inversement, si la clairance intrinsèque est beaucoup plus élevée que le flux sanguin, le métabolisme est limité par le flux.

7. L'excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites (produits de biotransformation) à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait). Par exemple, 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.

Excrétion dans l'urine et la bile. Les reins sont les organes excréteurs les plus importants. Certaines substances, en particulier les acides de poids moléculaire élevé, sont excrétés par la bile. Une fraction des substances ainsi excrétées peut être réabsorbée au niveau intestinal. Ce processus, appelé *circulation entéro-hépatique*, est habituel pour les substances conjuguées après hydrolyse intestinale.

Autres voies d'excrétion. Certaines substances, les solvants organiques, des produits de dégradation comme l'acétone, sont suffisamment volatiles pour qu'une fraction importante puisse être éliminée par exhalaison après leur inhalation. Les molécules hydrosolubles ou liposolubles de faible poids moléculaire sont facilement sécrétées vers le fœtus par voie placentaire, et dans le lait chez les mammifères. Chez la mère, la lactation peut être une voie d'excrétion importante du point de vue quantitatif pour les produits chimiques liposolubles. La descendance peut être secondairement exposée par l'intermédiaire de la mère pendant la grossesse et lors de la lactation.

La sueur et la salive peuvent aussi servir d'émonctoires, bien que beaucoup moins importants, aux composés hydrosolubles. Cependant, étant donné le volume de salive produit et absorbé, l'excrétion salivaire peut contribuer à la réabsorption d'un produit. Certains métaux, comme le mercure, sont excrétés dans les cheveux par suite de leur forte liaison aux groupes sulphydyles de la kératine.