

La Toxicocinétique

I. Introduction :

La toxicocinétique est *l'étude descriptive* (facteurs ADME) et *quantitative* (clairance, 1/2vie, Vd, etc.) du devenir des toxiques dans l'organisme.

II. Mécanisme de passage à travers les membranes cellulaires :

Passage	Diffusion passive	Diffusion facilitée	Transport actif	Filtration
Gradient de concentration	Dans le sens	Dans le sens	Contre le sens	Dans le sens
Consommation d'énergie	-	-	+	-
Présence d'un transporteur	-	+	+	- (pores)
Spécificité	-	+	+	-
Phénomène de saturation	-	+	+	-

III. Absorption :

1) Définition :

Processus par lequel le xénobiotique passe de son site d'administration à la circulation générale

2) Absorption des toxiques selon les différentes voies de pénétration :

a) Voie digestive : peut se produire sur toute la longueur du tube digestif.

o Facteurs modifiant l'absorption digestive :

- Nature de la substance : solubilité, état d'ionisation, PM, etc.
- Etats physiologique ; Vidange gastrique et L'alimentation :
- Etats pathologiques : maladie de CROHN : ↓ de l'absorption de toutes les substances
- Effet de premier passage hépatique :

❖ Absorption buccale/perlinguale :

- Ne sont pas soumises à l'influence du suc digestif *et* à l'effet PPH.
- La muqueuse buccale est fine → l'absorption est rapide
- seuls les phénomènes de transfert passif ont été décrits.

❖ Estomac :

- acides faibles++++.
- Transport passif seulement.

❖ Intestin grêle : lieu privilégié car :

- o surface d'échange +++
- o Le débit sanguin++
- o les sels biliaires et les PL agissent comme des surfactifs participant à l'absorption des substances très liposolubles.
- o Présence de transporteurs (phénomène de compétition)

b) **Voie cutanée** : les toxiques peuvent avoir :

- Un effet local (irritation, nécrose, eczéma ...)
- Un effet général → 02 voies : transépidermique+++ / pilosébacée

- **Les principaux facteurs déterminants l'absorption cutanés sont :**

- propriétés physico- chimiques de la substance
- [substance] et surface cutanée.
- L'intégrité des téguments
- T°/ degré d'hydratation de la peau, son pH

c) **voie pulmonaire** :

- alvéoles pulmonaires : principal site d'absorption.
- absorption facile/rapide
- **gaz et vapeurs** : traversent la paroi pulmonaire, passent ds le sang et se fixent sur l'organe de prédilection.
- **Aérosols** :
- >5µm : éliminés/VAS.
- <1µm : passent ds alvéoles :
- Soit action locale
- Soit passent ds le sg : action générale.
- **Facteurs considérés** : diamètre et forme particules/l'anatomie de l'arbre respiratoire/paramètres respiratoires

IV. **Distribution** :

1. **Définition** : devenir du médicament au niveau sanguin puis sa diffusion dans les tissus.

A. Transport sanguin :

1) **fixation aux protéines plasmatiques** : liaison réversible.

- **Xénobiotique** : s/f libre (active, diffusible, peut être éliminée et/ou métabolisée), ou s/f lié (inactive, non diffusible, constitue une réserve).
- **Les principales protéines circulantes** : Albumine++ / alpha1 glycoprotéine / lipoprotéine / globulines : α, β, γ .
- **Fixation protéique et classification des médicaments** :

	Fixation des médicaments "acide faible"	Fixation des médicaments "base faible"
Protéine (s) fixatrice (s)	<i>albumine + + +</i>	<i>albumine - lipoprotéines alpha1-glycoprotéine acide (AAG) gamma-globulines</i>
Affinité	<i>élevée</i>	<i>faible</i>
Nombre de sites de fixation	<i>faible</i>	<i>élevé</i>
Phénomène de saturation	<i>possible</i>	<i>rare</i>
Phénomène d'interaction médicamenteuse	<i>possible</i>	<i>Improbable</i>
Exemples de molécules concernées	<i>anticoagulants oraux (AVK)</i>	<i>bêta-bloquants (la plupart)</i>

2) **Fixation au niveau des éléments figurés** : Moins importante.

B. Diffusion tissulaire :

- processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes.
- **Facteurs limitant** :
- Fixation plasmatique → conditionne la fraction libre du xénobiotique (diffusible)
- Caractères physicochimique : PM, lipophilie → conditionne l'affinité aux protéines tissulaires.
- Irrigation des organes et débit sanguin.

C. Le phénomène de redistribution :

- Pour certains xénobiotiques liposolubles, la distribution tissulaire peut être si rapide et intense dans certains organes à fort débit sanguin → inversion du gradient de concentration avec des concentrations plus élevées dans le tissu que dans le plasma → *redistribution* de ces xénobiotiques vers le plasma

D. Phénomène de stockage :

- le foie et le rein : forte capacité de fixation des molécules chimiques en rapport avec leurs fonctions de métabolisme et d'élimination .ex : La métallothioneine : rôle important dans la fixation du cadmium/le foie et le rein.
- Le tissu adipeux : site de stockage pour les substances liposolubles telles que le DDT, la dieldrine et les PCB/simple dissolution dans les graisses neutres.
- Les os : site majeur de stockage de fluor, le plomb et le strontium/échange avec les cristaux d'hydroxyapatite de l'os.

E. Notion de barrières :

- La barrière hémato – encéphalique:
 - Au niveau des capillaires : les cellules endothéliales très jointives :
 - o Le passage est conditionné/liposolubilité de la substance, ex : méthylmercure.
- La barrière hémato - placentaire :
 - Perméable à de nombreux toxiques/ **simple diffusion.**

V. Excrétion :**1) Élimination rénale :**

- a) par filtration glomérulaire :
 - Phénomène passif
 - le glomérule : filtre laissant passer toutes les substances libres dont le PM est <65000 d.
- b) par sécrétion tubulaire :
 - consiste à transporter les substances du liquide péri tubulaire vers TCP.
 - Phénomène actif (transporteur),
- c) Réabsorption tubulaire :
 - Passage d'une molécule depuis la lumière du néphron vers le sang.
 - mécanisme actif ou passif.
 - concerne surtout les substances endogènes : Na, Ka, l'acide urique, glucose, a.a et mdts proches comme l'alpha- methyl - dopa.
 - concerne les fractions non ionisées liposolubles des xénobiotiques : propriété exploitable pour accélérer l'élimination des acides ou bases (alcalinisation/acidification des urines)

2) Élimination biliaire:

- Permet d'éliminer les molécules non excrétées par le rein: les grosses molécules et les molécules non hydrosolubles.
- Mais existence d'un CEH (bile : molécule conjuguée → duodénum → hydrolyse → molécule libre → réabsorption intestinale → circulation générale).ex : CEH de digoxine → $T_{1/2} > 150h$.

3) Les autres voies d'élimination :

- Sécrétion dans la sueur : peu important → plomb, mercure.
- Sécrétion dans la salive : → Le mercure, le thiocyanate.
- Sécrétion dans le lait :
 - o pH=6.7 → les bases organiques peuvent se trouver en plus fortes concentrations dans le lait
 - Excrétion pulmonaire : concerne principalement les substances volatiles (solvants) ou le produit terminal gazeux (CO₂) de dégradation d'une substance chimique.
- Élimination par les phanères : Pb, As, Ti, Cd, sont partiellement éliminés par cette voie