

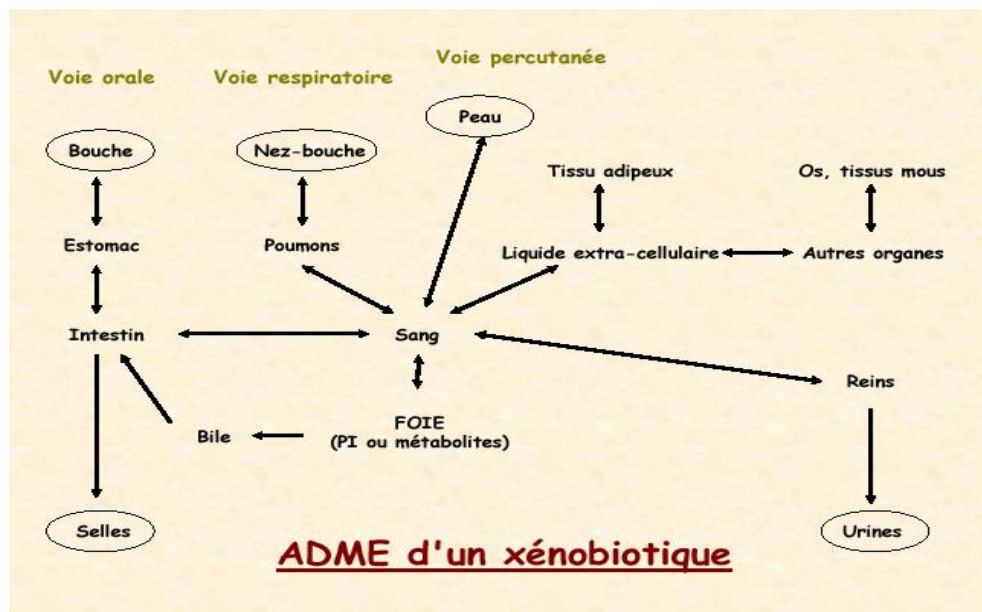
Chapitre 2 : Mécanisme d'action des toxiques

L'action des toxiques peut être subdivisée en trois phases qui peuvent être imbriquées l'une dans l'autre. Ces phases sont : la phase d'exposition, la phase toxicocinétique et la phase toxicodynamique.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

1. Phase d'absorption – exposition

Les toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme par trois voies principales (respiratoire, orale et percutanée) :



1-1 – Voie respiratoire :

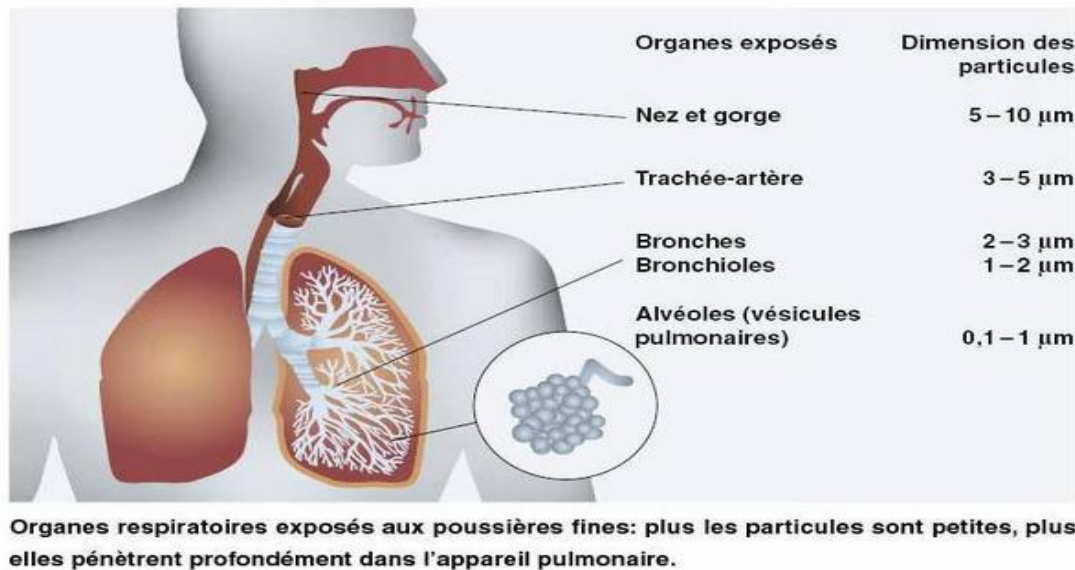
Cette voie constitue la voie d'entrée principale de nombreux toxiques (aérosols, gaz ; fumées, vapeurs), qui se mélangent à l'air et provoquent des intoxications pulmonaires. Plusieurs substances peuvent exercer une action toxique sur les voies respiratoires (gaz irritant, silice, ..). Par cette voie une fraction des substances inhalées peut cependant atteindre la circulation générale

Structure de l'appareil pulmonaire : Il est constitué des voies respiratoires et des poumons. *Les voies respiratoires :* les fosses nasales, le pharynx, le larynx, la trachée et les bronches. Ces structures sont des conduits qui amènent des gaz dans les poumons, elles sont très vascularisées, et garnies de glandes séro-muqueuses et sont pourvues de cils qui arrêtent les poussières.

Les poumons : Ils sont constitués par des unités élémentaires appelées lobules présentant une forme pyramidale de 10 à 15 cm. Dans le lobule débouche une bronchiole appelée bronche intra-lobulaire qui se divise en bronchioles terminales. A ces bronchioles font suite les conduits alvéolaires qui se terminent par les sacs alvéolaires. Il y a environ 200 millions d'alvéoles.

La surface d'échange respiratoire qui comporte les sacs alvéolaires est de 80 à 90 m². Ce n'est pas une surface fixe car, un thorax en pleine inspiration la surface est de 130 m² et un thorax en pleine expiration la surface est de 50 m². Les parois des alvéoles pulmonaires

sont formées de plaques protoplasmiques anucléées avec quelques cellules avec noyau qui ont la possibilité de phagocyter et vont absorber les poussières.



Les xénobiotiques vont passer à travers les alvéoles et passent dans la circulation générale. Ils vont être véhiculés au cœur droit puis au cœur gauche et donc pas de passage par le foie. Le passage par cette voie est rapide et le système nerveux est rapidement atteint. Cette voie n'est pas une voie des toxiques seulement, mais elle est également utilisée comme voie naturelle pour l'anesthésie.

Les gaz de faible PM pénètrent par diffusion simple, exemple : HCN empoisonnement très rapide, CHCl_3 gaz anesthésiant.

Le diamètre des particules détermine le niveau de pénétration.

Diamètre	niveau de pénétration
> 5-30 μm	nez, pharynx
> 1-5 μm	bronchioles
= 1 μm	alvéoles
< 0,1 μm	exhalées

(ex : poussière d'amiante / cancer)

1-2- Voie cutanée

La peau peut être agressée par différents altéragène tels que les produits cosmétiques, les détergents et autres. Le xénobiotique peut exercer alors, un effet local (irritation, nécrose, eczéma) ou général.

Sur le plan anatomique, la peau comprend deux parties principales. La partie superficielle mince s'appelle l'épiderme, rattachée à une partie interne plus épaisse : le derme. Une troisième couche, plus profonde, constitue l'hypoderme mais n'est classiquement pas assimilée à une couche de peau.

-Epiderme est constitué de plusieurs couches, l'épiderme subit une évolution de la profondeur vers la surface. Les cellules subissent un processus de kératinisation (se charge de kératine), sur cette couche, il y a une couche cornée, elle est imprégnée de kératine et de lipide. La couche la plus profonde, c'est la couche basilaire formée de cellules cubiques qui contiennent beaucoup de lipides.

-Derme : il est constitué de plusieurs couches riches en tissu conjonctif (présence des capillaires sanguins, lymphatiques et des terminaisons nerveuses).

-Hypoderme : tissu sous cutané, fibreux, il n'est différent des deux autres que par sa teneur en graisse (très riche en graisse).

L'appareil pilo-sébacé : comprend le follicule pileux et la glande sébacée qui secrète le sébum qui lubrifie le poil à la surface de la peau.

La peau représente 16% du poids corporel humain, donc l'absorption est considérablement importante à ce niveau. Il existe deux possibilités d'absorption par voie cutanée :

a) Passage cutané ou pénétration cutanée

Une substance peut passer dans le derme et s'arrêter là et dans ces conditions son action se traduit par un effet local (cancer de la peau, eczéma...). La peau est souvent le siège de blessures chez les travailleurs manuel et aussi le cas des brûlures et dans ces cas cette absorption percutanée est plus importante.

b) Absorption cutanée ou résorption cutanée ou absorption percutanée :

Le xénobiotique atteint le derme et passe dans la circulation générale, son action se traduit par un effet général.

1.3. Voie digestive

Les toxiques alimentaires pénètrent généralement dans le tube digestif avec l'eau et les aliments. Sont impliquées dans cette voie toutes les substances toxiques véhiculées par les aliments ou formées au cours de la digestion.

L'absorption par cette voie se fait à travers le tube digestif. Les parties du tube digestif ont des structures différentes

1.3.1. L'estomac : l'absorption est très faible à cause de sa structure très peu vascularisée. Certaines substances peuvent être absorbées telles que la strychnine (alcaloïde vénéneux de la noix vomique), l'alcool, la caféine, l'aspirine.

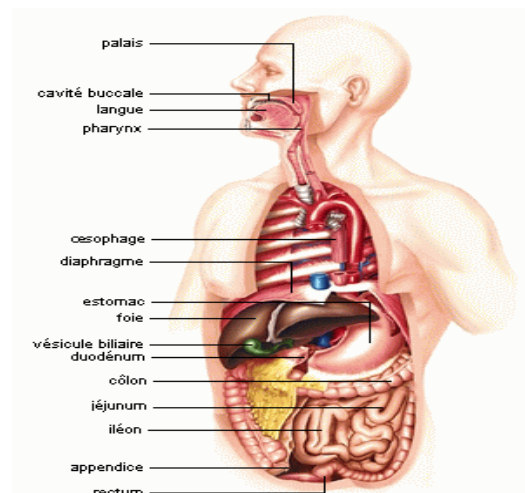
Les modifications physiologiques influencent l'absorption gastrique tels : l'état de vacuité de l'estomac, quand l'estomac est vide l'absorption se fait très rapidement par contre quand il est rempli celle-ci est freinée.

L'état de vasodilatation et de vasoconstriction, si les vaisseaux sanguins sont contractés, l'absorption est diminuée et vis versa.

Certaines substances ont un caractère dilatant et d'autres ont un caractère irritant entraînent la fermeture du pylore et diminue l'absorption

1.3.2. L'intestin : la présence des villosités très vascularisées constitue la surface d'absorption qui est d'environ 40 à 50 m². Les capillaires sanguins permettent une grande absorption des substances et vont se déverser dans la veine porte et gagner le foie. Au niveau des centres des villosités, il y a les chylifères qui font partie du système lymphatique.

L'absorption des substances va prendre deux voies :



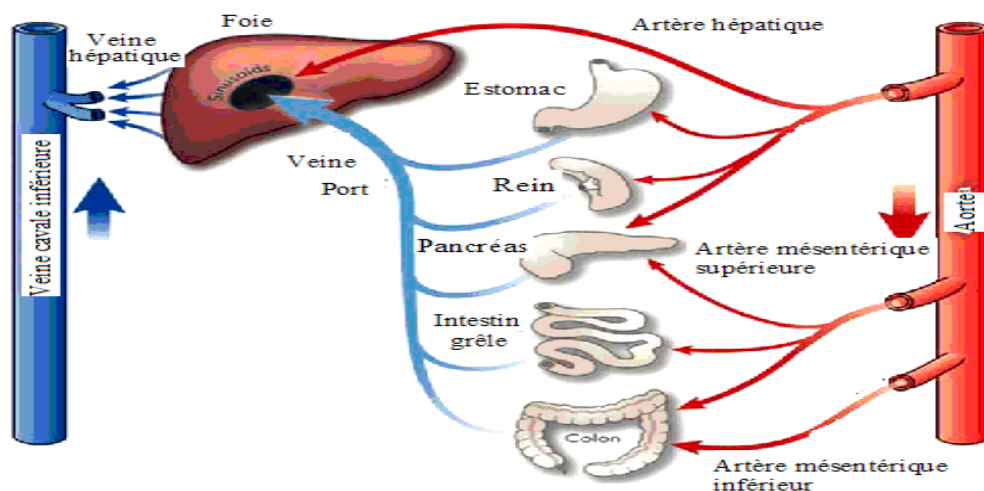
Au niveau des capillaires sanguins : elles gagnent la veine porte, passent dans le foie. Puis elles retournent au cœur.

Au niveau des chylifères : elles se connectent dans le canal thoracique, passent dans la veine sous-clavière qui aboutit au cœur droit dans ce cas il n'y a pas de passage dans le foie.

Les deux voies ont une importance inégale par ex : le système des chylifères va collecter des substances qui présentent **un fort caractère lipidique**. La voie capillaire présente un **premier passage par le foie**.

L'intestin n'a pas une structure homogène, le duodénum est le lieu où se termine la digestion, le jéjunum et l'ilion sont les lieux où se passe l'absorption, le côlon est le lieu d'un certain nombre d'échanges réabsorption d'eau et de sels minéraux dus à la présence d'une riche flore microbienne (pas d'absorption des substances).

Le rectum est une structure vascularisée, c'est le siège de l'absorption sous forme de suppositoires. Les substances absorbées par la voie rectale vont au contact du sang, passent au niveau de la veine hémorroïdale puis la veine porte donc il y a le premier passage dans le foie. Tous les capillaires sanguins irriguant l'intestin se déversent dans des veinules qui se rejoignent dans la veine porte-hépatique. Cette veine transporte le sang chargé de nutriments directement au foie. Le foie reçoit donc la majorité des produits de la digestion et, de ce fait, joue un rôle primordial dans la transformation et la mise en réserve d'un certain nombre de substances dont il va assurer la régulation. Du foie, le sang veineux se dirige vers le cœur afin d'être distribué à toutes les cellules de l'organisme.



Rappel sur l'absorption intestinale des nutriments

Le mécanisme d'échange transmembranaire permettant l'absorption d'un nutriment particulier est directement relié à la solubilité de ce nutriment dans la couche lipidique des membranes cytoplasmiques.

1. Ainsi, les acides gras, le glycérol, les vitamines liposolubles A, D, E et K, certains électrolytes tels le Cl⁻, l'Iode, le complexe (Vit. B12-Fact.intr.) étant tous solubles dans les lipides seront absorbés par un mécanisme de diffusion passive ne requérant pas de dépense d'énergie.

2. Les acides aminés et le glucose sont absorbés par transport actif. On doit comprendre ici la nécessité de transporter activement le glucose au niveau de la muqueuse intestinale. Lorsque la concentration du glucose dans l'intestin et dans les milieux interstitiel et intravasculaire est en équilibre, un transport passif du glucose entraînerait une grande perte de glucose parce qu'au moins 50% du glucose obtenu après digestion des aliments resterait dans l'intestin et serait éliminé.
3. Alors que les monosaccharides et les acides aminés sont absorbés directement, les acides gras et les monoglycérides subissent une transformation particulière dans la cellule absorbante intestinale. Les monoglycérides et les acides gras libres diffusent simplement à travers la membrane de la cellule intestinale ceci du fait de leur solubilité dans la couche de phospholipides de la membrane. Au niveau du reticulum endoplasmique de cette cellule, les acides gras, les monoglycérides et le glycérol se rassemblent et reforment des triglycérides. Ces triglycérides s'associent en globules appelés chylomicrons lesquels sont expulsés de la cellule par exocytose vers le milieu interstitiel pour finalement se rendre dans le capillaire lymphatique appelé ici chylifère.

2 Distribution

Quelle que soit la voie de pénétration du xénobiotique celui-ci sera véhiculé par le sang et fixé sur les tissus. Ainsi un xénobiotique introduit par voie pulmonaire sera transporté par l'artère pulmonaire et passera dans la circulation générale. Tandis que pour un toxique introduit par voie orale, ce dernier subit d'abord une absorption au niveau des muqueuses digestives. Il passera par le foie et puis la circulation générale.

La fixation sur les organes sera différente selon les toxiques envisagés. En générale cette distribution, cette localisation sur les différents organes des xénobiotiques sera liée à leurs propriétés physico-chimiques (solubilité, coefficient de partage, affinité pour les constituants de certains tissus et de la vascularisation de ces tissus) ex : le xénobiotique liposoluble se fixe préférentiellement sur les organes riches en lipides et les composés avides de calcium, se fixent sur le tissu osseux. Ils peuvent former des combinaisons avec certains produits existant dans l'organisme exp. : le monoxyde de carbone a une affinité avec l'hémoglobine, avec laquelle, il donne une combinaison très stable : la carboxyhémoglobine.

La distribution d'une molécule (ou de ses métabolites) dans le tissu, les organes ou les liquides organiques (organes cibles), dépend de sa biodisponibilité (fraction du toxique qui a atteint la circulation générale) et de ses propriétés physicochimiques.

Le cerveau (organe cible), très protégé par la barrière hématoencéphalique, fixe les toxiques en fonction de leur liposolubilité et de la taille de leurs molécules. Par contre, il fixe très mal les dérivés inorganiques non liposolubles qui agissent plutôt sur les reins.