

Toxicocinétique

Pascal Andujar
INSERM U841
Université Paris 12

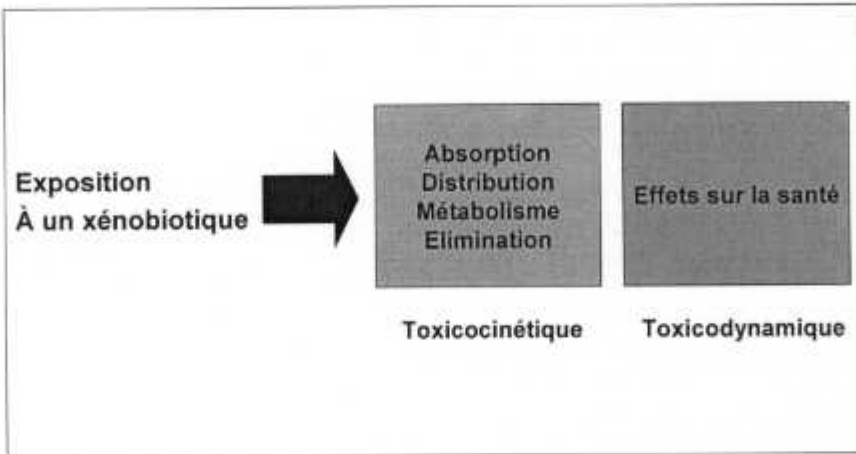


Quelques définitions

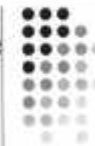
- Xénobiotiques : Substances étrangère à l'organisme
- Toxicocinétique :
 - Relation entre la concentration de substance toxique et le temps pour une exposition donnée indépendamment des effets
 - Concentration = $f(t)$
- Toxicodynamique :
 - Relation entre la dose de substance toxique et l'effet toxique indépendamment du temps
 - Effet = $f(\text{dose})$



Toxicocinétique et toxicodynamique

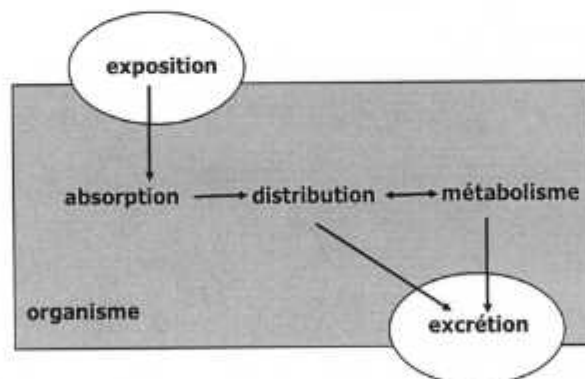


Devenir du xénobiotique dans l'organisme



Le devenir d'un xénobiotique dans l'organisme est divisé en 4 phases:

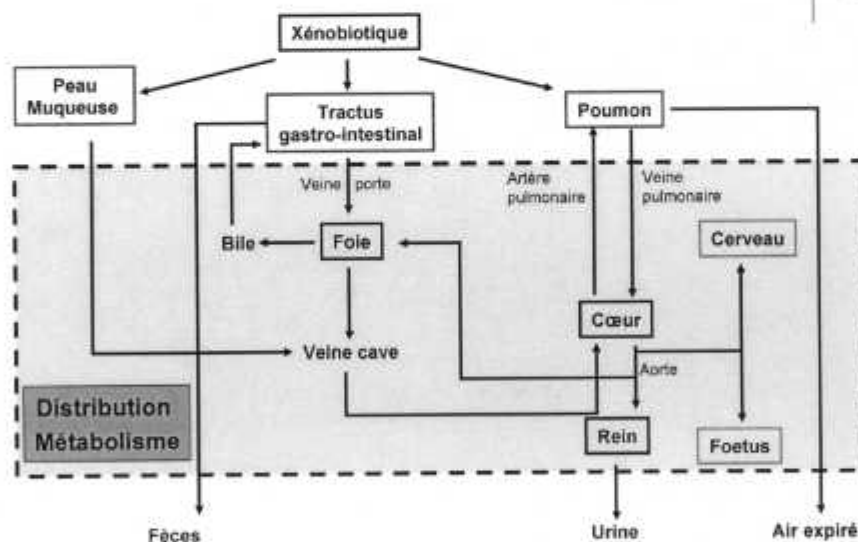
Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion



Toxicocinétique : ADME

- Absorption = Pénétration du xénobiotique dans l'organisme
- Distribution = Répartition du xénobiotique dans l'organisme
- Métabolisme = Biotransformation du xénobiotique
- Elimination = Elimination de l'organisme du xénobiotique et de ses métabolites

Devenir et voies de pénétration des toxiques dans l'organisme



Facteurs toxicocinétiques

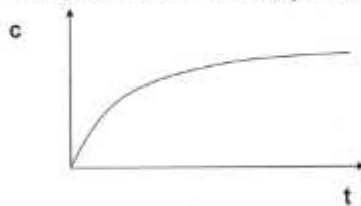


- Concentration du xénobiotique (pb de l'unité utilisée, cf PUF)
- Quantité de xénobiotique
- Durée d'exposition
- Taille de la substance
- Lipophilie de la substance
- Vitesse d'absorption
- Biodisponibilité
- Distribution du xénobiotique et concentration dans chaque site
- Métabolisme (Age, patrimoine génétique, capacités métaboliques...)
- Demi-vie du xénobiotique et de ses métabolites
- Elimination

Vitesse d'absorption et biodisponibilité



- Vitesse d'absorption :



- Biodisponibilité = fraction de la dose d'exposition à un xénobiotique sous forme inchangée dans la circulation systémique

Toxicocinétique : Absorption



- Absorption = pénétration du xénobiotique dans l'organisme

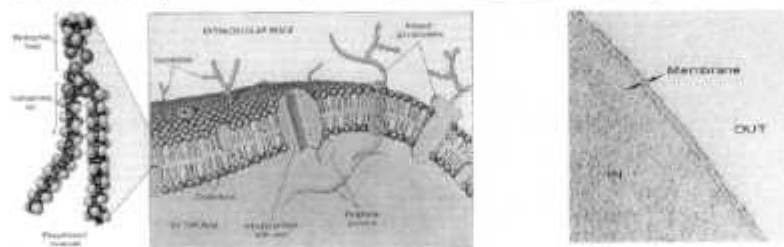
Elle se fait par passages transmembranaires successifs

- Plusieurs voies de pénétration:
 - Pulmonaire
 - Digestive
 - Cutanée
- Cas particuliers:
 - muqueuse (ophtalmique, nasale)
 - placentaire
 - barrière hémato-encéphalique

Les barrières physiologiques



Elles sont représentées par les membranes cellulaires

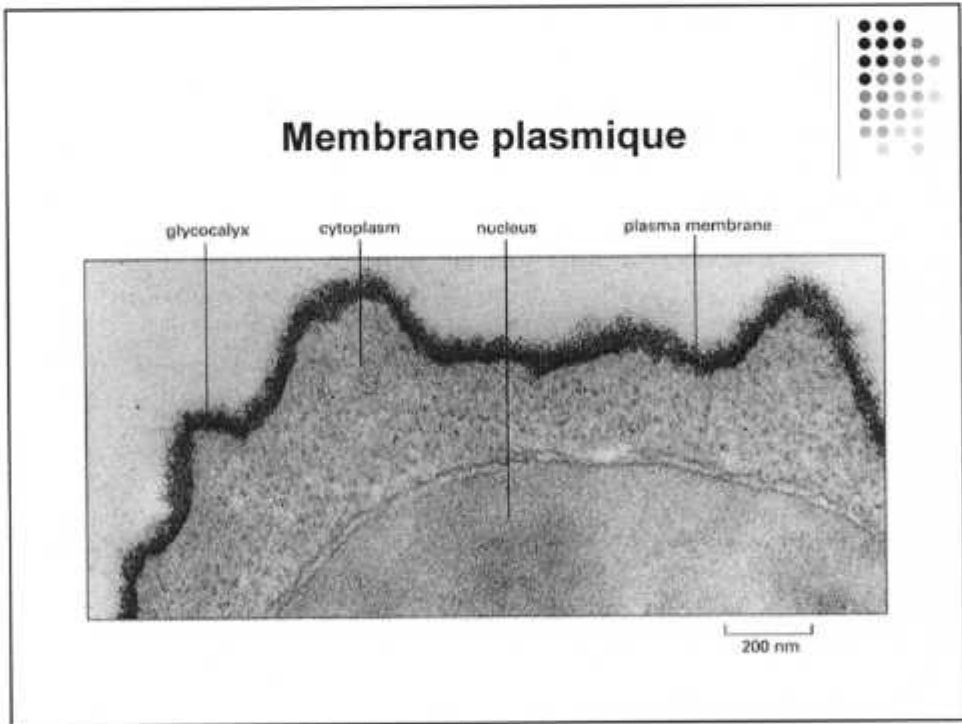
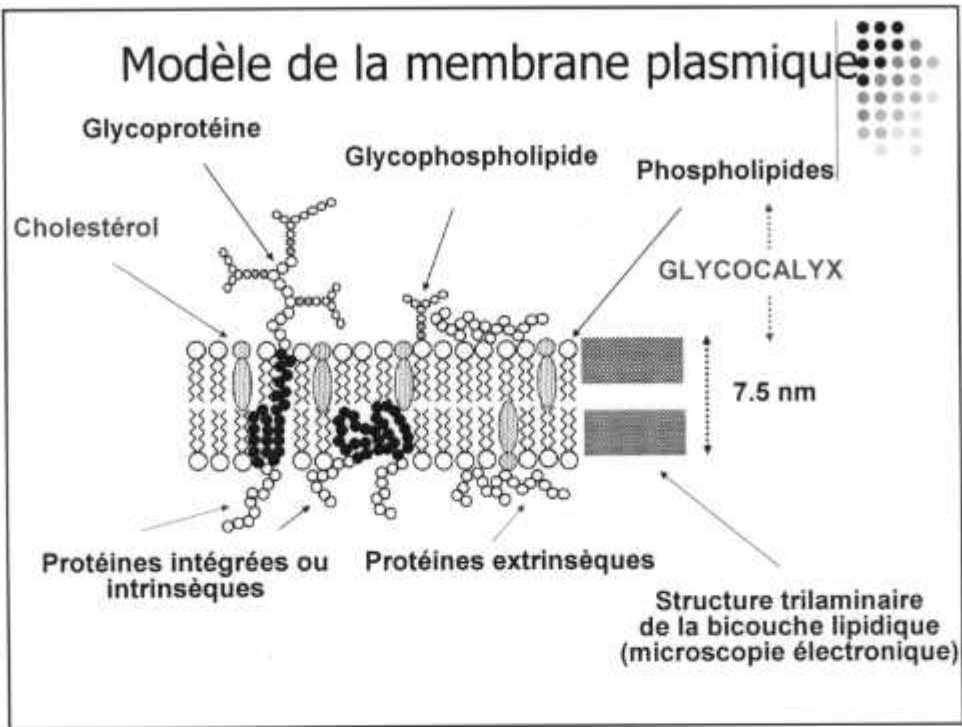


Elles sont constituées de :

- bicouche phospholipide (pôle hydrophile-pôle hydrophobe)
- protéines

Caractéristiques :

- perméabilité sélective
- composition différente selon la cellule



Barrières physiologiques



Leur franchissement dépend

Caractéristiques de la membrane

Épaisseur/surface
Composition lipidique
Présence de transporteurs
Présence de jonctions serrées

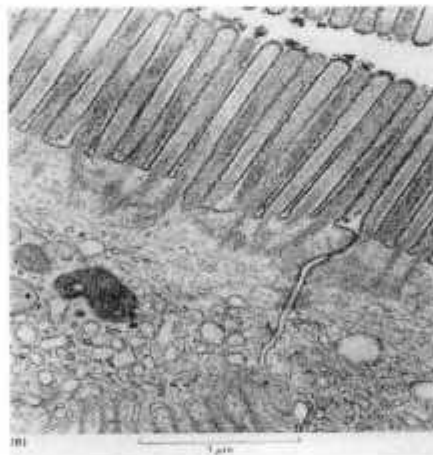
Propriétés physico-chimiques du toxique

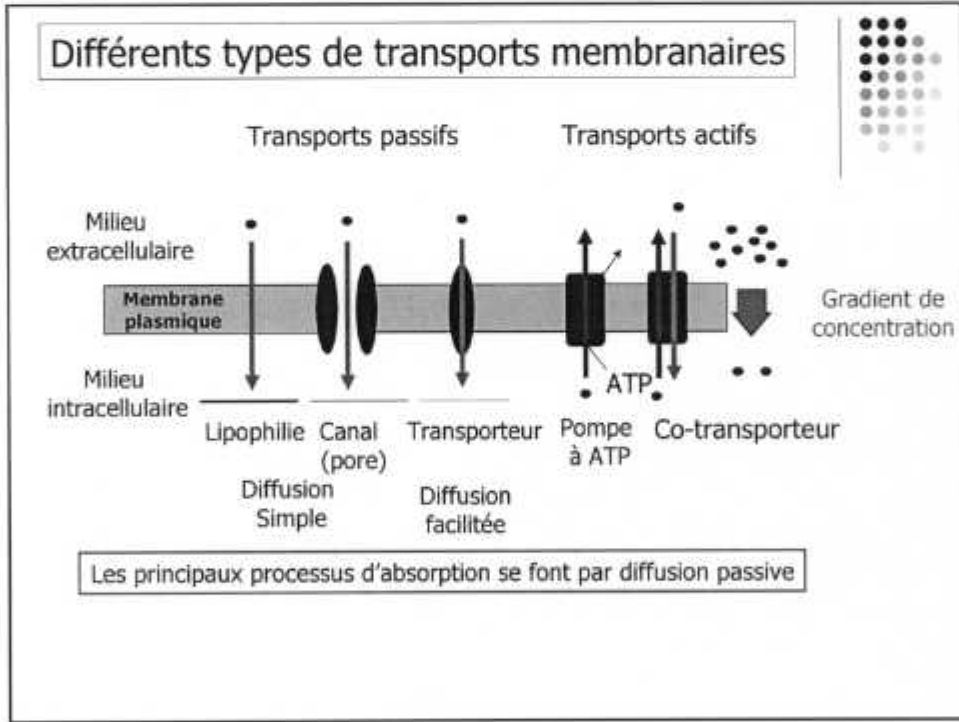
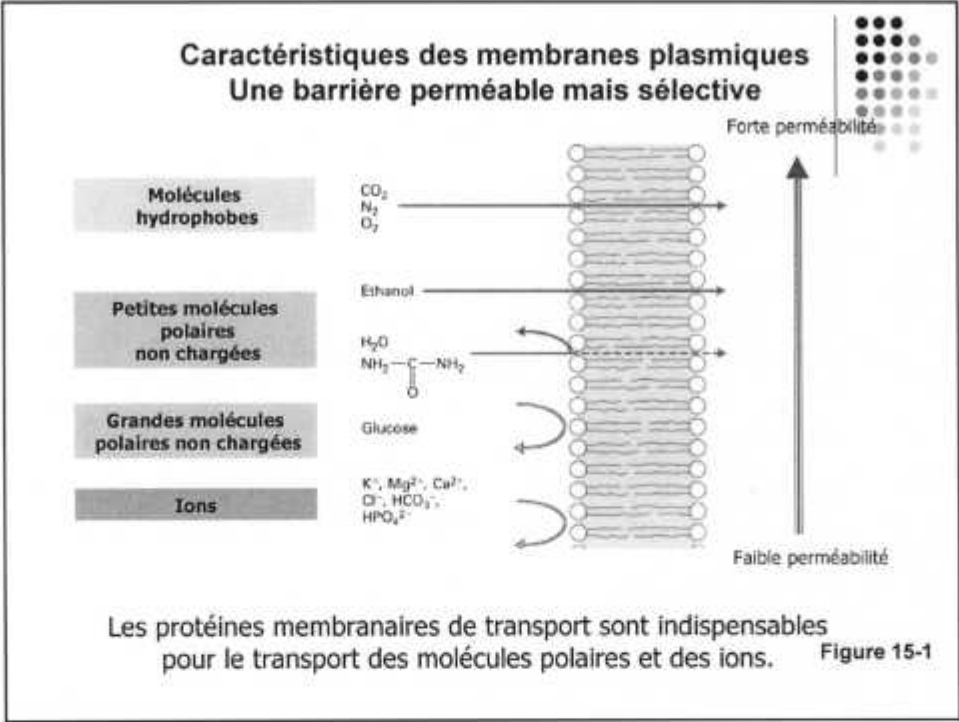
Taille
Poids moléculaire
Structure
Charge/polarité
Degré d'ionisation (pH, pKa)
Liposolubilité/hydrosolubilité

Le taux d'absorption peut également dépendre du flux sanguin et de la distribution

Caractéristiques des membranes plasmiques

Surface : Microvillosités de l'épithélium intestinal





Transport par diffusion passive

Principal mécanisme de transfert au travers des membranes

Transport : - Non saturable
- Non spécifique

Dépend de : Liposolubilité
Gradient de concentration

La vitesse de diffusion (V) peut être modélisée par la loi de Fick:

$$V = \frac{DSK (C_{ext} - C_{int})}{E}$$

$(C_{ext} - C_{int})$: gradient de concentration

D : coefficient de diffusion du xénobiotique (taille et ionisation)

S : surface de la membrane

K : coefficient de partage du xénobiotique (lipophilie)

E : épaisseur de la membrane

K : Coefficient de solubilité dans les lipides

K = coefficient de partage du composé (xénobiotique) entre une phase aqueuse et une phase organique (octanol ou chloroforme)

Composés	% absorbé	$K_{chloroforme}$
Thiopental	67	100
Aniline	54	26,4
Acétanilide	43	7,6
Acide acétylsalicylique	21	2
Acide barbiturique	5	0,008
Mannitol	<2	<0,002

D : Degré d'ionisation (équation d'Henderson-Hasselbach)

• Acides: $pH = pK_a + \log \frac{[Forme ionisée]}{[Forme non ionisée]}$

pKa élevé = acide faible => non ionisée à pH = 1 et ionisée à pH = 7,4
pKa faible = acide fort

• Bases: $pH = pK_a + \log \frac{[Forme non ionisée]}{[Forme ionisée]}$

pKa élevé = base forte => ionisée à pH = 1 et non ionisée à pH = 7,4
pKa faible = base faible

Exemple de taux d'absorption en fonction du pH de l'organisme et du pKa du composé

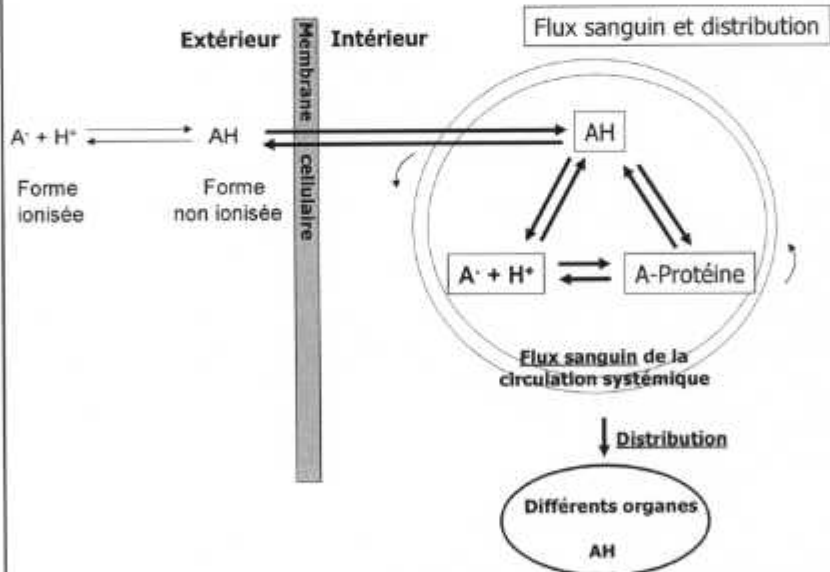
1) Absorption de composés au niveau de l'estomac chez le rat.

	Dénomination	pKa	Absorption (%)
Acides	5-sulfosalicylique	Acide fort	0
	acétylsalicylique	3,5	35
	phénoxypropionophénone	7,8	55
Bases	acétanilide	0,3	36
	antipyrine	1,4	14
	aniline	4,6	6

2) Absorption de composés au niveau de l'intestin grêle chez le rat.

	Dénomination	pKa	Absorption (%)
Acides	5-sulfosalicylique	Acide fort	0
	acétylsalicylique	3,5	18
	phénol	9,9	50
Bases	p-nitroaniline	1	67
	aniline	4,6	53
	éphédrine	9,6	4

Autres facteurs influençant l'absorption



Autres mécanismes de transport



Diffusion facilitée

Caractéristiques :

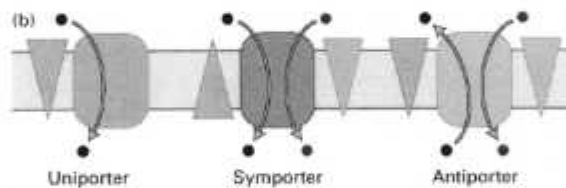
- Système protéique spécifique = canaux ioniques
- changement de conformation pour permettre le passage d'une ou quelques molécules spécifiques ;
- extrêmement rapide ;
- capacité de se fermer.
- Pas besoin d'énergie
- Transport selon le gradient de concentration
- Transport saturable et spécifique
- Compétition au niveau des sites de fixation sur le transporteur

Exemple : GLUT (transporteur de glucose au niveau intestinal)...

Autres mécanismes de transport



Transports actifs : uniport, symport, antiport



Caractéristiques :

- système protéique spécifique
- Besoin d'énergie
- Transport contre un gradient de concentration
- Inhibition par des poisons métaboliques
- Transport saturable et spécifique
- Compétition au niveau des sites de fixation sur le transporteur

Exemples : OCT, OATP, transporteurs d'acides aminés...

Autres mécanismes de transport

Endocytose, (phagocytose, pinocytose)

C'est un mécanisme mineur pour l'absorption des xénobiotiques

Caractéristiques :

- Implications de récepteurs spécifiques ou non
- Besoin d'énergie
- Concerne les cellules phagocytaires des muqueuses

Exemples : Particules fibreuses ou non fibreuses



Voie respiratoire



Appareil respiratoire (4 compartiments)



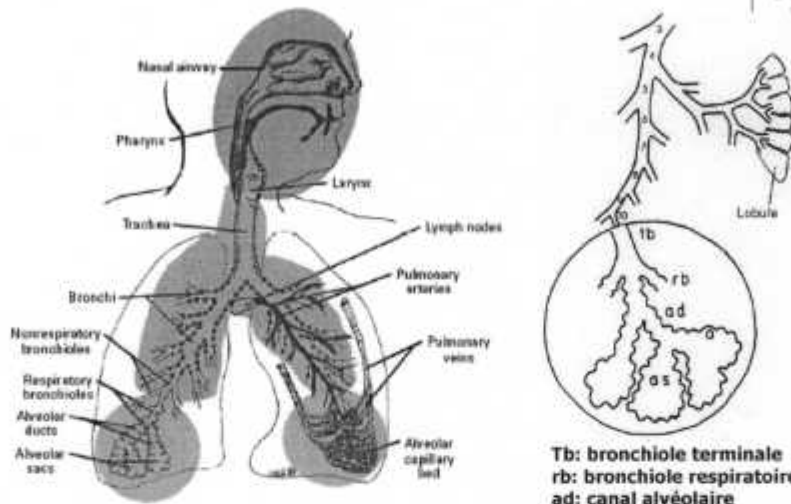
- Voies aériennes supérieures = Région extrathoracique
 - Zone de conduction
 - Zone d'échange
 - Enveloppe (plèvre)
- Région thoracique

Appareil respiratoire (4 compartiments)



- Voies aériennes supérieures = fosses nasales, nasopharynx et carrefour aérodigestif
- Zone de conduction:
 - trachée + arbre bronchique; jusqu'aux bronchioles terminales = « espace mort » anatomique
 - épithélium cilié et cellules à mucus +
 - cellules de Clara (riches en cytochromes P450)
 - autres cellules
- Zone d'échange = Bronchioles terminales et alvéoles
 - épithélium non cilié, pas de cellules sécrétrices
 - cellules alvéolaires (pneumocytes de type I, de type II), macrophages
 - Surfactant
- Enveloppe (plèvre)

Appareil respiratoire



Tb: bronchiole terminale
 rb: bronchiole respiratoire
 ad: canal alvéolaire
 as: sac alvéolaire
 a: alvéole

Modèle de division dichotomique des voies aériennes de Weibel

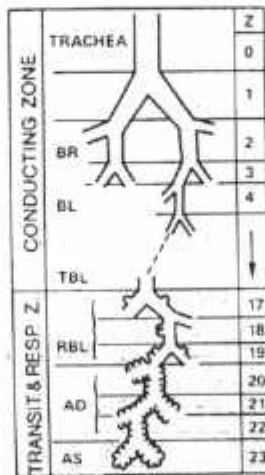


Figure 4-1. Idealization of the human airways according to Weibel's model A.

Divisions bronchiques chez le rongeur et l'Homme

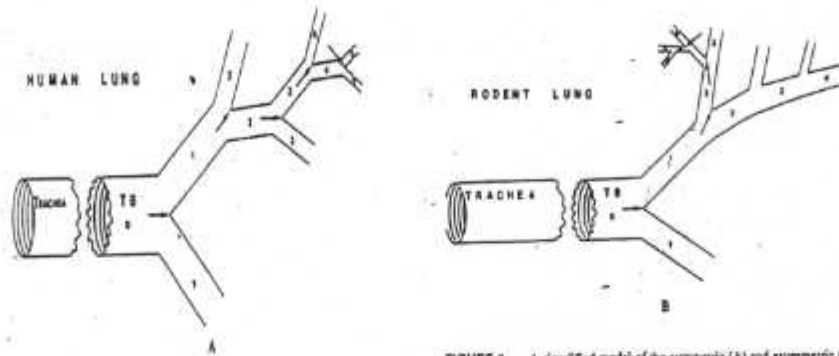


FIGURE 1. A simplified model of the symmetric (A) and asymmetric (B) airway branching patterns found in humans and laboratory animals.

ZONE DE CONDUCTION (1)

- Trachée
- Bronches
 - surface totale: 0.5 m²
 - muqueuse bronchique
 - cellules ciliées +++ quantitativement les plus nombreuses
 - cellules à mucus ou cellules caliciformes ++ (1/4 par rapport aux cellules ciliées)
 - cellules neuro-sécrétoires (Kultchitsky)
 - cellules basales (renouvellement des cellules spécialisées)

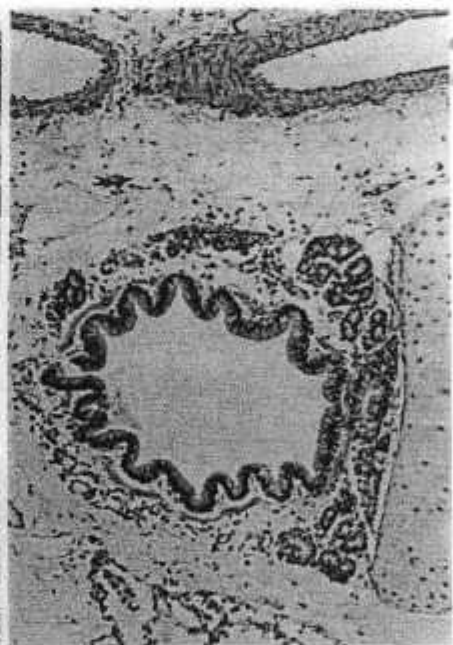
ZONE DE CONDUCTION (2)



- Bronches
 - glandes bronchiques dans la sous-muqueuse
 - cellules à mucus
 - cellules séreuses
 - canal collecteur
 - canal cilié (s'ouvre dans la lumière bronchique)
 - tissu de soutien (rigidité des voies aériennes et tonicité bronchique)
 - pièces cartilagineuses
 - réseau élastique
 - muscle lisse



Coupe de grosse bronche (x 50)



(x 60)

ZONE INTERMEDIAIRE

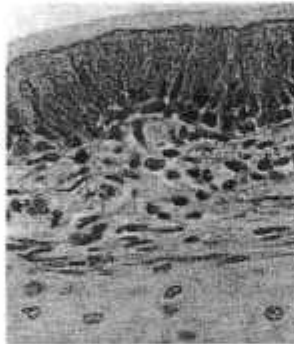


- Bronchioles respiratoires
 - zone de transition
 - plus de glandes bronchiques
 - plus de cellules à mucus (cellules caliciformes)
 - plus de cartilage dans le tissu de soutien
 - cellules ciliées
 - cellules de Clara +++
 - lymphatiques

Epithélium cilié



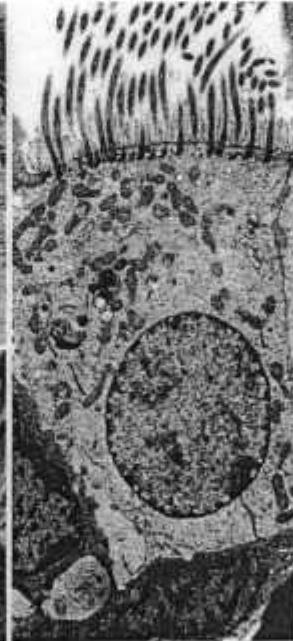
Petite bronche :
cils (x 900)



Microscopie
électronique à
Balayage :
Cils (x 8000)



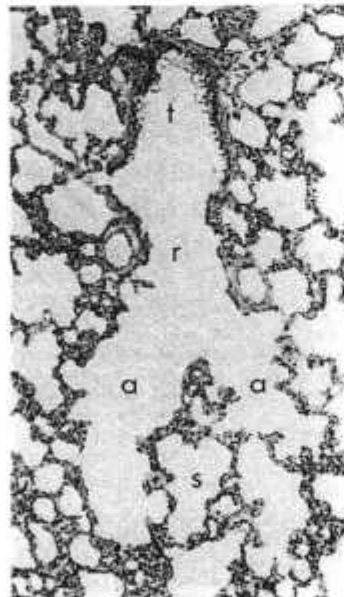
Microscopie
Électronique
à transmission :
cellule ciliée
(x 5500)



Leeson & Leeson,
1981

ZONE D'ECHANGE

- Bronchiole terminale
 - draine environ 10000 alvéoles
→ 300 000 000 alvéoles
 - surface alvéolaire totale (adulte): 195 m²
 - canaux alvéolaires puis sacs alvéolaires
- Alvéoles
- Capillaires
- Surfactant

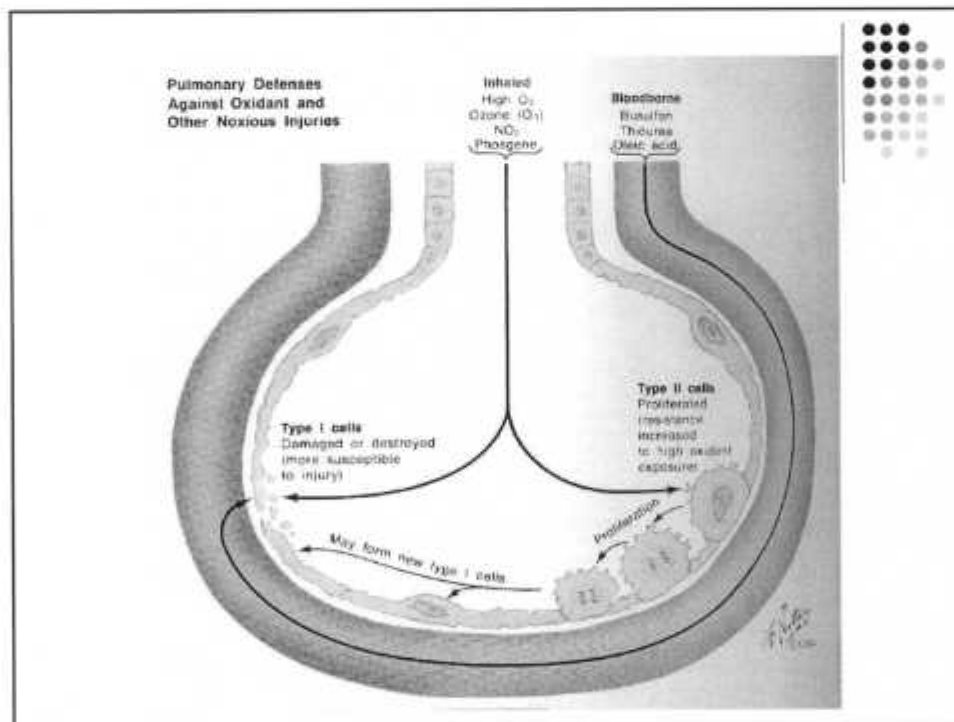


Bronchiole terminale (t) débouchant dans une bronchiole respiratoire (r) se divisant en 2 canaux alvéolaires (a). Sac alvéolaire (f). Alvéoles (a). Microscopie optique (x 75)

Leeson & Leeson,
1981

ZONE D'ECHANGE

- Alvéoles
 - pneumocytes de type I
 - 90% surface
 - ne se divisent pas
 - pneumocytes de type II
 - interviennent dans la réparation des pneumocytes I
 - leur multiplication est un indicateur de lésion



ZONE D'ECHANGE

- Capillaires
 - de type continu
 - surface: 130 m²
 - cellules endothéliales
 - membrane alvéolo-capillaire +++
 - interstitium: fibres élastiques, cellules septales

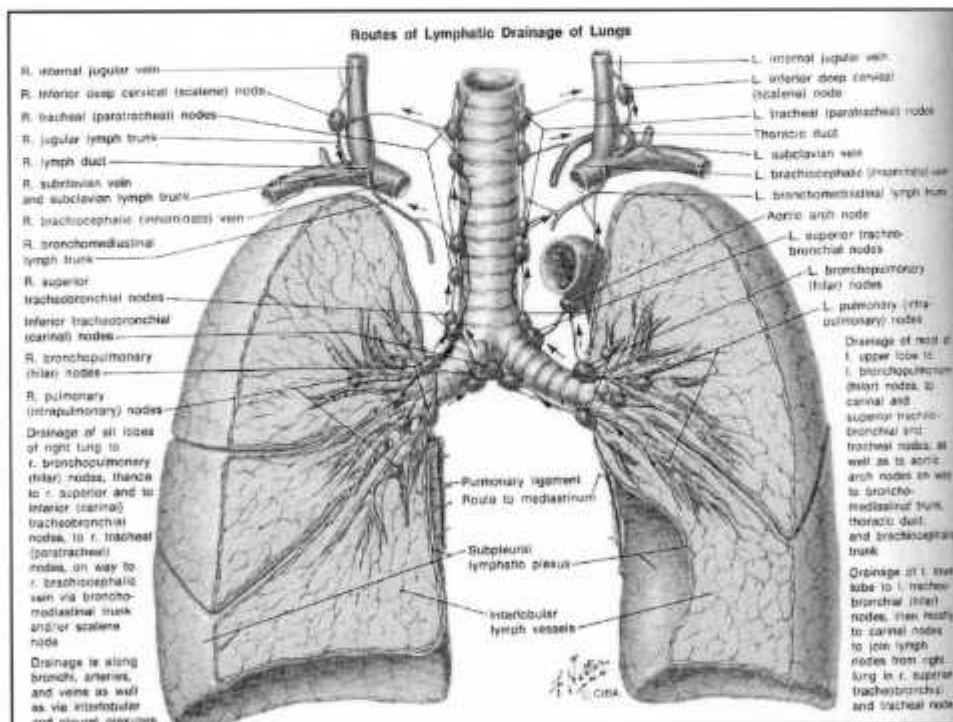
- Surfactant
 - complexe macro-moléculaire de lipides et protéines
 - maintient la béance alvéolaire

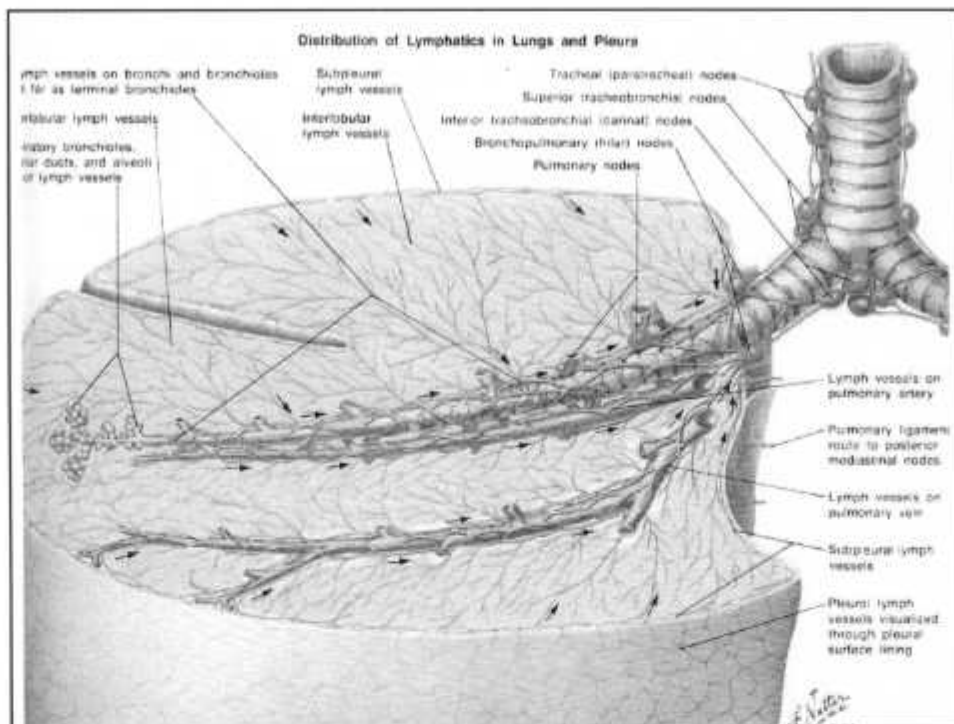
Paroi alvéolaire

<p>Revêtement alvéolaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumocyte I (PNI), • Pneumocyte II (PNII) • Macrophage alvéolaire (MA) • microvilli (mv) • Corps multilamellaire (cml) 	<p>Espace septal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capillaire pulmonaire (CAP) - Interstitium alvéolaire : <li style="padding-left: 20px;">a) fibre collagène (Coll) <li style="padding-left: 20px;">b) fibre élastique (FE) <li style="padding-left: 20px;">c) substance fondamentale (SF) <li style="padding-left: 20px;">d) cellule septale (C SEPT) <p>GR: globules rouges CE: cellule endothéliale</p>	<p>Barrière air-sang</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: film liquidien (surfactant) 2: voile cytoplasmique des pneumocytes I (jonctions serrées) 3: membrane basale sous-épithéliale 4: membrane basale capillaire 5: cytoplasme des cellules endothéliales (jonction lâche)
---	---	---

VAISSEAUX

- Vaisseaux lymphatiques
 - réseau lymphatique sous-pleural (sous la plèvre viscérale)
 - réseau lymphatique intra-parenchymateux
 - drainage vers le canal lymphatique D +++ et canal thoracique (pour le lobe supérieur G)
 - relais ganglionnaires
 - ganglions inter-trachéo-bronchiques
 - ganglions interbronchiques
 - ganglions latéro-trachéaux



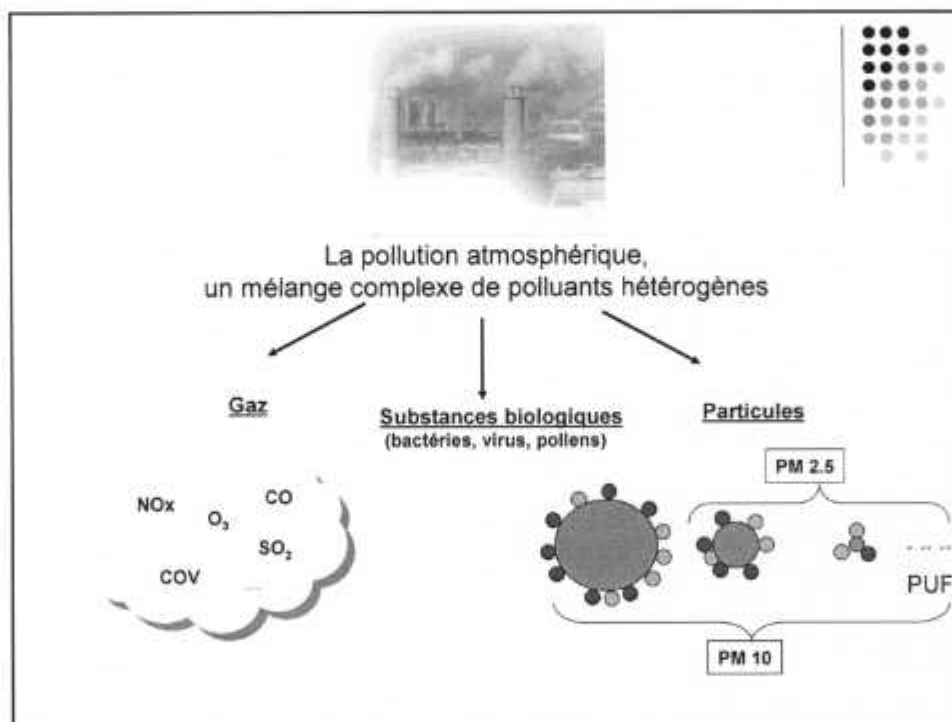


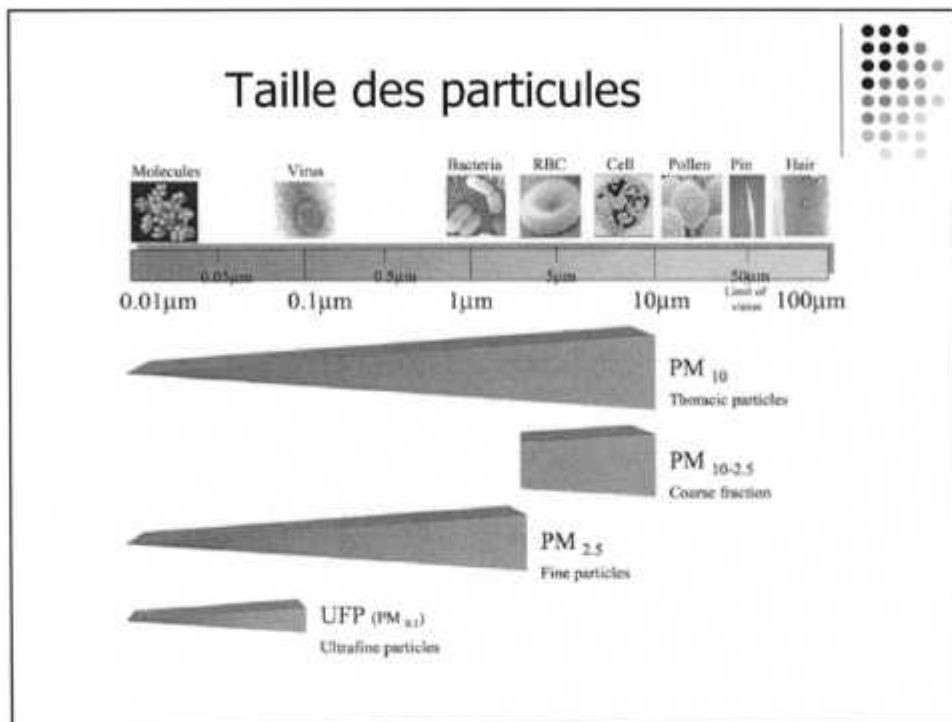
Voie respiratoire

- Principale voie d'entrée de nombreux toxiques industriels
 - gaz
 - fumées
 - vapeurs
 - Aérosols particuliers
- Action :
 - toxique directe locale
 - gaz irritants
 - poussières à l'origine de pneumoconioses (silice, amiante, fer, etc)
 - allergènes (farine, protéines de latex, etc)
 - etc
 - systémique

Définitions

- Aérosol = Suspension de particules solides ou liquides dans un gaz avec une vitesse de chute négligeable
- Gaz = Etat dans lequel des molécules se trouvent suffisamment éloignées les unes des autres pour que les forces d'attraction existant entre elles soient pratiquement négligeables
- Vapeur \neq Gaz . Contrairement au gaz, l'application d'une pression permet de le liquéfier à condition que la température soit inférieure à la température critique (un gaz peut être liquéfié en abaissant la température).
- Fumée = Dispersion de particules solides, très fines ($< 0,1 \mu\text{m}$), engendrées par des procédés thermiques.





- ## Voie respiratoire
- Pénétration du produit selon :
 - Concentration
 - Dose inhalée
 - Temps de contact
 - Ventilation
 - Type de substance inhalée
 - gaz et vapeurs
 - aérosols

Voie respiratoire



- Gaz et vapeurs

- solubilité du gaz (sang, tissus)
- débit sanguin (effort)
- gradient de pression partielle entre l'alvéole et le sang veineux
- ventilation pulmonaire

Si augmentation,

- différence de concentration entre air inspiré et air alvéolaire,
- absorption facilitée des gaz solubles dans le sang et les tissus.

Aucune influence pour des gaz insolubles dans ces milieux

Voie respiratoire



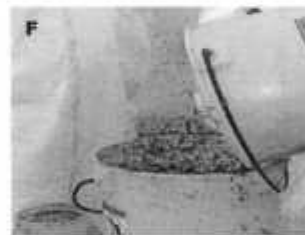
- Aérosol

- Caractéristiques physiques des particules en suspension
 - Diamètre
 - Forme

- Anatomie de l'arbre respiratoire
- Paramètres respiratoires
 - fréquence respiratoire
 - volume courant

- Mécanisme de clairance

- tapis muco-ciliaire
- système immunitaire (macrophages)
- pinocytose
- dissolution et diffusion au travers des membranes alvéolaires



Lam et al, 2006

Fibres-poussières : principaux paramètres des particules inhalées



- Effet particule (taille, forme)
 - Fibres/particules
 - micro ou nanométrique
- Effet chimie de surface
 - Silice cristalline
 - Particules diesel (carbone) et HAP adsorbés
- Effet chimie globale
 - Biopersistence
 - Toxicité systémique (métaux de transition...)

Influence de la ventilation pulmonaire

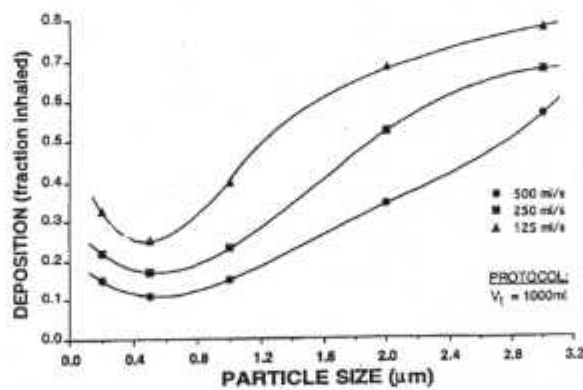
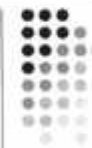


Fig. 14.4 Effect of time-dependent factors on deposition of respirable particles.

Activité	Mode de respiration	
	Nasal	Oral
Repos (assis)	1	0,7
Légère	1	0,4
Lourde	0,5	0,3

Tableau 3.II. Fraction du débit ventilatoire total passant par le nez pour les deux modes de respiration et en fonction de l'activité pour un adulte de référence d'après le modèle de la CIPR (1994).

Activité	Débit ventilatoire
Repos (assis)	9 l/min (0,54 m ³ /h)
Légère	25 l/min (1,50 m ³ /h)
Lourde	50 l/min (3,00 m ³ /h)

Tableau 3.III. Débit ventilatoire total en fonction de l'activité d'un adulte de référence d'après le modèle de la CIPR (1994).

D'après O. Witschger, 2007

Respiration nasale / buccale

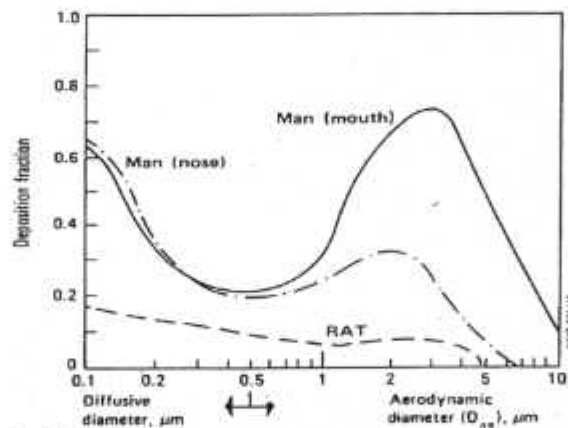


Fig. 5. Pulmonary deposition of inhaled monodisperse aerosols in man and rodent. From: US EPA (1990).

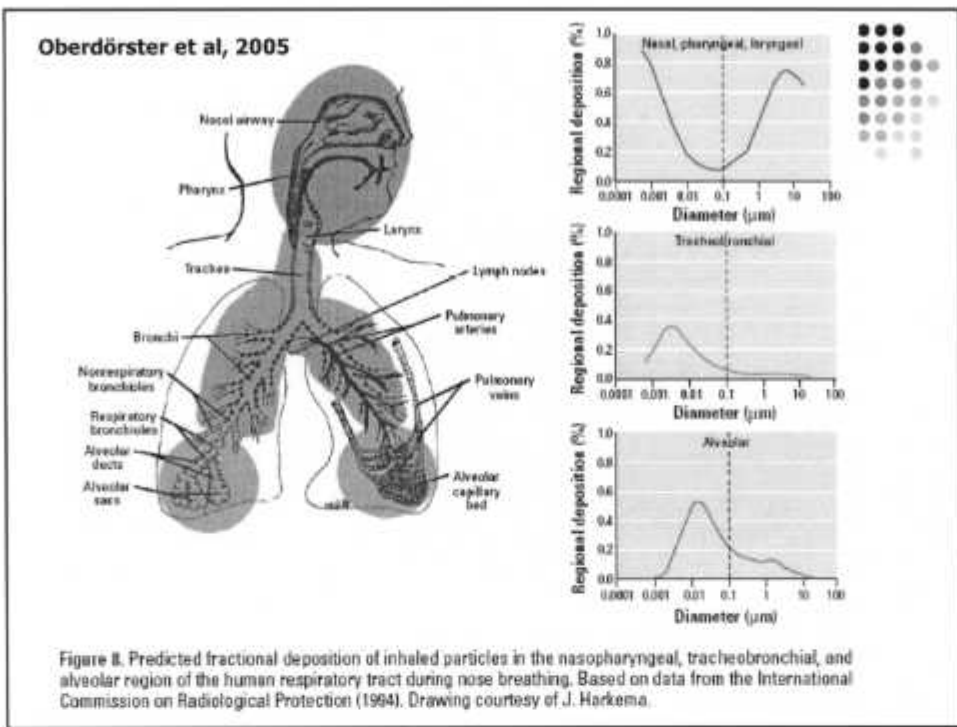


Table 1. Particle number and particle surface area for 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ airborne particles (5).

Particle diameter (μm)	Particles/ml of air	Particle surface area ($\mu\text{m}^2/\text{ml}$ of air)
2	2	30
0.5	153	120
0.02	2,390,000	3000

Nel , Science 2006

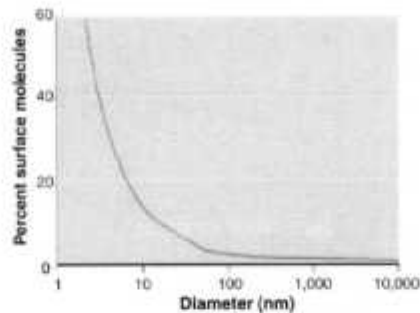
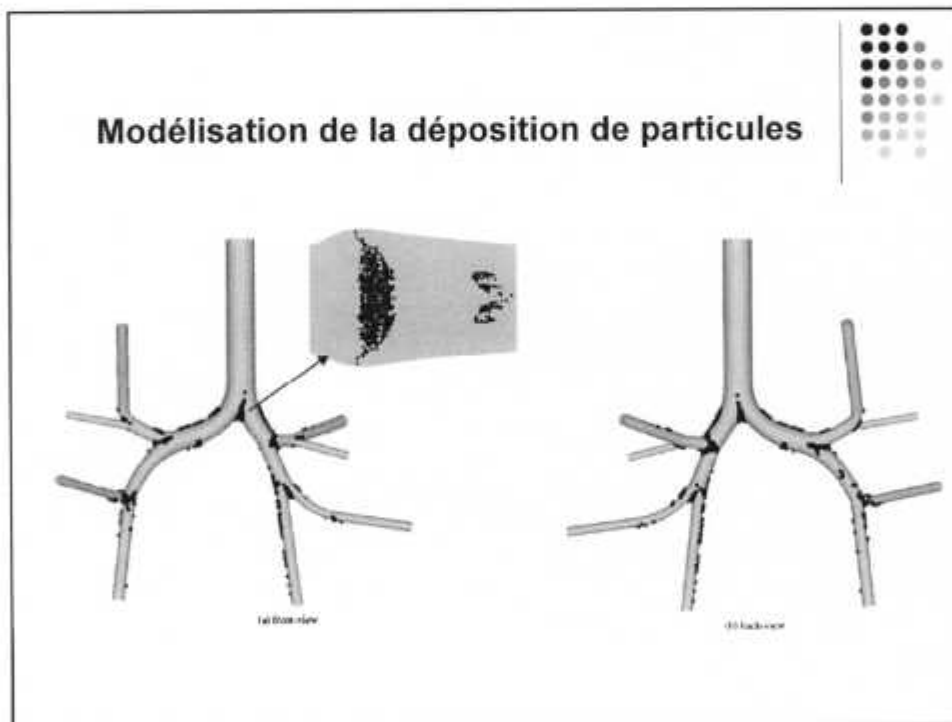
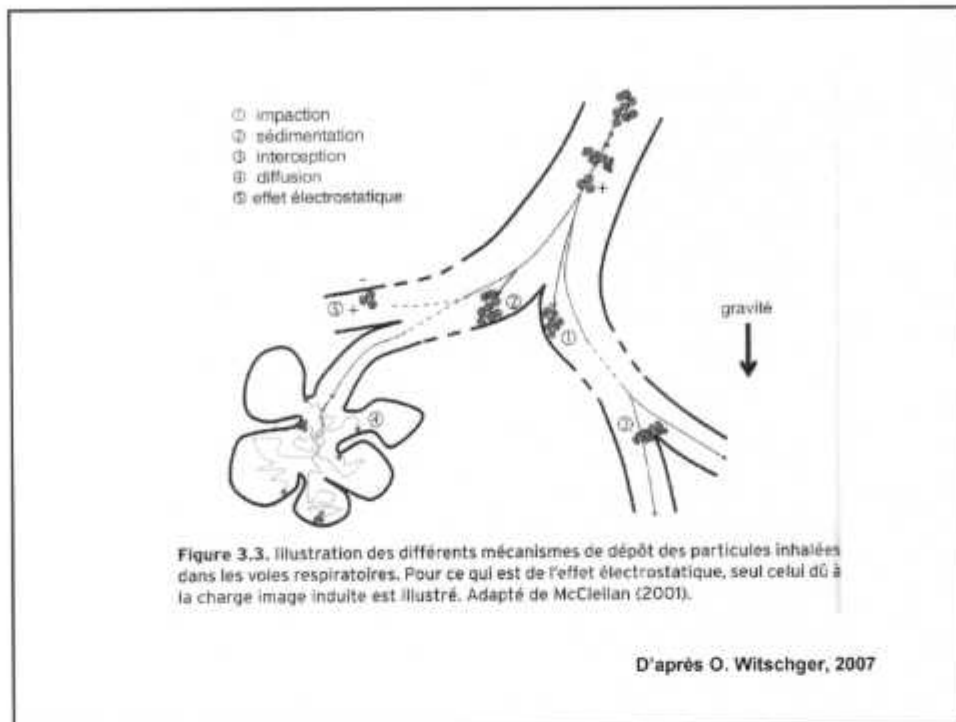


Fig. 1. Inverse relationship between particle size and number of surface expressed molecules, in the size range < 100 nm, the number of surface molecules (expressed as a % of the molecules in the particle) is inversely related to particle size. For instance, in a particle of 30 nm size, about 10% of its molecules are expressed on the surface, whereas at 10 and 3 nm size the ratios increase to 20% and 50%, respectively. Because the number of atoms or molecules on the surface of the particle may determine the material reactivity, this is key to defining the chemical and biological properties of nanoparticles. [Adapted from (4)]

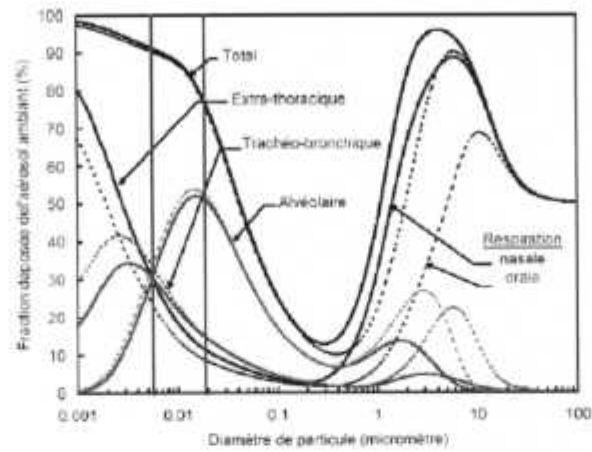
Nel , Science 2006

Déposition des particules dans l'appareil respiratoire

- **impaction**
 - là où il y a un changement de direction
 - là où la vitesse de l'air est rapide
 - quand les particules ont entre 5 et 30 μm de diamètre aérodynamique
 - nasopharynx, arbre trachéo-bronchique
- **interception**
 - bifurcations
- **sédimentation**
 - pas dans le nasopharynx (temps de résidence insuffisant)
 - mais dans l'arbre trachéo-bronchique
- **diffusion**
 - selon mouvement brownien
 - particules < 1 μm
 - dans les alvéoles essentiellement mais aussi au niveau des petites bronches
 - vitesse de l'air quasi nulle
- **forces électrostatiques**
 - selon charge de la particule



Courbes de prédiction de déposition chez l'homme



(O. Witschger, INRS)

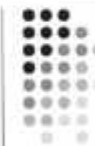
Voie digestive

Voie digestive



- Absorption
 - cavité buccale
 - Peu d'absorption
 - Faible temps de contact (sauf TNT ou nicotine...)
 - Estomac (pH = 1 à 3)
 - pas d'absorption des bases ou acides forts
 - Absorption acides organiques faibles et petites molécules hydrosolubles
 - grêle et colon
 - Surface d'échange +++ (environ 100 à 200 m²)
 - Temps de contact +++
 - Passage acides et bases faibles
 - Diffusion passive +++
 - Transports facilités et actifs (métaux, calcium...)
 - Métabolisme : Nitrates => nitrites et amines +NH₂ => nitrosamines

Voie digestive



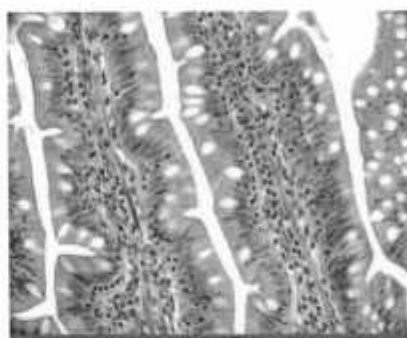
- Concernée également lors d'une exposition
 - respiratoire (tapis muco-ciliaire)
 - cutanée (onychophagie, tabagisme avec mains souillées, hygiène +++)

Voie digestive

- Capacité d'absorption intestinale du fait des villosités = très grande surface de contact
- Richesse en capillaires (villosités)



Vaisseaux sanguins et lymphatiques d'une villosité intestinale



Absorption par voie digestive

En règle générale:

voie majeure d'absorption des xénobiotiques

En milieu professionnel:

voie mineure d'absorption des xénobiotiques
(accident, non respect des règles d'hygiène...)

Paramètres influençant l'absorption par voie digestive

Propriétés physico-chimiques

du xénobiotique

structure
ionisation
Lipophilie/hydrophilie

Organisme

pH
Surface
Flux sanguin

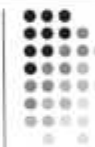
Grande importance du pH
qui varie tout au long du tractus gastro-intestinal

Voie digestive



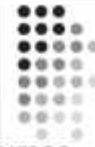
- Facteurs influençant l'absorption gastro-intestinale
 - constante de dissociation
 - liposolubilité,
 - solubilité et stabilité au pH du milieu
 - nature du vecteur
 - mobilité du tractus gastro-intestinal
 - débit sanguin dans l'aire splanchnique
 - action d'enzymes
 - formation de composés insolubles (chélation du calcium)
 - jeûne
 - exposition par voie respiratoire (tapis muco-ciliaire → déglutition)
 - hygiène (ex: manger ou fumer sur son lieu de travail)

Exemple: absorption digestive du plomb



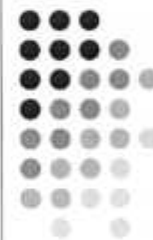
- Biodisponibilité : selon sa solubilité dans le tractus gastro-intestinal
- Doit être solubilisé pour être absorbé
 - pH 1.3 (estomac), solubilité du sulfure de Pb à 0.94%
 - pH 7.2 (duodénum), précipitation du Pb à 99.8% (→ élimination dans les fèces)
- 2 mécanismes de transport gastro-duodéal :
 - passif (solubilité dans les lipides, ionisation permettant la liaison à des macromolécules): < 20%
 - actif (+++), par les voies d'absorption du Ca, Mg, Fe

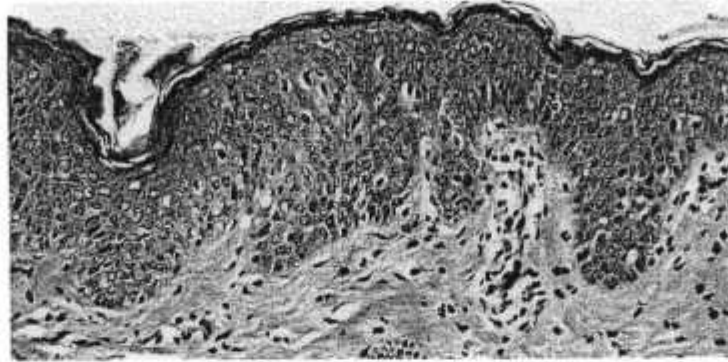
Exemple: absorption digestive du plomb



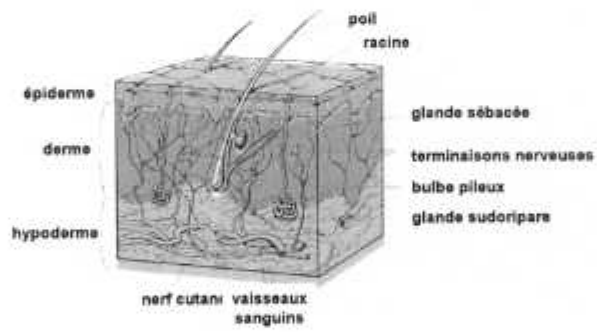
- Absorption favorisée par :
 - régime alimentaire : quantité d'acides organiques (agrumes, acide ascorbique, acides aminés et protéines, graisses, lactose)
 - carence en fer⁺⁺ calcium, magnésium (diminution de la compétition vis-à-vis des récepteurs du Ca)
 - vitamine B1 et fibres végétales
 - grossesse et lactation (besoins en Ca accrus): absorption digestive et résorption osseuse favorisées
 - jeûne (augmentation du taux d'absorption digestive)
 - fonction chlorhydrique gastrique du sujet
 - taille des particules ingérées
 - spéciation du plomb (biodisponibilité)
 - différence entre adulte (+) et enfant (+++)
- Mécanisme le plus important: compétition avec le calcium

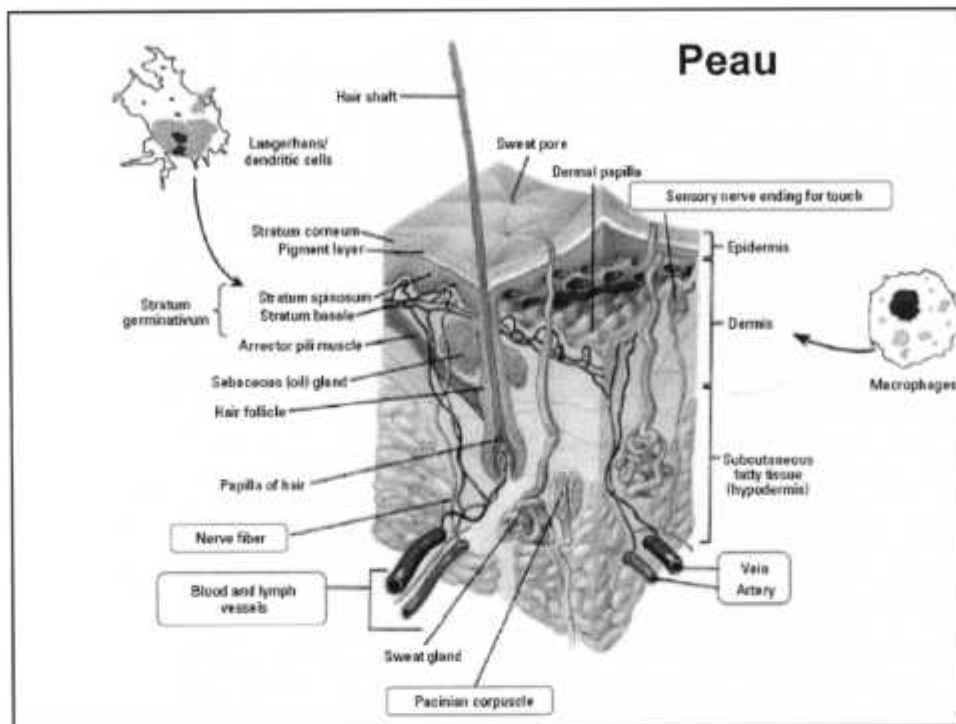
Voie cutanée





Couche cornée normale (Wheater et al)





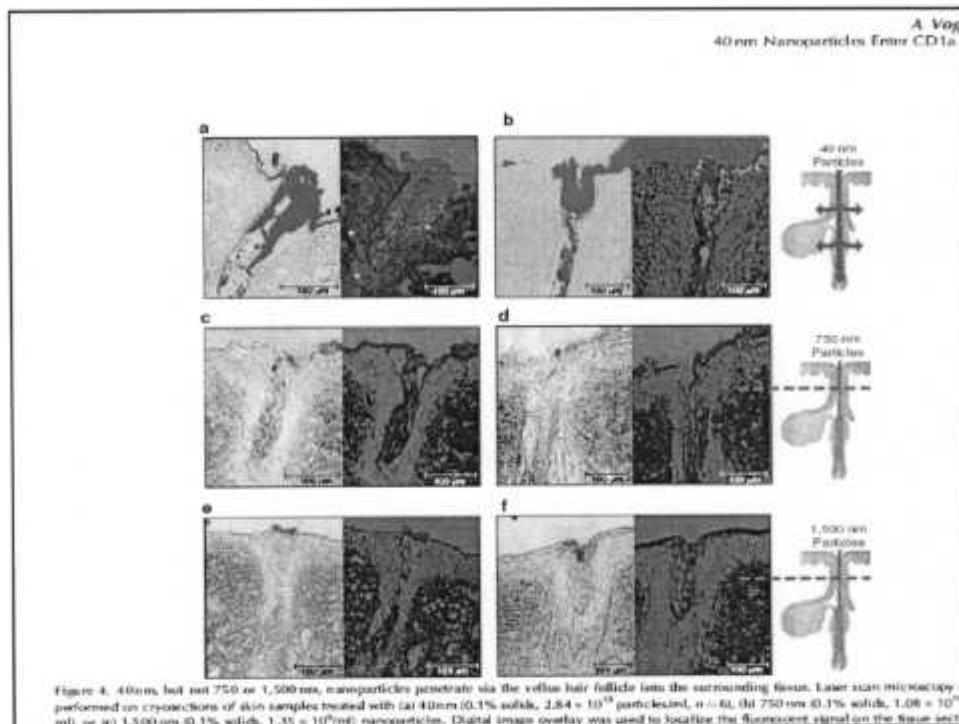
Pénétration de la barrière cutanée

- Voie transépidermique

- Barrière = stratum corneum (kératinisé), plusieurs couches, épaisseur variable
 - paume: 400 à 600 μm
 - abdomen, bras et dos: 8 à 15 μm
- Grande surface
- Diffusion passive
- Pénétration lente
- Franchissement => derme et circulation systémique

- Voie pilo-sébacée

- plus rapide
- petite surface



Facteurs influençant l'absorption cutanée

- Propriétés physico-chimiques de la substance
 - solubilité (liposolubilité +++), poids moléculaire, degré d'ionisation...
- Solvant utilisé
- Concentration
- Durée du contact
- Surface et épaisseur cutanée
- Port de gants adaptés
- Intégrité des téguments (stratum corneum)
- Température (augmentée)
- Degré d'hydratation de la peau et pH
 - occlusion (température, hydratation)
- Abondance des follicules pileux
- Circulation périphérique
- Fixation aux protéines du tissu cutané et métabolisme intra-cutané



