

MODULE : Relation structure/Activités des Xénobiotiques

Le devenir des xénobiotiques (Métabolisation)

- Interactions toxicologiques

Facteurs influençant la réponse des organismes à l'intoxication

La pénétration d'un toxique depuis l'environnement jusqu'aux sites où il va exercer son effet toxique dans l'organisme peut être divisé en trois phases:

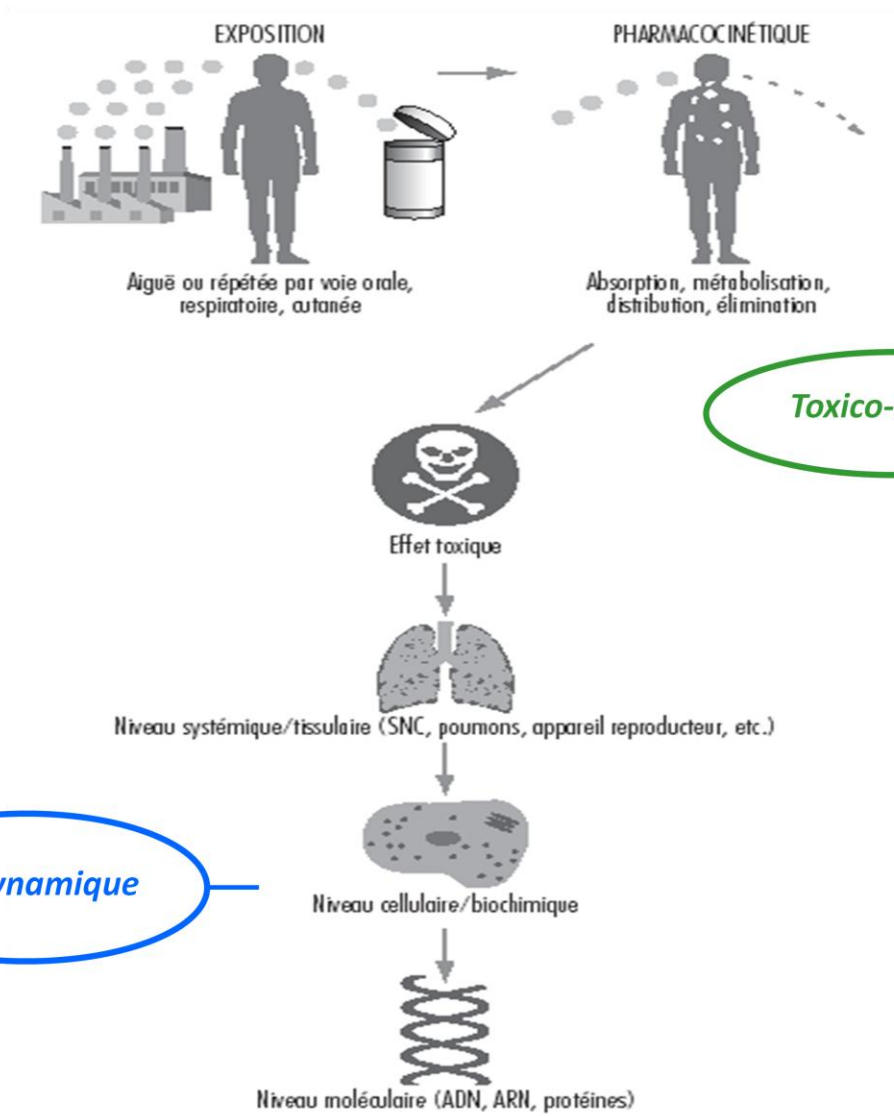
- **Phase d'exposition** : mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption (Disparition).
- **Phase toxico cinétique** : commence après la résorption et aboutit à la présence du toxique dans le milieu intérieur.
- La nature et l'intensité des effets d'un xénobiotique sur un organisme sont en relation avec la concentration du produit actif au niveau des organes cibles. Celle-ci dépend de la dose introduite et de facteurs tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME).

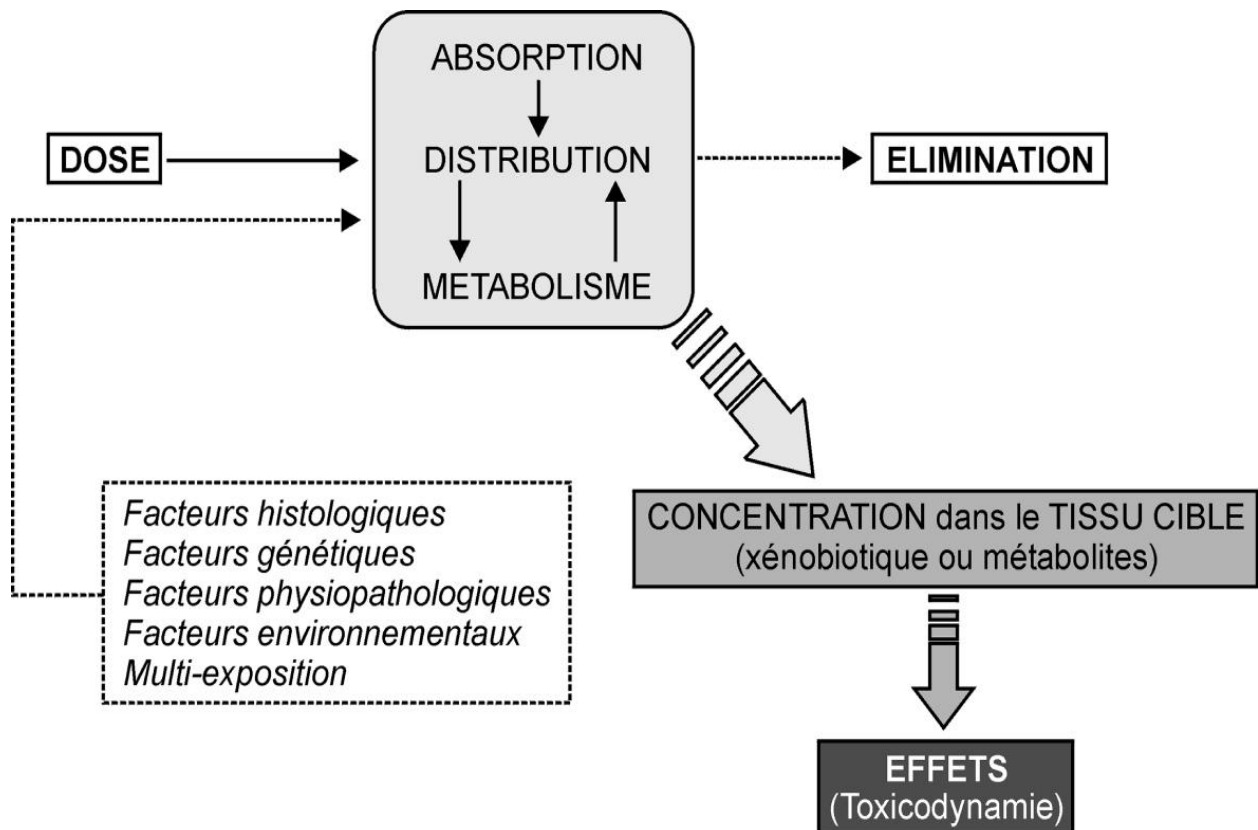
La fraction de substance qui passe de la phase d'exposition à la phase toxico cinétique détermine sa disponibilité chimique.

- La phase toxico dynamique (interaction avec le tissu cible)

La fraction de substance qui passe de la phase toxico cinétique à la phase toxico dynamique détermine la disponibilité biologique.

C'est à l'issue de la phase toxico dynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.





- Phase toxico cinétique (A.D.M.E)

- **Absorption** : différentes voies de pénétration sont possibles.

- Voie cutanée

La première barrière rencontrée par le toxique est l'épiderme. L'absorption cutanée est en fonction des propriétés physico-chimiques des produits, de petites quantités de substances polaires peuvent la traverser; les substances non polaires y diffusent grâce à leur liposolubilité.

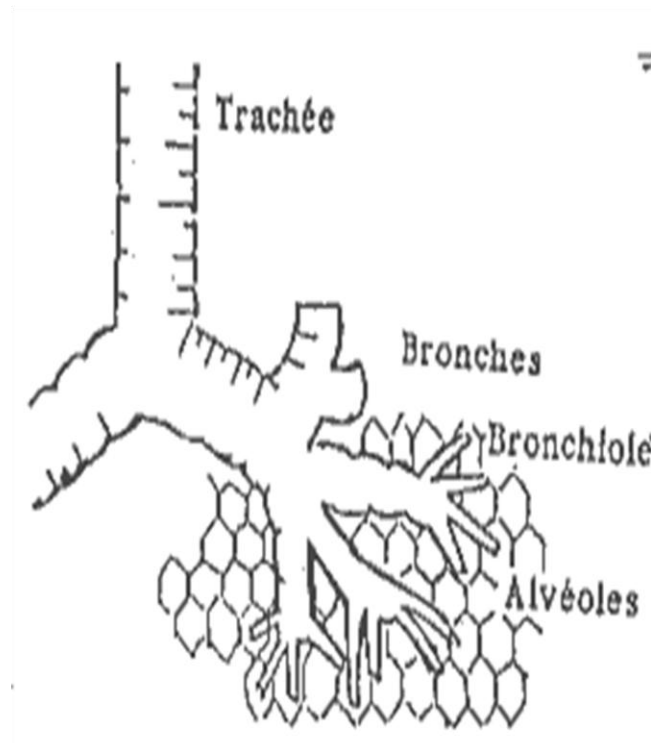
- Voie oculaire

Elle concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif dû à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire.

-Voie pulmonaire : La voie pulmonaire par inhalation de substances gazeuses ou de particules volatiles.

Les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils sont dotés d'un débit sanguin élevée et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses. Cette voie est impliquée pour l'entrée des toxiques .

L'absorption des particules dépend de leur taille. Les plus grosses déposent sur la muqueuse nasale, elles sont éliminées avec les sécrétions nasales ou absorbées au niveau du tractus gastro intestinal. Les particules de taille moyenne peuvent se déposer dans la trachée, les bronches ou les bronchioles, puis éliminées par la toux ou reingérées. Les petites particules peuvent diffuser à travers l'épithélium pulmonaire et passer dans le sang, d'autant plus facilement qu'elles sont hydrosolubles.



Voie pulmonaire

-Voie digestive

Les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau et les aliments.

Le toxique passe par le foie qui est alors le principal organe d'inactivation et de transformation mais aussi le principal organe cible.

Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, la substance toxique rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs. C'est le métabolisme de premier passage (First past metabolism).

- **Transport et distribution (ou la 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. 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.

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.

- **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 appelée **biotransformation**,

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, qui contient une multitude d'enzymes (substance protéique qui catalyse une réaction chimique dans l'organisme).

D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

Le foie est le principal site de la biotransformation.

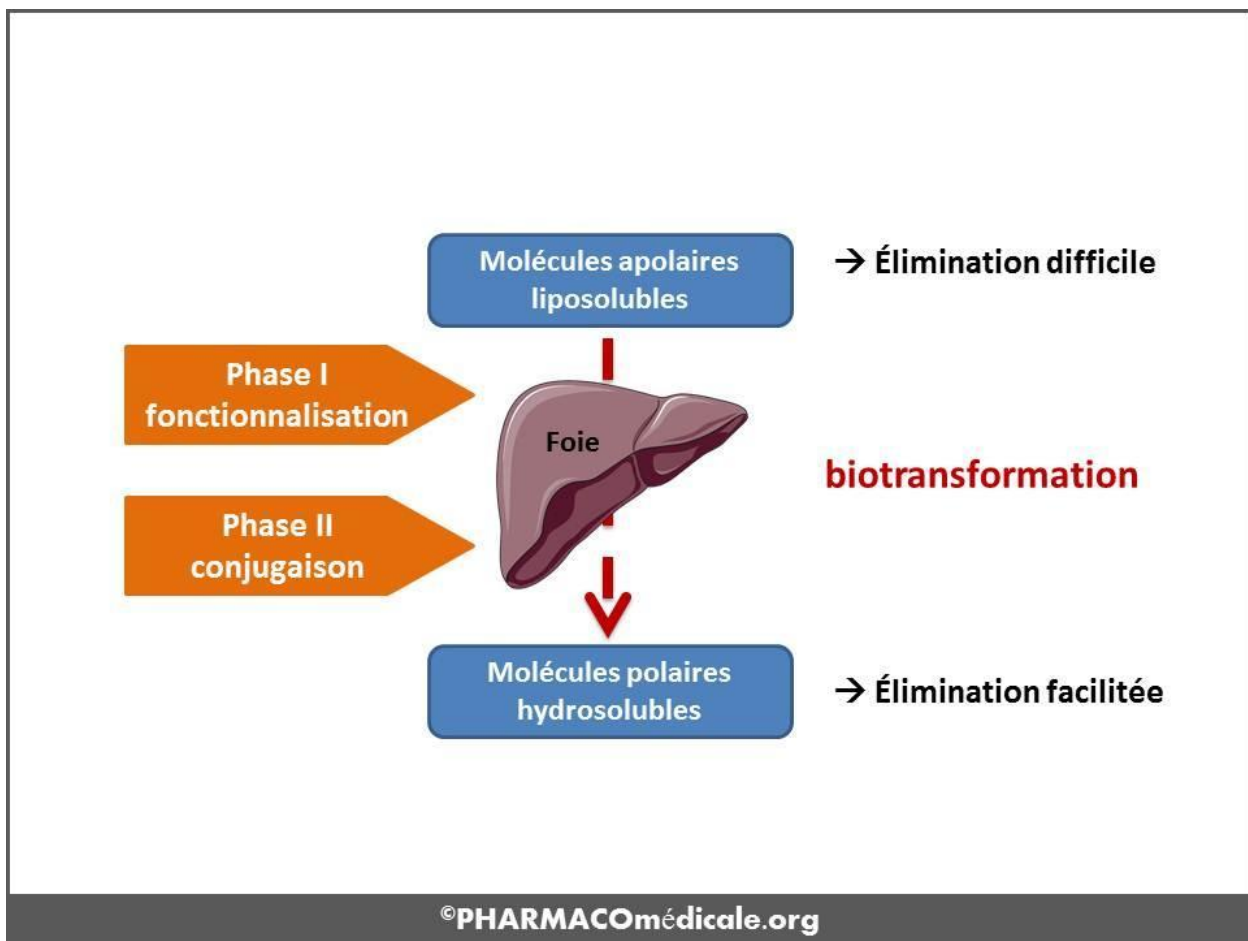
Si une substance étrangère est absorbée en petites quantités, elle peut être complètement métabolisée par le foie avant d'atteindre la circulation générale et les autres organes (effet de premier passage).

La principale fonction des biotransformations est de rendre hydrosolubles des molécules lipophiles afin d'en favoriser l'élimination de l'organisme : en effet, les molécules lipophiles passent les membranes pendant les phases d'absorption et de distribution, mais à l'inverse leur liposolubilité ne permet pas leur élimination par voie rénale sous forme inchangée. Elles seront alors soit excrétées directement par voie biliaire, soit biotransformées avant excrétion rénale ou

biliaire. Certains médicaments ne subissent pas de biotransformations : on dit qu'ils sont éliminés de l'organisme sous forme inchangée.

D'une manière générale, les biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que la molécule parente. Néanmoins, les métabolites peuvent aussi être plus actifs ou plus toxiques que le médicament administré.

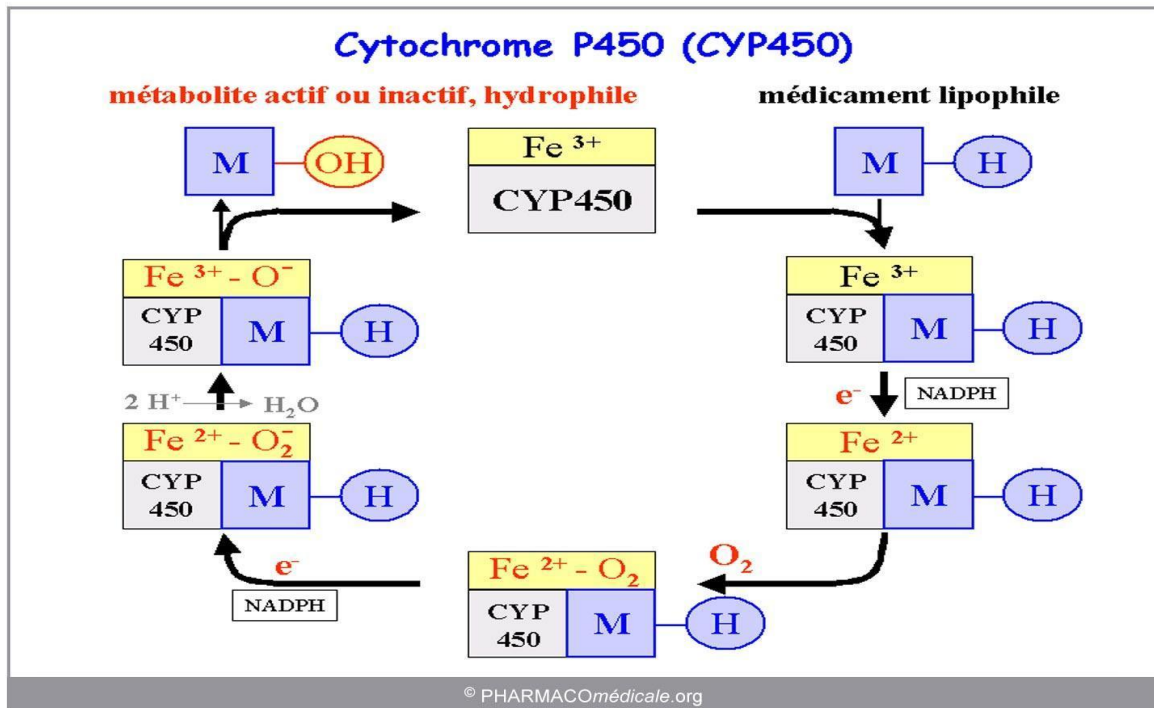
Les biotransformations des médicaments sont essentiellement hépatiques et intestinales même s'il existe aussi un métabolisme pulmonaire, rénal ou plasmatique. On distingue deux types de biotransformations, classées en Phase I et Phase II (figure).



- Métabolisme de phase I : réactions de fonctionnalisation

Le métabolisme hépatique par réaction de phase I est dû à des réactions de fonctionnalisation, consistant à modifier ou adjoindre des groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Une réaction de fonctionnalisation est illustrée sur la **figure 6**,

permettant de transformer un médicament lipophile en un métabolite hydrophile, via le cytochrome P450.



- Réactions de fonctionnalisation et cytochromes P450

Les réactions d'oxydation sont principalement dues aux enzymes microsomiales. Ces enzymes sont présentes dans de nombreux tissus mais sont majoritairement localisées au niveau hépatique et intestinal.

Un très grand nombre de réactions d'oxydation sont catalysées par les cytochromes P450 (plus de 90%).

- Métabolisme de phase II : réactions de conjugaison

Les biotransformations par réaction de conjugaison permettent d'obtenir des métabolites hydrosolubles, donc éliminables par voie rénale.

Les réactions de conjugaison sont principalement dues à des enzymes cytosoliques, exprimées majoritairement dans le foie, mais aussi dans les poumons et le rein.

Les réactions de conjugaison résultent en un transfert de groupements polaires sur la molécule par l'acide glucuronique (glucuroconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyl...). La glucuroconjugaison constitue le mécanisme principal : elle est catalysée par des UDP-glucuronyl-transférases (UGT) qui

favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule.

D'une manière générale, la conjugaison conduit à des métabolites moins actifs que le médicament.

- **Inhibition de la biotransformation**

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. l'inhibition peut donc faire augmenter la toxicité ou la faire diminuer

- **Variabilité génétique entre les individus**

Elle 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.

- Excrétion
- Xénobiotiques excrétés
- Sous leur forme initiale
- Sous la forme de métabolites
- Sous formes de dérivés conjugués

- **Voies d'excrétion**

- Urine
- Selles
- Bile
- Air expiré
- Cheveux, ongles
- Sueur
- Lait maternel

- **Conclusion**

- Expositions aux xénobiotiques inévitable.

- Métabolisme et transport sont important dans l' efficacité et la toxicité des xénobiotiques.
- Métabolisme est variable (physiopath, génétique, environnement...).
- Connaissance métabolisme et transport permet comprendre, prédire, prévenir toxicité (efficacité).