



## Pharmacologie et toxicologie

---

Elisabete Gomes, pharmacienne  
APHAL Mars 2020

---

---

---

---

---

---

---

---

## Plan

---

- o **Définitions**
- o ADME
- o Notions de variabilité
- o Courbe dose-réponse, notion de seuil
- o Toxiques lésionnels, toxiques fonctionnels
- o Grands principes thérapeutiques

---

---

---

---

---

---

---

---

## Définitions : toxicologie médicale

---

- o Etude des effets **défavorables** des xénobiotiques sur l'être humain
- o Appréciation d'une variation clinique ou paraclinique :
  - o Mort,
  - o Maladie,
  - o Majoration de fréquence de maladies reconnues,
  - o Risque
    - o d'apparition de maladies reconnues
    - o d'augmentation de fréquence de maladie reconnue

---

---

---

---

---

---

---

---

### Définitions : intoxication

$$\text{Intoxication} = \int \text{individu} \times \int \text{exposition}$$

Symptomatologie  
Thérapeutique  
Complications  
Evolution

Terrain  
Traitement en cours  
Circonstances

Xénobiotique  
Dose (interne)  
Voie  
Durée  
Délai

---

---

---

---

---

---

---

---

### Définitions : types d'intoxications

- **Aiguë :**
  - Conséquence de l'action immédiate d'un xénobiotique ou/et de ses métabolites
  - Durée d'exposition jusqu'à 3 jours
- **Sub-aiguë :**
  - Conséquence de l'action immédiate d'un xénobiotique ou/et de ses métabolites administrés de façon itérative
  - Durée d'exposition : jusqu'à 21 jours
- **Chronique**
  - Exposition longue, voire vie entière : doses journalières, répétées...
  - Action possible vers :
    - Le système immunitaire
    - Les processus de reproduction
    - Le maintien du génome
    - La déviation dégénérative (Ex : neurologique...)

5

---

---

---

---

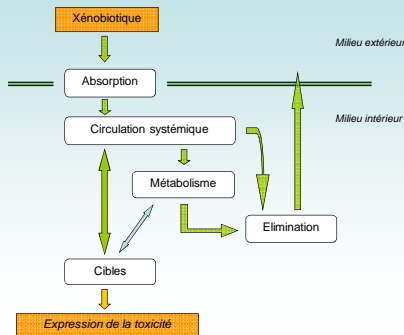
---

---

---

---

### Devenir du xénobiotique dans l'organisme




---

---

---

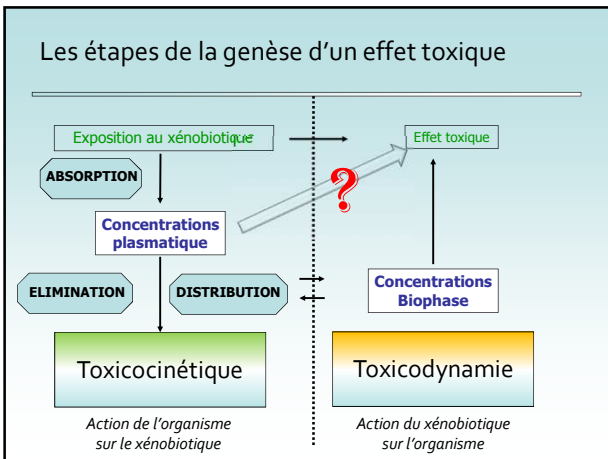
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Définitions

- **Toxicocinétique** : couvre les phénomènes d'absorption, de distribution tissulaire, de métabolisme et d'excrétion, c'est-à-dire qu'elle a pour principal objectif de déterminer la quantité de substance toxique susceptible d'atteindre sa cible et de préciser sous quelle forme (composé initial ou métabolites) elle y parvient
- **Toxicodynamique** : se préoccupe de l'interaction du xénobiotique avec sa cible et de l'effet toxique que cela produit

Les interactions entre ces deux domaines déterminent la toxicité d'une substance

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Plan

- Définitions
- **ADME**
- Notions de variabilité
- Courbe dose-réponse, notion de seuil
- Toxiques lésionnels, toxiques fonctionnels
- Grands principes thérapeutiques

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

ADME

- Pénétration du xénobiotique dans l'organisme
- Action de l'organisme sur le xénobiotique
- Quatre ou cinq phases :

<b>Absorption</b>	Le xénobiotique pénètre dans l'organisme...
<b>Distribution</b>	Le xénobiotique diffuse dans les tissus à partir de la porte d'entrée...
<b>Métabolisme</b>	Le xénobiotique est transformé (biotransformations)...
<b>(Stockage, séquestration)</b>	Le xénobiotique est stocké dans les tissus...
<b>Élimination</b>	Le xénobiotique quitte l'organisme...

---

---

---

---

---

---

---

---

ADME

<b>Absorption</b>	Depuis la porte d'entrée vers la circulation sanguine Quelle(s) voie(s)? Propriétés physico-chimiques du xénobiotique ? Concentration ? Passif ? Filtration ? Diffusion ? Endocytose ?
<b>Distribution</b>	Dans les tissus... Libre, lié, complexé ? Sites spécifiques ? Selon quels déterminants d'organe, de système ? Redistribution secondaire ? Intérêt pratique du VD ? Variation du VD en fonction de la biodisponibilité ?
<b>Métabolisme</b>	Ubiquitaire ou organes spécialisés ? Lesquels ? Détoxification ou bioactivation ? Facteurs de variation ? Intérêt clinique ? Thérapeutique ?
<b>(Stockage, séquestration)</b>	Quels toxiques ? Quels tissus ? Quelle forme ? Quels déterminants ?
<b>Élimination</b>	Autres voies que rénale, digestive et respiratoire ? Toxiques privés de sortie ? Rôle du pH urinaire sur la réabsorption ? Intérêt thérapeutique ? Conséquences d'un cycle entéto-hépatique ?

---

---

---

---

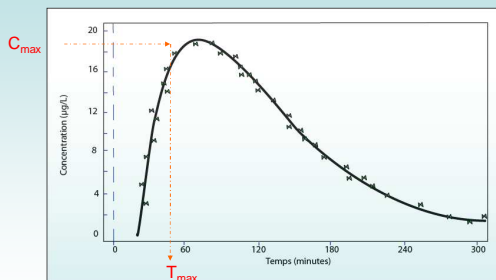
---

---

---

---

Questions de toxicocinétique : pic plasmatique



Toxique fonctionnel : l'intensité des symptômes varie comme la concentration plasmatique  
**Importance du pic plasmatique et de la demi-vie d'élimination**

---

---

---

---

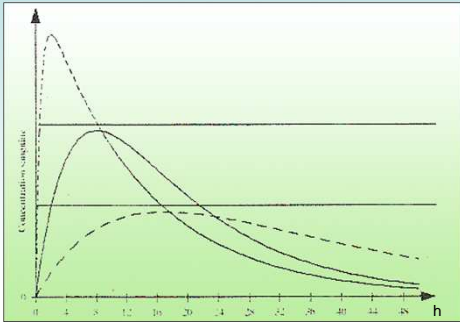
---

---

---

---

Influence de la vitesse d'absorption d'une même dose



13

---

---

---

---

---

---

---

---

Plan

- Définitions
- ADME
- **Notions de variabilité**
- Courbe dose-réponse, notion de seuil
- Toxiques lésionnels, toxiques fonctionnels
- Grands principes thérapeutiques

---

---

---

---

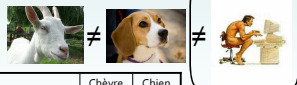
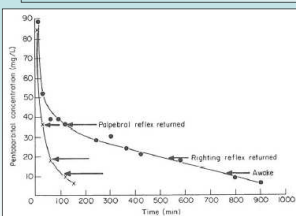
---

---

---

---

Variabilité inter-espèce : exemple 1



Pentobarbital, 25 mg/kg, IV		Chèvre	Chien
Réflexe palpébral	Temps (min)	50	120
	Concentration (mg/L)	35	35
Réveil	Temps (min)	110	750
	Concentration (mg/L)	10	10

---

---

---

---

---

---

---

---

Exemple 2 : Variabilité inter-individuelle

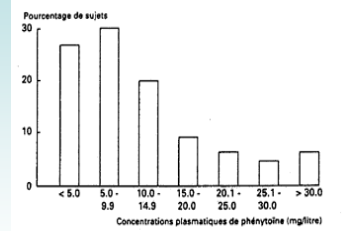


Fig. 1 - Répartition des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez 100 sujets ambulatoires, traités de façon chronique avec 300 mg de phénytoïne par jour, illustrant les facteurs de variations d'ordre pharmacocinétique (d'après Koch-Wesser, 1975).



Concentrations plasmatiques moyennes en phénytoïne après une dose identique de 300 mg chez l'Homme

---

---

---

---

---

---

---

---

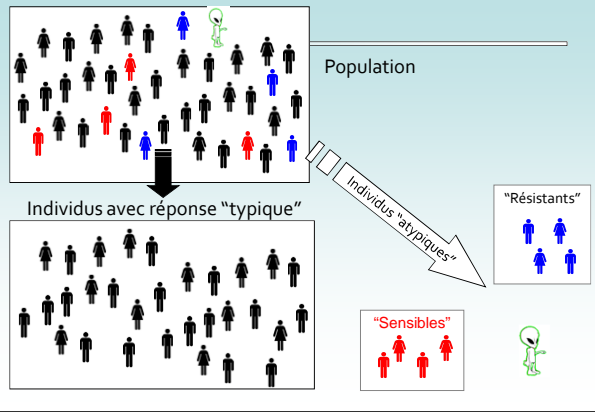
---

---

---

---

Notion de variabilité : variabilité inter-individuelle




---

---

---

---

---

---

---

---

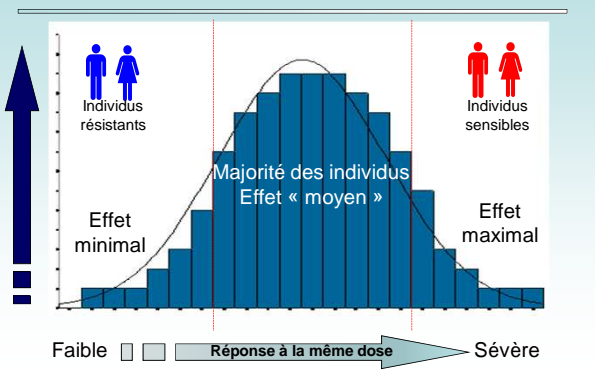
---

---

---

---

Réponse en population pour une même dose




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Plan

- Définitions
- ADME
- Notions de variabilité
- **Courbe dose-réponse, notion de seuil**
- Toxiques lésionnels, toxiques fonctionnels
- Grands principes thérapeutiques

---

---

---

---

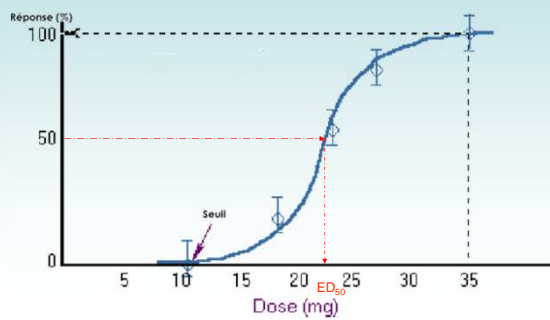
---

---

---

---

## Réponse en fonction de la dose...




---

---

---

---

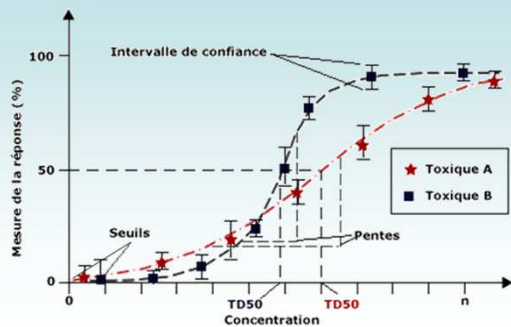
---

---

---

---

## Réponse en fonction de la dose...




---

---

---

---

---

---

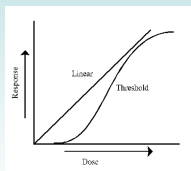
---

---

## Notion de seuil

### Effets sans seuil :

- Certains effets peuvent théoriquement résulter de l'atteinte s'une seule cellule
  - Effet génotoxique,
  - Effet cancérogène



### Effets avec seuil :

- Il existe un seuil en deçà duquel ils ne sont plus observés

---

---

---

---

---

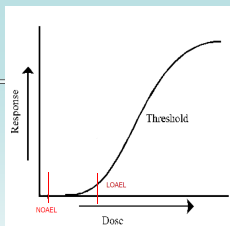
---

---

---

## Seuils de toxicité

- **DL<sub>50</sub>** : Dose létale minimale
- **NOEL (NOEL)**
  - No (adverse) Effect Level
  - Dose maximale sans effet (indésirable)
- **LOEL (LOEL)**
  - Dose minimale produisant un effet (indésirable)
- « Dose toxique » ☹
- **VME** (Valeur moyenne d'exposition)
- **VLE** (Valeur limite d'exposition)




---

---

---

---

---

---

---

---

## Valeur toxicologique de référence (VTR)

➤ **VTR = NOAL (ou LOAL) / (F<sub>global</sub>)**

$F_{global} = F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_i \times \dots \times F_n$

*Indice de référence. On en déduit les valeurs limites applicables (après avoir établi des scénario d'exposition utiles)*

- Variabilité inter-espèces : en général « 10 » (4 pour la cinétique, 2,5 pour la dynamique)
- Variabilité inter-individuelle : en général « 10 » (3,2 cinétique, 3,2 pour dynamique)
- Incertitude liée à l'extrapolation car étude à moyen terme : « 3 à 10 »
- Incertitude car petit nombre d'étude ou études de mauvaise qualité : « 3 à 10 »
- Incertitude car utilisation d'un LOAL au lieu d'un NOAL : « 3 »
- Facteur de sécurité pour extrapoler les données obtenues à un autre effet (pour lequel on ne dispose pas d'information sur les relations à la dose : « 1 à 10 »)
- (...)

---

---

---

---

---

---

---

---



CLASSES DE TOXICITÉ... (DL<sub>50</sub> RONGEUR)

Xénobiotique	DL <sub>50</sub> (mg.kg <sup>-1</sup> ) rat, oral
Ethanol (CAS 64-17-5)	10 000
NaCl (CAS 7647-14-5)	4000
Morphine (CAS 57-27-2)	900
Caféine (CAS 58-08-2)	355
Strychnine (CAS 57-24-9)	2
Nicotine (CAS 54-11-5)	1
Toxine botulinique (CAS 93384-43-1)	0,00001

Hazardous Substance DataBank : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

CLASSES DE TOXICITÉ... (DL<sub>50</sub> RONGEUR)

6	Super toxique	< 5 mg/kg
5	Extrêmement toxique	< 50 mg/kg
4	Très toxique	50 - 500 mg/kg
3	Modérément toxique	0.5 – 5 g/kg
2	Faiblement toxique	5 – 15 g/kg
1	Pratiquement non toxique	> 15 g/kg

26

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Plan

- Définitions
- ADME
- Notions de variabilité
- Courbe dose-réponse, notion de seuil
- **Toxiques lésionnels, toxiques fonctionnels**
- Grands principes thérapeutiques

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Types de toxiques

### Toxique fonctionnel

- Modifie la fonction d'un ou plusieurs appareils ou système
- Toxicité : directement dépendante de la concentration du toxique à la cible
- Effets : dès que la concentration plasmatique dépasse un seuil
- Intensité : augmente avec la concentration
- Durée : fonction de la diminution de la concentration à la cible ( $T_{1/2}$ )
- Ex : barbituriques, BZD, solvants, digitale...
- Exemple d'effet : altération de la vigilance, perte de poids...

### Toxique lésionnel

- Lésion cellulaires, tissulaires : par contact ou mécanisme endocellulaire
- Intensité : dose interne (et / ou concentration sur les cibles)
- Effets volontiers persistants, fixés, séquelles
- Ex : paraquat, colchicine, paracétamol, amanitine, CO...
- Exemple d'effet : cytolysse hépatique, atteinte tubulaire ou glomérulaire, perforation digestive...

---

---

---

---

---

---

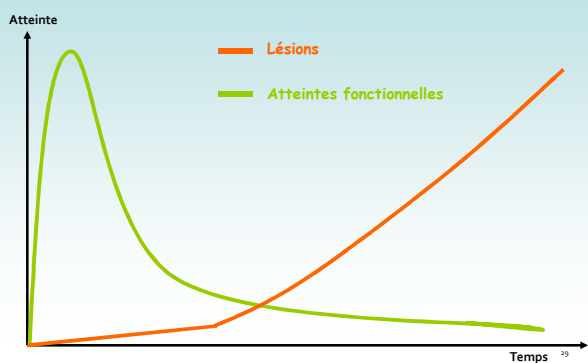
---

---

---

---

## Cinétique des impacts sur l'organisme




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Plan

- Définitions
- ADME
- Notions de variabilité
- Courbe dose-réponse, notion de seuil
- Toxiques lésionnels, toxiques fonctionnels
- **Grands principes thérapeutiques**

---

---

---

---

---

---

---

---

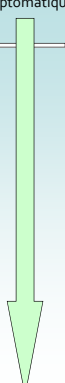
---

---

### Thérapeutiques toxicologiques

[en complément de la prise en charge symptomatique]

Traitement Symptomatique



- **Traitement évacuateur : limiter l'exposition**
  - Lavage : cutané, oculaire, gastrique
  - Charbon activé :
    - Mécanisme : adsorption, élution
    - Efficacité : critères chimiques, délai ingestion-administration
- **Traitement antidote (ou à effet antidotique) : contrer l'action**
  - Former un complexe stable :
    - Chélateurs
    - Antidotes immunologiques
  - Analogues structuraux – Compétition sur récepteur spécifique
  - Modification du métabolisme – blocage métabolique
- **Traitement épurateur : favoriser l'élimination**
  - Diurèse osmotique alcaline (acides faibles)
  - Epuration extra-rénale (critères)

---

---

---

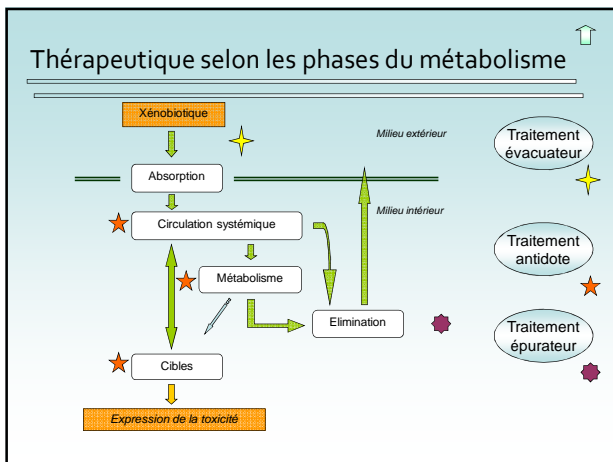
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Évolution de l'intoxication...

- Expositions aiguës
  - **Toxiques fonctionnels**
    - Insuffisance fonctionnelle (accessible au traitement symptomatique)
    - Guérison sans séquelle possible... (Hypoxie ?)
  - **Toxiques lésionnels**
    - Altérations cellulaires (mécanismes de réparation cellulaire, nécrose, apoptose)
    - Réparation insuffisante ou inadéquate → mutagénèse, cancérogénèse
    - Sensibilisation allergique
    - Atteintes cellulaires organiques
    - ⇒ Séquelles...
- Expositions chroniques
  - **Situation lésionnelle systématique**

---

---

---

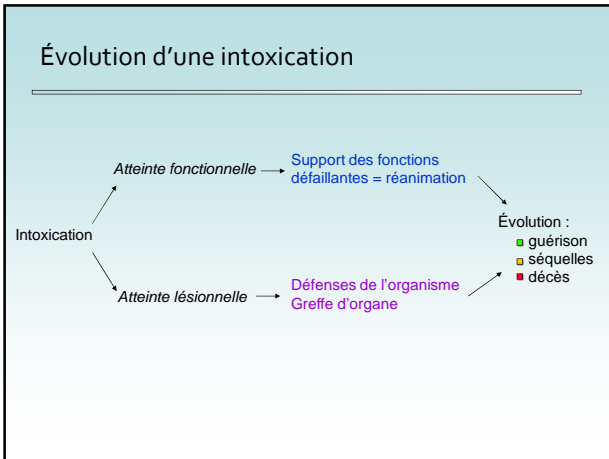
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---