



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

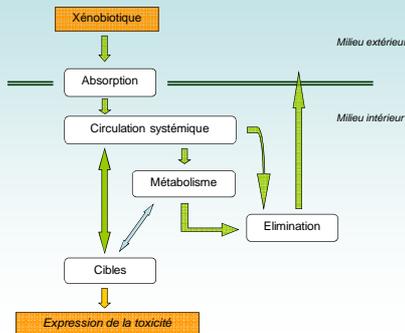
Xénobiotique
Dose (interne)
Voie
Durée
Délai

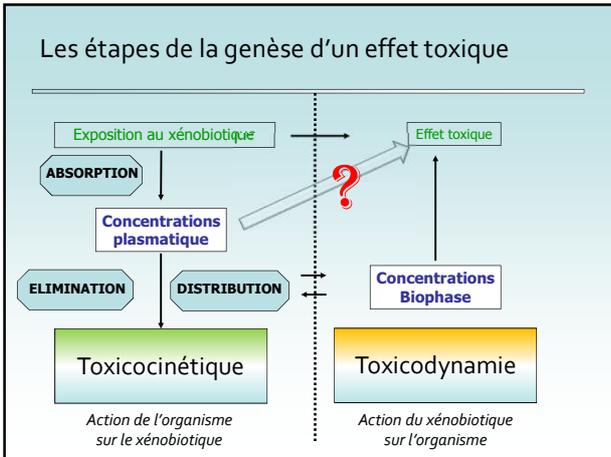
Définitions : types d'intoxications

- **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

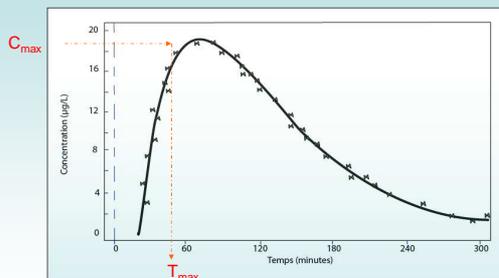
- Pénétration du xénobiotique dans l'organisme
- Action de l'organisme sur le xénobiotique
- Quatre ou cinq phases :

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

ADME

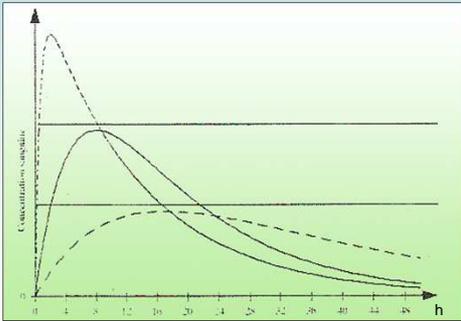
Absorption	Depuis la porte d'entrée vers la circulation sanguine Quelle(s) voie(s)? Propriétés physico-chimiques du xénobiotique ? Concentration ? Passif ? Filtration ? Diffusion ? Endocytose ?
Distribution	Dans les tissus... Libre, lié, complexé ? Sites spécifiques ? Selon quels déterminants d'organe, de système ? Redistribution secondaire ? Intérêt pratique du VD ? Variation du VD en fonction de la biodisponibilité ?
Métabolisme	Ubiquitaire ou organes spécialisés ? Lesquels ? Détoxification ou bioactivation ? Facteurs de variation ? Intérêt clinique ? Thérapeutique ?
(Stockage, séquestration)	Quels toxiques ? Quels tissus ? Quelle forme ? Quels déterminants ?
Élimination	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

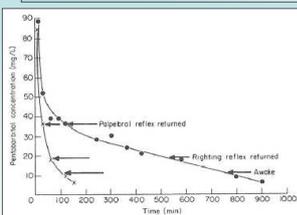


13

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

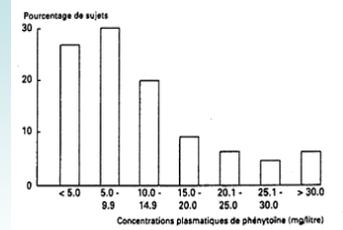
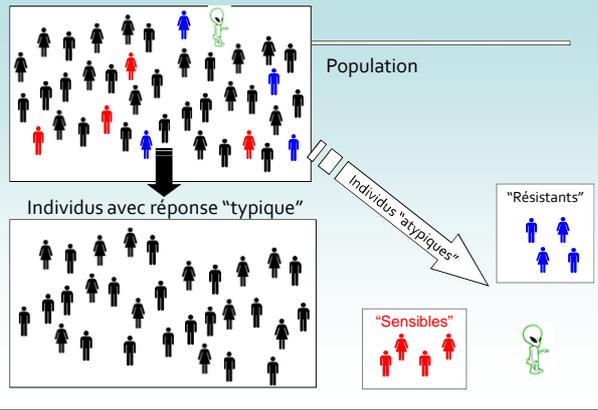


Fig. 1 - Répartition des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez 100 sujets ambulatoires, traités de façon chronique avec 300 mg de phénytoïne par jour, illustrant les facteurs de variations d'ordre pharmacocinétique (d'après Koch-Wesser, 1975).

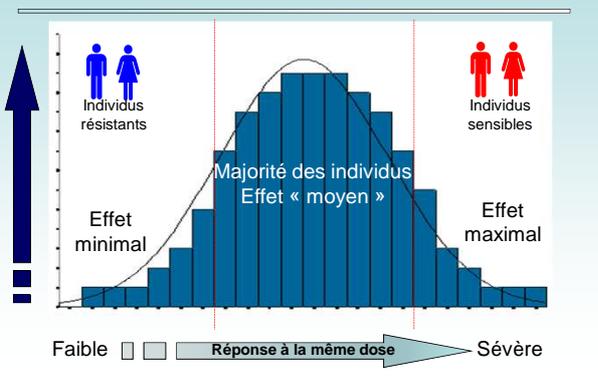


Concentrations plasmatiques moyennes en phénytoïne après une dose identique de 300 mg chez l'Homme

Notion de variabilité : variabilité inter-individuelle



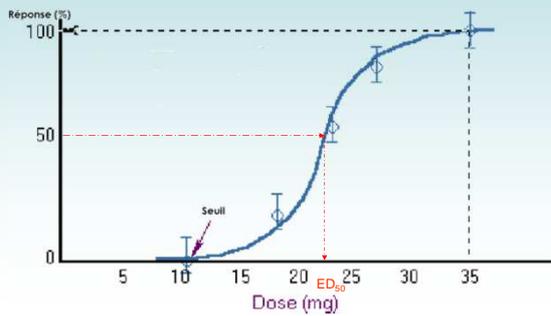
Réponse en population pour une même dose



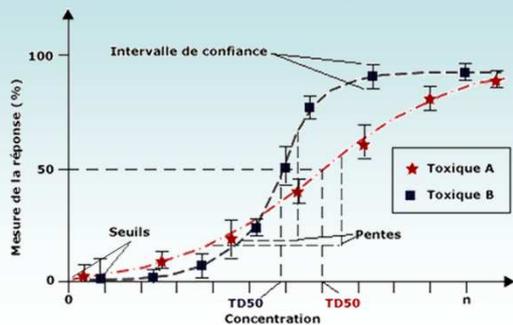
Plan

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

Réponse en fonction de la dose...



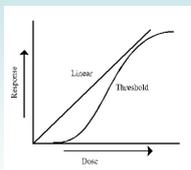
Réponse en fonction de la dose...



Notion de seuil

Effets sans seuil :

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

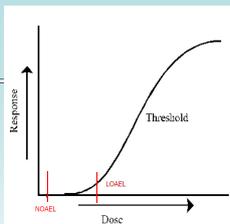


Effets avec seuil :

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

Seuils de toxicité

- **DL₅₀** : Dose létale minimale
- **NOAEL (NOEL)**
 - No (adverse) Effect Level
 - Dose maximale sans effet (indésirable)
- **LOAEL (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_{global})**

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

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... (DL₅₀ RONGEUR)

Xénobiotique	DL ₅₀ (mg.kg ⁻¹) 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... (DL₅₀ 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

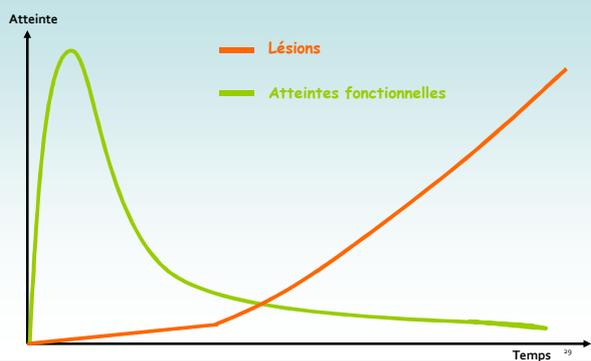
Toxique fonctionnel

- 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



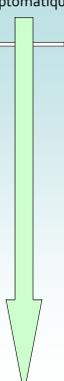
Plan

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

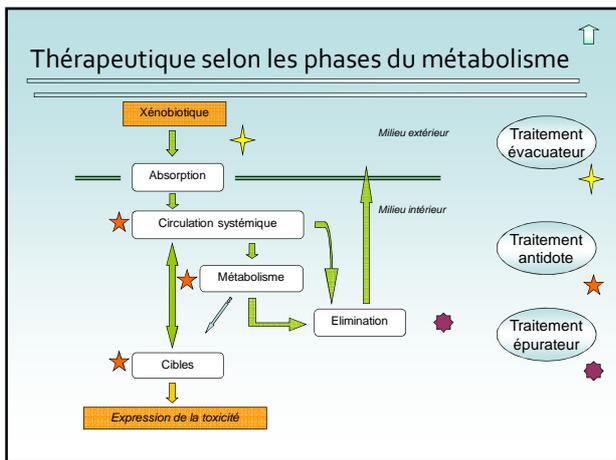
Thérapeutiques toxicologiques

[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

