

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

---

Centre Universitaire Nour Bachir El Bayadh  
Institut des Sciences  
Département des sciences de la nature et de la vie

---



Polycopié

Cours UEF/UED/UE1.2.3 intitulé :

---

**INTITULE DU MODULE :**  
**COURS DE PHARMACOTOXICOLOGIE EXPERIMENTALE DES**  
**SUBSTANCES ACTIVES**

---

Dr. BENDAOU Amina  
**Maître de Conférences Classe « B »**  
Centre Universitaire Nour Bachir – El Bayadh

---

2022-2023

## Préambule

Le cours de pharmacotoxicologie expérimentale des substances actives est destiné aux étudiants de première année Master, spécialité Biochimie Appliquée, Il vise à appliquer les connaissances, en pharmacocinétique et pharmacodynamie ainsi que la toxicité induite par les médicaments, La pharmacotoxicologie englobe la pharmacologie et la toxicologie, La **pharmacologie** est la discipline scientifique qui explore les mécanismes d'interaction entre une substance active et l'organisme dans lequel elle est censée agir dans un but thérapeutique. Quand à la toxicologie ,elle étudie les substances toxiques et les poisons. Cette science très ancienne s'intéresse aux sources et aux modes de contamination, aux effets des toxines sur les organes et les organismes et au moyen de détecter et de lutter contre ces effets.

## Les objectifs du cours

A l'issus de ce cours l'étudiant sera capable de :

- Approfondir les concepts chimiques et biologiques utiles dans le domaine des sciences de la vie et de la santé en pharmacologie et toxicologie ;
- Comprendre le mécanisme d'action des médicaments et d'expliquer leurs effets thérapeutiques ;
- Présenter un panorama large des différentes étapes pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques allant de la synthèse du principe actif d'un médicament jusqu'à son action biologique ;
- Appréhender l'interaction de toute substance toxicologique ou pharmacologique (contaminant, polluant, médicament) avec un organisme vivant ;
- Acquérir une double compétence en Chimie et en Biologie avec une spécialisation en toxicologie et pharmacologie.

## Pré-requis

Pour pouvoir tirer le maximum de ce cours il faut connaître :

- Les notions de bases sur la biochimie, la biophysique et les réactions chimiques ainsi que l'organisation fonctionnelle du corps humain.
- La structure des protéines, acides gras , glucides et leur métabolisme
- Les notions de bases sur la physiologie cellulaire et le mécanisme de fonction des différents systèmes de l'organisme.

## Informations sur le Cours

**Université** : centre universitaire Nour El Bachir (El Bayadh)

**Faculté**: Institut des Sciences.

**Département**: des sciences de la nature et de la vie

**Public cible** : 1 ère année MASTER Biochimie Appliqué

**Semestre** : 01

**Intitulé de l'UE** : UEM 1: Pharmaco-Toxicologie expérimentale des substances actives

**Intitulé de la matière** : **Pharmaco-Toxicologie expérimentale des substances actives**

**Crédit**:09

**Coefficient**:05

**Enseignante**: Cours/TD : **Dr. Amina BENDAOU**

**Grade** : maitre de conférences classe B

**Contact** : e- mail : bendaoud\_amina@yahoo.fr

---

# **Table des matières**

---

## Table des matières

|  |   |
|--|---|
| Préambule  |   |
| Les objectifs du cours   |   |
| Informations sur le cour   |   |
| <b><i>Chapitre I : Introduction/ Rappels</i></b>                     |   |
| I-1 Introduction .....   | 2 |
| I-2 Définition d'un médicament .....                                 | 2 |
| I-2-1 Les principes actifs .....                                     | 3 |
| I-2-2 Les excipients .....   | 3 |
| I-3 Origines des médicaments .....                                   | 3 |
| I-3-1 Végétale .....   | 3 |
| I-3-2 Animale .....  | 3 |
| I-3-3 Synthétique .....  | 4 |
| I-3-4 Biotechnologique (biogénétique) .....                          | 4 |
| I-3-5 Microbiologique .....  | 4 |
| I-3-6 Minérale .....   | 4 |
| I-4 Dénomination des médicaments .....                               | 4 |
| I-4-1 La dénomination scientifique ou chimique .....                 | 4 |
| I-4-2 La dénomination commune internationale (DCI) .....             | 4 |
| I-4-3 la dénomination commerciale ou spéciale .....                  | 4 |
| I-5- Caractéristiques d'un médicament .....                          | 4 |
| I-5-1 Le nom .....   | 5 |
| I-5-2 Dosage .....   | 5 |
| I-5-3 Forme pharmaceutique (la forme galénique) .....                | 5 |
| I-6 classification des médicaments .....                             | 5 |
| I-6-1 Classification thérapeutique .....                             | 6 |
| I-6-2 Classification pharmacologique .....                           | 6 |
| I-6-3 Classification chimique .....                                  | 6 |
| I-7 Les catégories de médicaments .....                              | 6 |
| I-7-1 Le médicament magistral .....                                  | 6 |
| I-7-2 Le médicament officinal .....                                  | 6 |
| I-7-3 Le médicament de spécialité .....                              | 6 |
| 1.8 Voies d'administration de médicaments .....                      | 6 |
| I-9 Le médicament générique .....                                    | 7 |
| <b><i>Chapitre II : Pharmaco-toxico Fondamentale</i></b>             |   |
| II-1 La pharmacologie .....  | 9 |
| II-2 Relation entre la pharmacologie et les autres disciplines ..... | 9 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>II-3 Pharmacocinétique</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>II-3-1 Définition</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>II-3-2 Les différentes étapes de la transformation du médicament</b> .....                                      | <b>10</b> |
| <b>II-3-3 Absorption</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>II.3.4 Distribution</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>II.3.5 Le métabolisme</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>II.3.6 Sites de transformation</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>II.3.7 Facteurs influençants</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>II.3.8 Elimination des médicaments</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>II.3.9 Les principaux paramètres pharmacocinétiques</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>II.4 Pharmacodynamie</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>II.4.1 Mécanismes d'action des médicaments</b> .....  | <b>19</b> |
| <b>II.4.2 Médicaments d'action non spécifique</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>II.4.3 Médicaments d'action spécifique</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>II.4.4 Interaction avec les cibles des substances endogènes</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>II.4.5 Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique transmembranaire</b> ..... | <b>21</b> |
| <b>II.4.6 Interaction avec des micro-organismes</b> .....  | <b>21</b> |
| <b>II.4.7 Efficacité et puissance d'un agoniste</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>II.4.8 Antagonistes compétitifs et non compétitifs</b> .....  | <b>23</b> |
| <b>II.4.9 Interactions médicamenteuses</b> .....   | <b>24</b> |
| <b>II.4.10 Facteurs modifiants la réponse pharmacologique</b> .....  | <b>24</b> |
| <b>II.5 La pharmacogénétique</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>II.5.1 Définition</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>II.5.2 Causes de variabilité</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>II.5.3 caractérisation du métabolisme individuel</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>II.5.4 Influence du génotype</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>II.5.5 Polymorphismes génétiques</b> .....  | <b>26</b> |
| <b><i>Chapitre III : La Toxicologie Fondamentale</i></b>   |           |
| <b>III.1 La toxicologie</b> .....  | <b>29</b> |
| <b>III.1.1 Définition</b> .....  | <b>29</b> |
| <b>III.1.2 Objectifs de la toxicologie</b> .....   | <b>29</b> |
| <b>III.2 Aspects de la toxicologie</b> .....   | <b>29</b> |
| <b>III.2.1 Toxicologie expérimentale</b> .....   | <b>30</b> |
| <b>III.2.2 Toxicologie analytique</b> .....  | <b>30</b> |
| <b>III.3 Les principaux termes de la toxicologie</b> .....   | <b>30</b> |
| <b>III.3.1 Xénobiotique</b> .....  | <b>30</b> |

|  |    |
|--|----|
| III.3.2 Poison .....   | 30 |
| III.3.3 Un danger .....  | 31 |
| III.3.4 Un risque .....  | 31 |
| III.3.5 Les effets .....   | 31 |
| III.4 Qu'est-ce qu'un poison ou un toxique ? .....                         | 31 |
| III.4.1 Selon la nature chimique .....                                     | 31 |
| III.4.2 Selon le mécanisme d'action toxique .....                          | 31 |
| III.5 La relation dose-effet .....   | 33 |
| III.6 La relation dose-réponse .....                                       | 33 |
| III.7 Différentes catégories d'intoxication .....                          | 34 |
| III.7.1 Selon la nature du produit toxique .....                           | 34 |
| III.7.2 Selon les effets toxiques .....                                    | 35 |
| III.8 Les paramètres de la toxicité .....                                  | 35 |
| III.8.1 Dose efficace 50 (DE50) .....                                      | 35 |
| III.8.2 Dose létale 50 (DL50) .....  | 36 |
| III.8.3 Dose sans effet .....  | 36 |
| III.8.4 Dose journalière Admissible .....                                  | 36 |
| III.8.5 Index thérapeutique (IT) .....                                     | 36 |
| III.9 Les facteurs de modulation de la toxicité .....                      | 37 |
| III.9.1 Les facteurs dépendant du patient .....                            | 37 |
| III.9.2 Les facteurs liés au xenobiotique .....                            | 37 |
| III.9.3 Facteurs liés à la voie d'administration .....                     | 37 |
| III.9.4 Facteurs liés à l'environnement .....                              | 37 |
| III.10 Les principaux points de la toxicité médicamenteuse .....           | 38 |
| III.10.1 Mutagenèse .....  | 38 |
| III.10.2 Cancérogène .....   | 38 |
| III.10.3 Tératogène .....  | 38 |
| III.10.4 La reprotoxicité : Toxicologie de la reproduction .....           | 38 |
| III.11 Les phases du processus d'intoxication .....                        | 39 |
| III.11.1 La phase d'exposition .....                                       | 39 |
| III.11.2 La phase toxico cinétique .....                                   | 39 |
| III.11.3 La phase toxico dynamique (interaction avec le tissu cible) ..... | 39 |
| III.12 La phase toxico cinétique (A.D.M.E) .....                           | 40 |
| III.12.1 Absorption .....  | 40 |
| III.12.5 Résorption des toxiques .....                                     | 41 |
| III.12.6 Distribution des xénobiotiques .....                              | 42 |
| III.12.7 Diffusion et distribution des toxiques .....                      | 43 |

|   |    |
|---|----|
| III.12.8 Biotransformation des toxiques .....   | 43 |
| III.13 Elimination des toxiques .....   | 44 |
| III.13.1 L'élimination urinaire .....   | 45 |
| III.13.2 L'élimination biliaire .....   | 45 |
| III.13.3 L'élimination pulmonaire .....   | 45 |
| III.14 La phase toxico dynamique .....  | 45 |
| III.14.1 Notion du récepteur moléculaire .....  | 45 |
| III.14.2 Action toxique sur les biomolécules .....  | 46 |
| <b><i>Chapitre IV : Aspects Techniques</i></b>  |    |
| IV.1 Pharmacologie expérimentale .....  | 49 |
| IV.1.1 Définition .....   | 49 |
| IV.1.2 Evaluation quantitative de l'activité pharmacologique ...  | 49 |
| IV.1.3 Détermination .....  | 49 |
| IV.2. Toxicologie expérimentale .....   | 49 |
| IV.2.1 Essais pré-requis .....  | 49 |
| IV.2.2 Essais post-requis .....   | 50 |
| IV.2.3 Etudes précliniques .....  | 50 |
| IV.2.4 Les essais cliniques .....   | 50 |
| IV.2.5 Les essais cliniques de phase I : Etude de la première administration chez l'homme (Tolérance) ..... | 51 |
| IV.2.6 Les essais cliniques de phase II : Etude de l'efficacité pharmacologique (efficacité) .....          | 52 |
| IV.2.7 Les essais cliniques de phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique (Comparative) .....          | 52 |
| IV.2.8 Caractéristiques d'un essai clinique en phase III .....  | 53 |
| IV.2.9 Les essais cliniques de phase IV ou post-marketing : Après AMM (Pharmacovigilance) .....             | 53 |
| IV.3 Modèles animaux utilisés .....   | 54 |
| IV.3.1 Définition .....   | 54 |
| IV.3.2 Description .....  | 54 |
| IV.3.3 Le choix de l'animale de l'expérience .....  | 55 |
| IV.3.4 L'expérimentation animale .....  | 55 |
| IV.3.5 Choix du modèle .....  | 56 |
| IV.4 Méthodes d'analyses in vivo et in vitro .....  | 56 |
| IV.4.1 Nature du modèle expérimental en pharmacologie .....   | 57 |
| IV.4.2 Le choix de l'animale de l'expérience .....  | 58 |
| IV.4.3 La mise en quarantaine .....   | 58 |
| IV.4.4 Le choix des doses .....   | 58 |

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>IV.4.5 Choix du modèle in vivo vs in vitro .....</b>                                     | <b>58</b> |
| <b>IV.4.6 Les avantages et les inconvénients de ces deux approches expérimentales .....</b> | <b>59</b> |
| <b>IV.5 Méthodes d'évaluation de la toxicité .....</b>                                      | <b>60</b> |
| <b>IV.5.1 Comment évaluer un effet toxique ? .....</b>                                      | <b>60</b> |
| <b>IV.5.2 Méthodes d'évaluation de la toxicité aiguë .....</b>                              | <b>60</b> |
| <b>IV.5.3 Les autres tests d'évaluation de la toxicité aiguë .....</b>                      | <b>61</b> |
| <b>IV.5.4 Méthodes d'évaluation de la toxicité subaiguë .....</b>                           | <b>62</b> |
| <b>IV.5.5 Méthodes d'évaluation de la toxicité chronique .....</b>                          | <b>62</b> |
| <b>IV.5.6 Description des manifestations selon différents types d'effets toxiques .....</b> | <b>63</b> |
| <b>IV.5.7 Les études de l'embryo-toxicité et des effets sur la reproduction .....</b>       | <b>64</b> |
| <b>Références bibliographiques .....</b>  | <b>67</b> |

---

---

# Liste des figures

---

| <b>Chapitre I :Introduction / Rappels</b>        |   |    |
|--|---|----|
| <b>Figure n° I-1</b>                             | Mise en forme d'un médicament   | 2  |
| <b>Figure n° I-2</b>                             | La classification des excipients selon leur fonction                            | 3  |
| <b>Figure n° I-3</b>                             | La forme pharmaceutique d'un médicament   | 5  |
| <b>Figure n° I-4</b>                             | Principales formes et voies d'administration des médicaments                    | 7  |
| <b>Chapitre II: Pharmaco-toxico fondamentale</b> |   |    |
| <b>Figure n° II.1</b>                            | La relation entre la pharmacologie et les autres disciplines                    | 9  |
| <b>Figure n° II.2</b>                            | La relation entre la pharmacinétique et pharmacodynamie                         | 10 |
| <b>Figure n° II.3</b>                            | L'absorption d'un médicament  | 11 |
| <b>Figure n° II.4</b>                            | Facteurs influençant l'absorption   | 12 |
| <b>Figure n° II.5</b>                            | Le métabolisme d'un médicament  | 13 |
| <b>Figure n° II.6</b>                            | La biotransformation d'un principe actif  | 13 |
| <b>Figure n° II.7</b>                            | Excrétion rénale  | 14 |
| <b>Figure n° II.8</b>                            | Excrétion biliaire : cycle entéro-hépatique                                     | 15 |
| <b>Figure n° II.9</b>                            | Notion d'état d'équilibre (cas de perfusion continue)                           | 19 |
| <b>Figure n° II.10</b>                           | Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments                        | 19 |
| <b>Figure n° II.11</b>                           | Les récepteurs (Rc) de médiateurs endogène                                      | 21 |
| <b>Figure n° II.12</b>                           | La différence entre l'utilisation d'un médiateur endogène/agoniste /antagoniste | 22 |
| <b>Figure n° II.13</b>                           | La différence entre la puissance et l'efficacité de deux agonistes              | 23 |
| <b>Figure n° II.14</b>                           | La différence entre antagoniste compétitif et non compétitif                    | 24 |
| <b>Figure n° II.15</b>                           | Conséquences des polymorphismes sur l'efficacité thérapeutique                  | 27 |
| <b>Chapitre III :La toxicologie fondamentale</b> |   |    |
| <b>Figure n° III.1</b>                           | La toxicologie conditionne la première dose à administré à l'homme              | 29 |
| <b>Figure n° III.2</b>                           | Les pictogrammes des différents catégories du danger                            | 33 |

|   |   |    |
|---|---|----|
| <b>Figure III.3</b>                     | <i>Différents types de toxicité (aigue/subaigue/chronique)</i>    | 35 |
| <b>Figure n°III.4</b>                   | <i>Détermination de la DL 50 de la substance A et B</i>           | 36 |
| <b>Figure n° III.5</b>                  | <i>Les différents type de toxicité d'un xénobiotique</i>          | 38 |
| <b>Figure n° III.6</b>                  | <i>La différence entre la toxicodynamie et la toxicocinétique</i> | 39 |
| <b>Figure n° III.7</b>                  | <i>Schéma simplifié de la toxicocinétique d'un additif</i>        | 40 |
| <b>Figure n° III.8</b>                  | <i>Les voies de pénétration des toxiques dans l'organisme</i>     | 41 |
| <b>Figure n°III.9</b>                   | <i>La biotransformation des toxiques</i>                          | 43 |
| <b>Figure n°III.10</b>                  | <i>Le métabolisme du xénobiotique</i>                             | 44 |
| <b>Chapitre IV : Aspects techniques</b> |   |    |
| <b>Figure n°IV.1</b>                    | <i>Les méthodes d'évaluation de la toxicité</i>                   | 54 |
| <b>Figure n° IV.2</b>                   | <i>L'expérimentation animale</i>                                  | 56 |
| <b>Figure n°IV.3</b>                    | <i>Les méthodes d'analyses in vivo et in vitro</i>                | 57 |

---

# *Chapitre I*

## *Introduction / Rappels*

---

## I-1 Introduction

Les civilisations ancienne utilisaient un mélange de magie, de religion et de drogues pour traiter les maladies et attribuaient souvent à ces drogues un pouvoir magique. Dans l'antiquité, la plupart des médicaments provenaient de plantes et de fragments ou de liquides d'animaux. La connaissance des drogues a crû parallèlement à celle des fonctions du corps (anatomie, physiologie, biochimie) et de la chimie. Les médicaments modernes sont développés en association par les structures universitaires et industrielles.

## I-2 Définition d'un médicament

On entend par " **médicament** " toute **substance ou composition** possédant comme des propriétés **curatives** ou **préventives** à l'égard des maladies **humaines** et **animales**, ainsi que tout produit administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un **diagnostic médical** ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques.

(Article L. 5111.1 du Code de la Santé Publique)

Les médicaments sont composés de **principes actifs** et d'**excipients** et sont présentés sous une **forme galénique**.

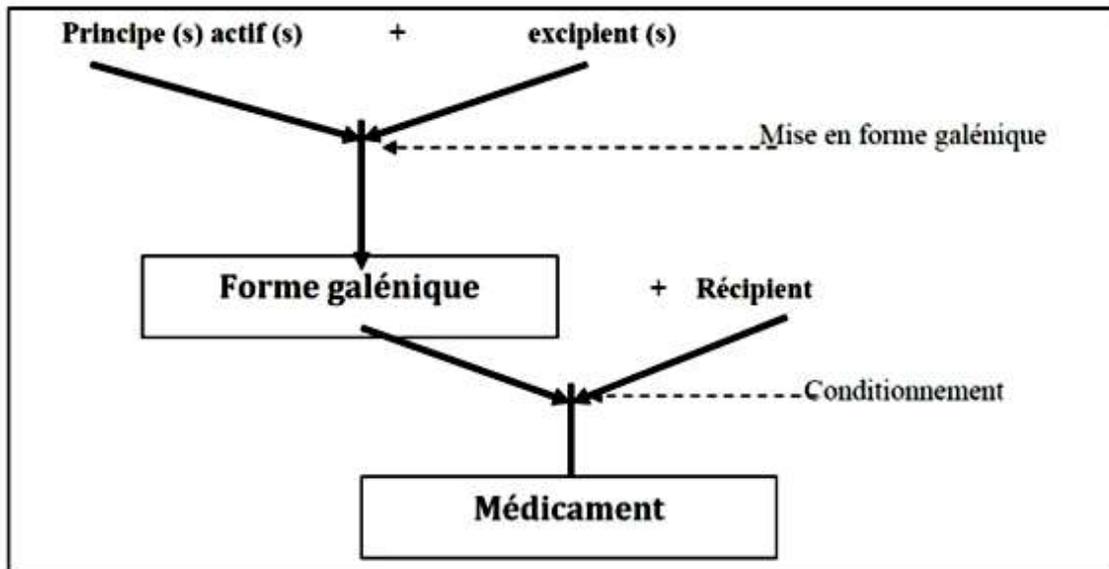


Figure n° I-1: mise en forme d'un médicament

### I-2-1 Les principes actifs

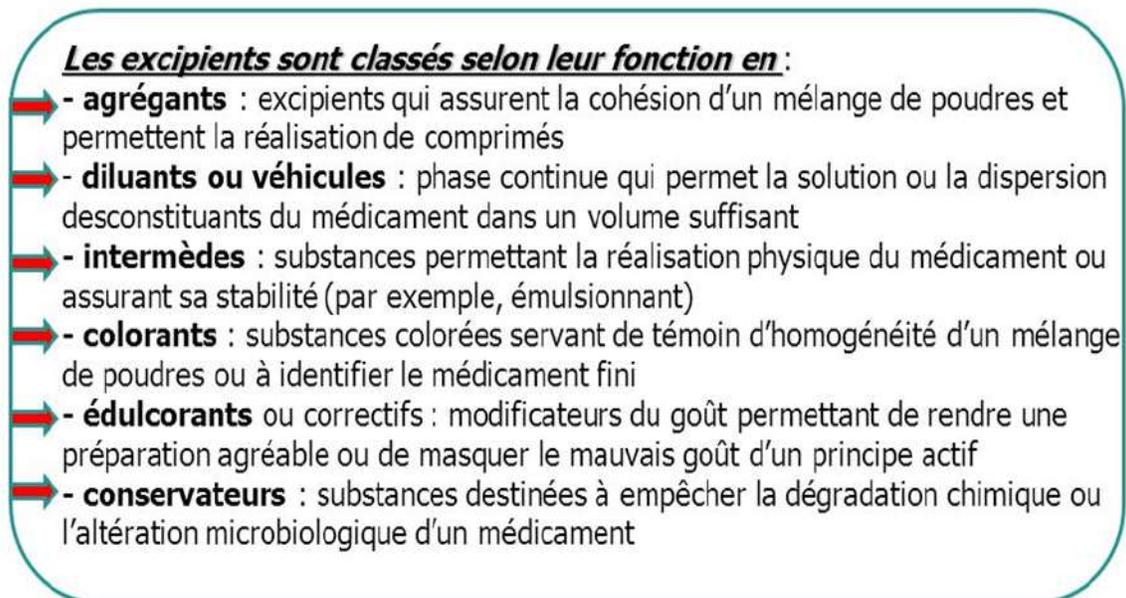
Portent activité pharmacologique, sont désigné par une appellation abrégée en un mot officialisée par l’OMS la **dénomination commune internationale ou DCI**.

### I-2-2 Les excipients

Assurent la **conservation** du médicament, lui donnent un volume et une présentation utilisable par le malade et permettent son **identification**.

Rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l’organisme du principe actif.

**Inactifs** quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent cependant entraîner des **effets nocifs**.



*Figure n° I-2: la classification des excipients selon leur fonction*

## I-3 Origines des médicaments

### I-3-1 Végétale

L’utilisation des plantes en thérapeutique (Phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière, soit les produits d’extraction qu’elles fournissent.

### I-3-2 Animale

Organes frais (foie, glande comme ovaire, hormones) ; dérivés du sang, sérum à base d’animaux (tétanos = cheval hyperimmunisé)

### **I-3-3 Synthétique**

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique. Ex: ACIDE ACÉTYL SALICYLIQUE,

### **I-3-4 Biotechnologique (biogénétique)**

"Issus de "géné-génétique", des microorganismes génétiquement modifiés pour produire des médicaments. Ex : des hormones (hormone de croissance) /l'insuline humaine synthétisée par Escherichia coli.

### **I-3-5 Microbiologique**

Il s'agit essentiellement de vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus. Ex: les antibiotiques

### **I-3-6 Minérale**

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments (, Argiles, Bicarbonate de sodium, Sulfate de magnésium, calcium, fer).

## **I-4 Dénomination des médicaments**

Chaque médicament fait l'objet d'une dénomination ; On peut distinguer :

### **I-4-1 La dénomination scientifique ou chimique**

Répondant à la nomenclature internationale mais souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne. Ex : Acide acétylsalicylique .

### **I-4-2 La dénomination commune internationale (DCI)**

Attribuant à chaque principe actif un nom simple et utilisable dans tous les pays (proposition de l'OMS). Ex : Aspirine

### **I-4-3 La dénomination commerciale ou spéciale**

(Spécialité pharmaceutique), c'est le nom de marque déposée par le fabricant. Ils sont généralement rédigés en lettres majuscules. Ex : CATALGINE® .

## **I-5 Caractéristiques d'un médicament**

Le médicament est un produit industriel fini (pas une substance)

**I-5-1 Le nom**

Présente le nom commercial ou NC: le nom désigné par le laboratoire fabriquant ce médicament. Ex: Doliprane.

Dénomination commune internationale ou DCI: le nom chimique du principe actif (principe actif est la substance responsable de l'effet pharmacologique). Ex: Paracétamol. On le trouve sous le N.C.

**I-5-2 Dosage**

La teneur (quantité) du principe actif contenue dans une unité de base. Ex : un comprimé contient 25mg de PA, pour le sirop une cuillère de prise de 5 ml contient 10mg de PA.

**NB** : dose  $\neq$  dosage, la dose c la quantité qu'on donne à un patient.

**I-5-3 Forme pharmaceutique (la forme galénique)**

Conditionne la voie d'administration et le mode d'utilisation.

- ❖ Forme solide: comprimé, gélule.
- ❖ Forme liquide: sirop, gouttes, suspensions buvable ou injectable.
- ❖ Forme pâteuse: pommade gel, crème, suppositoires.



*Figure n° I-3 : la forme pharmaceutique d'un médicament*

**I-6 Classification des médicaments**

Il existe plusieurs manières pour classer les médicaments

### **I-6-1 Classification Thérapeutique**

C'est un groupe de médicaments qui partagent la même indication (une indication est la pathologie traitée par ce médicament) et donc le nom de la pathologie doit faire partie du nom de cette classe. Ex: antiallergiques, antidiabétiques, anti-infectieux, antidépresseurs antiépileptique ,anticancéreux.

### **I-6-2 Classification Pharmacologique**

C'est un groupe de médicaments qui partagent le même effet pharmacologique (l'effet pharmacologique est la modification d'un état physiopathologique causé par un médicament). **Ex:** anti-inflammatoires, anticoagulants, antalgiques, antibiotique, hypoglycémiant.

### **I-6-3 Classification Chimique**

C'est un groupe de médicaments qui partagent la même structure chimique. Ex: sulfamides, corticoïdes ont la même structure stéroïde.

NB : on peut combiner 2 critères de Classification : Pharmaco-chimique:

**Ex:** Les *anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*.

## **I-7 Les Catégories de Médicaments**

Il existe trois types de médicaments

### **I-7-1 Le médicament magistral**

Préparé à la demande par le pharmacien selon la composition décrite par le médecin. Il est destiné à un seul malade (exemple : préparation dermatologique

### **I-7-2 Le médicament officinal**

Sans AMM, préparé à l'avance soit par le pharmacien à l'officine soit industriellement. Exemples ; Alcool iodé, Eosine, vaseline salicylée...

### **I-7-3 Le médicament de spécialité**

Soumis à la procédure d'AMM (exemple : Antibiotiques, vaccins...).

## **I.8 Voies d'administration des médicaments**

C'est la voie qu'emprunte le médicament pour pénétrer dans le corps vers la circulation sanguine ou pour agir localement. Plusieurs voies d'administration peuvent être utilisées (figure 04): la voie parentérale (injectable) et la voie trans-muqueuse (pulmonaire, rectale, oculaire...)

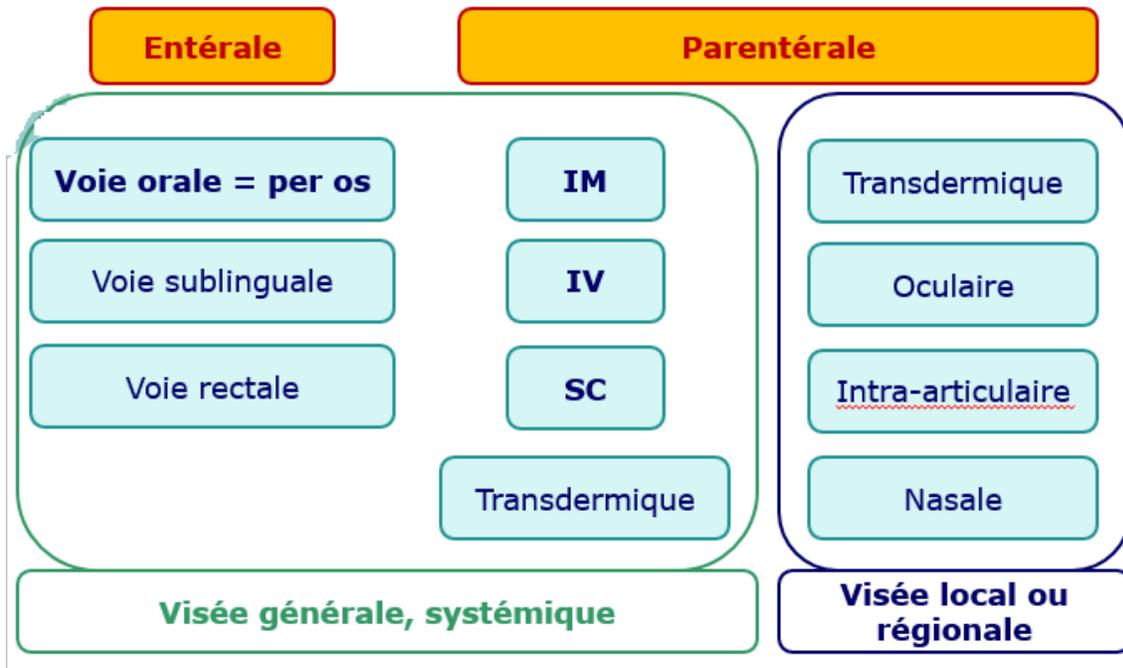


Figure n° I-4 : Principales formes et voies d'administration des médicaments

## I-9 Le médicament générique

La spécialité générique est définie comme : « celle qui a la même composition, qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... » (Article L.601.6 du code de la santé publique).

La dénomination des génériques est :

- ❖ soit la DCI suivie du nom du laboratoire,
- ❖ soit un nom de fantaisie qui doit être alors suivi de «Gé».

A la fin du brevet des médicaments génériques peuvent être commercialisés avec les critères suivants :

- ❖ même DCI.
- ❖ même dosage.
- ❖ même forme.
- ❖ le générique doit être reconnu bio équivalent au princeps.

---

# **Chapitre II**

## **Pharmaco-toxico fondamentale**

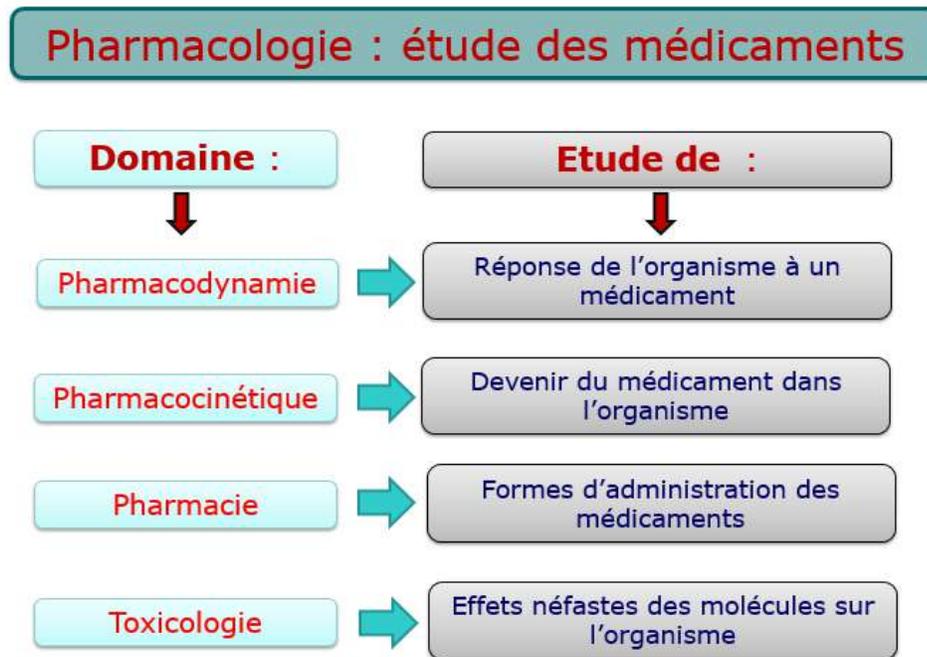
---

## II-1 La pharmacologie

D'un point de vue étymologique, le mot **pharmacologie** est un mot composé de 2 parties soient: **Pharmaco** ou **Pharmakon**: désigne médicament, drogue ou poison, **Logie**: étude ou description. Donc la pharmacologie est la science qui étudie les médicaments et leurs propriétés. C'est la science des médicaments.

## II-2 Relation entre la pharmacologie et les autres disciplines

La pharmacologie est en relation avec toutes les branches du savoir qui concernent le soin à l'homme et l'animal malades, c'est-à-dire: Les disciplines scientifiques diverses comme les mathématiques, la physique, la chimie, la botanique, et plus particulièrement certaines disciplines du fait des applications pharmacologiques: la physiologie, la toxicologie clinique et biologique, les biomathématiques; La pharmacie et toutes les disciplines, médicales et chirurgicales y compris l'art dentaire et l'art vétérinaire.



*Figure n° II.1: La relation entre la pharmacologie et les autres disciplines*

## II-3 Pharmacocinétique

### II-3-1 Définition

Etude du devenir du médicament dans l'organisme, ensemble des processus biologiques que l'organisme impose au médicament, parfois désignée sous le nom de «l'ADME ».

### II-3-2 Les différentes étapes de la transformation du médicament

Quatre grandes étapes:

- ❖ Absorption (A)
- ❖ Distribution (D)
- ❖ Métabolisme (M)
- ❖ Elimination (E)

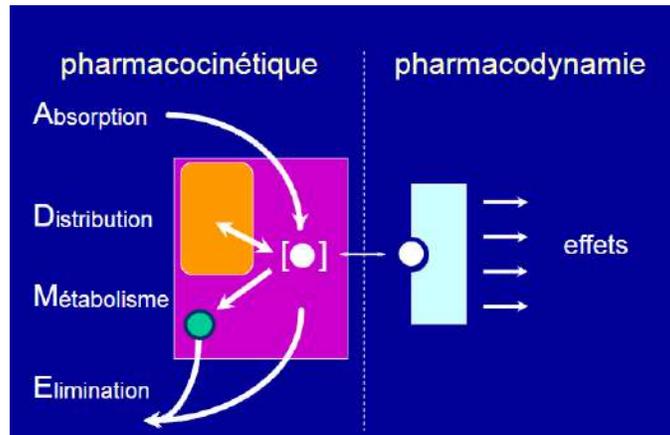


Figure n° II.2 : la relation entre la pharmacocinétique et pharmacodynamie

### II-3-3 Absorption

C'est le passage du **principe actif** depuis son **lieu d'administration** (cutané, digestif, nasal,...) vers la **circulation générale** (le sang). L'absorption résultante de deux phénomènes: l'absorption (passage membranaire) et les effets de premier passage (biotransformation métabolique survenant entre l'administration et la distribution générale) par :

- ❖ **Diffusion passive** (de la région la plus concentrée à la région la moins concentrée ;
- ❖ **Diffusion facilitée** (du plus concentré vers le moins concentré ;
- ❖ **Transport actif** (de la région la moins concentré vers la région la plus concentré.

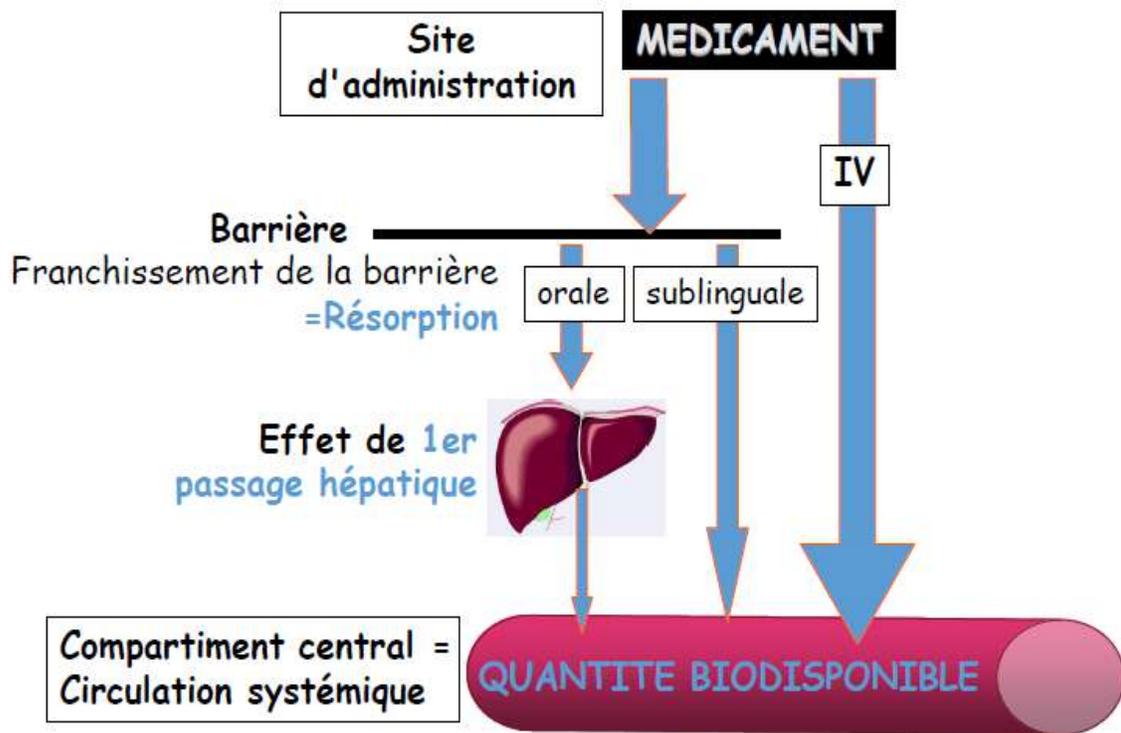


Figure n° II.3 : l'absorption d'un médicament

### Facteurs qui influencent l'absorption

- ❖ **Liposolubilité** : molécules liposolubles, la vitesse de résorption va dépendre de la liposolubilité du produit.
- ❖ **Ionisation** : (caractère acide faible ou base faible d'un médicament) différents fonctions selon le pH intérieur, différentes dissociations ou ionisations (ex : acide faible peu dissocié en milieu acide, mais fortement dissocié en milieu basique).

**Ex** : ASPIRINE(acide faible) dans l'estomac pH acide donc peu ionisé d'où début de l'absorption.

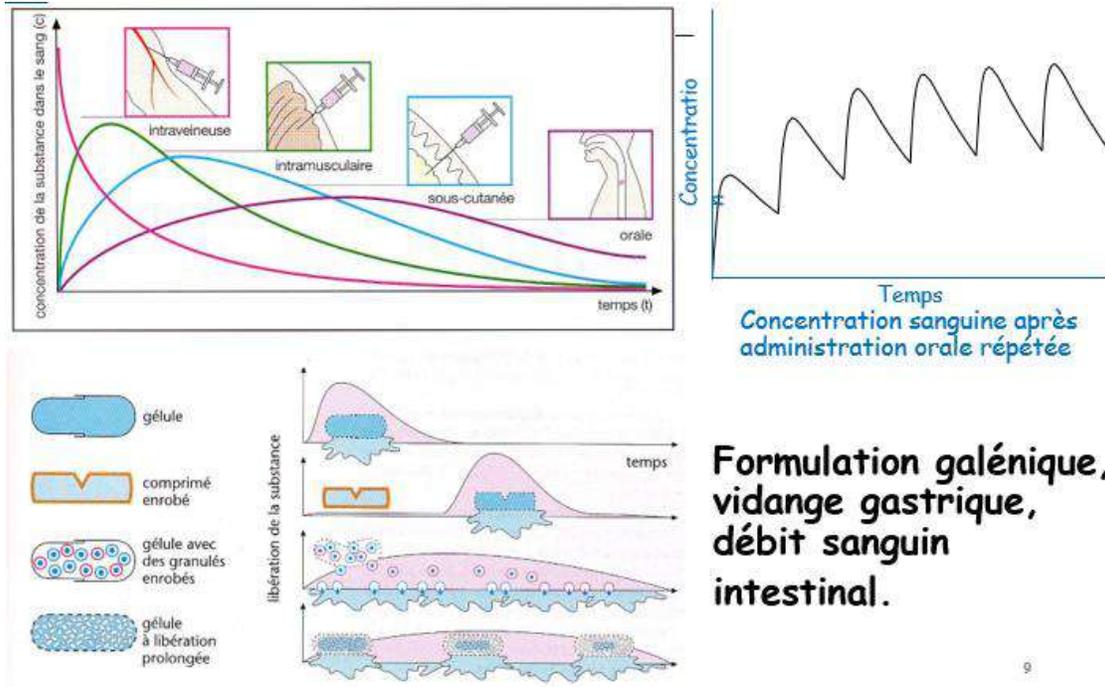


Figure n° II.4 : Facteurs influençant l'absorption

### II.3.4 Distribution

Répartition des médicaments dans l'organisme grâce à la circulation sanguine:

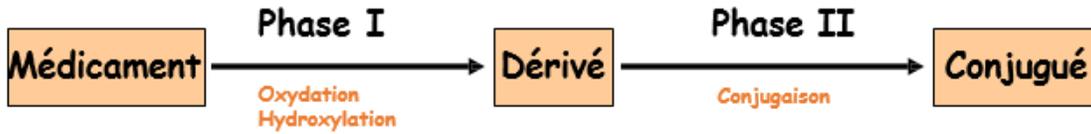
- A. Formes liées aux protéines : est une forme de stockage et de transport du principe actif qui va être libéré progressivement
- B. Formes libres : Forme active
- C. Fixation protéique : Capacité de se lier aux protéines plasmatiques (albumine, alpha-1 glycoprotéine, lipoprotéines).

### II.3.5 Le métabolisme

C'est la transformation du médicament par le système enzymatique de l'organisme.

- Le produit dégradé = métabolite. Les réactions métaboliques sont faites pour permettre à l'organisme de se débarrasser rapidement des substances étrangères, ce mécanisme se fait en 2 grandes étapes:

- A. **Réactions de phase 1:** Réactions de fonctionnalisation (oxydo-réduction et hydrolysat ion).
- B. **Réactions de phase 2:** Continuent à solubiliser la molécule mais cette fois par des réactions de conjugaison, Elle comprend plusieurs réactions .



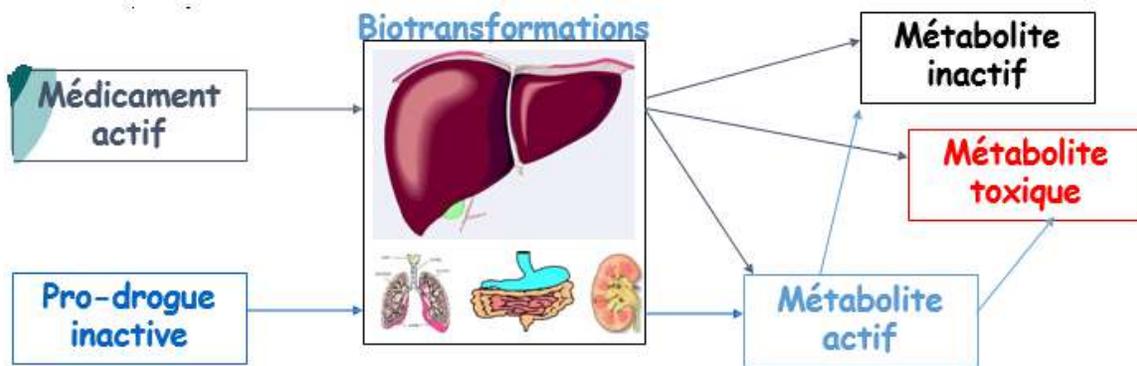
**Figure n° II.5 : Le métabolisme d'un médicament**

(Les réactions I et II ont lieu principalement au niveau du foie. Elles font intervenir des enzymes intracellulaires (CYP))

### II.3.6 Sites de transformation

Principaux sites

- ❖ Foie = cytochromes p450 (agents de dégradation du foie)
- ❖ Poumons = enzymes de dégradation
- ❖ Reins = enzymes de dégradation



**Figure n° II.6 : La biotransformation d'un principe actif**

### II.3.7 Facteurs influençant

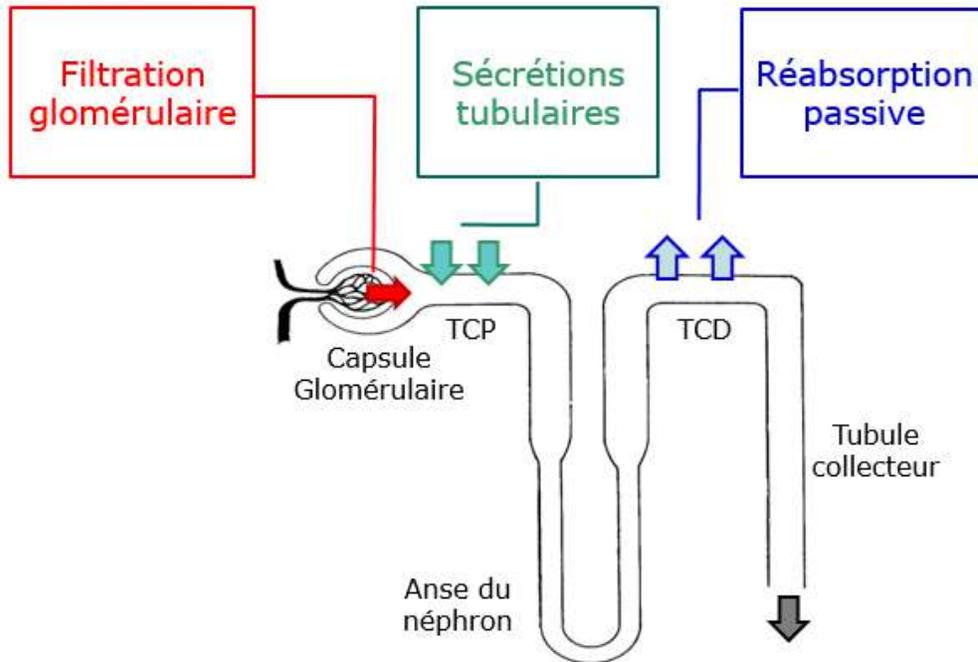
- ❖ Génétique: métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides +++
- ❖ Âge
- ❖ Pathologie

### II.3.8 Elimination des médicaments

- *Voies d'éliminations*
- **L'élimination rénale**

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments. Le néphron, unité élémentaire du rein, est le lieu des phénomènes de filtration glomérulaire passive

(médicaments sous forme libre, non liée aux protéines plasmatiques), et sécrétion tubulaire faisant intervenir des transporteurs d'influx .



**Figure n° II.7 : Excrétion rénale**

- L'élimination biliaire ou intestinale

La seconde voie d'élimination importante est la sécrétion biliaire. Cette sécrétion permet d'éliminer les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes. Ce phénomène d'élimination intestinale peut être contrebalancé par un cycle entéro-hépatique. La bile contenant la molécule, souvent sous forme d'un dérivé conjugué, est déversée au niveau duodénal. Les substances conjuguées peuvent subir une hydrolyse (déconjugaison) et redonner naissance à la molécule initiale. Elle est alors à nouveau résorbée et rejoint en partie la circulation générale. On constate alors un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques (un second pic plasmatique). Ce type d'élimination est peut diminué en cas d'insuffisance rénale.

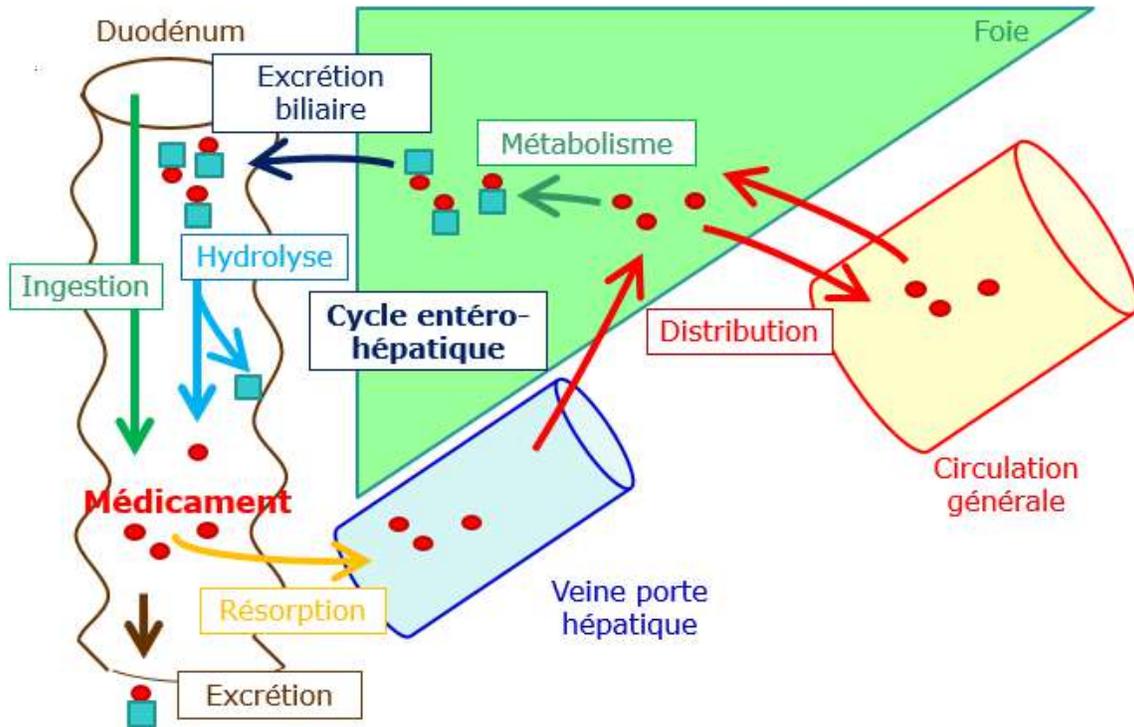


Figure n° II.8 : Excrétion biliaire : cycle entéro-hépatique

### II.3.9 Les principaux paramètres pharmacocinétiques

#### ➤ La biodisponibilité(F)

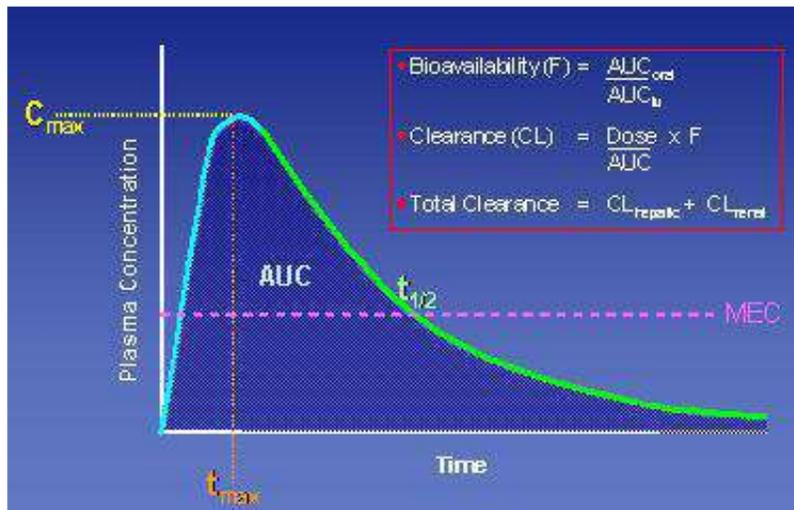
La biodisponibilité(F) d'un médicament est définie comme la fraction de la dose administrée ou du principe actif libéré par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce processus.

Une étude pharmacocinétique doit être menée pour obtenir une courbe représentant la concentration plasmatique de la substance active en fonction du temps. Ceci doit être réalisé deux fois : la première en intraveineuse (IV) et la deuxième selon la modalité de prise souhaitée. La biodisponibilité absolue est ainsi le rapport de la seconde sur la première, soit de l'aire sous la courbe (ASC) de la substance active dans la prise souhaitée (i.e rectale, transdermique, sous-cutanée, perlinguale, etc.) sur l'ASC de référence de la substance active en IV.

$$F = \frac{AUC_{\text{voie.testée}}}{AUC_{\text{voie.ref}}} \times \frac{Dose_{\text{voie.ref}}}{Dose_{\text{voie.testée}}}$$

Facteur vitesse apprécié par :

- ❖ la constante d'absorption  $k_a$  ;
- ❖ la concentration maximale ( $C_{\text{max}}$ ) et le temps pour atteindre cette concentration ( $T_{\text{max}}$ ).



- ❖ Biodisponibilité absolue, voie réf = IV ( $F=1$ )
- ❖ Biodisponibilité relative, voie réf = même que la voie testée mais autre forme galénique ou formulation (génériques) ou autres voies

**NB :**

- ❖ voie intraveineuse la biodisponibilité est de 100% ;
- ❖ Par Voie orale absorption non immédiate et potentiellement partielle : Biodisponibilité de 0 à 100%.

Deux substances sont dites **bioéquivalentes** si elles **ont la même biodisponibilité**

- ❖ **Le volume de distribution(Vd)**

Le volume de distribution(Vd) est un volume fictif théorique, qui représente le volume dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à l'équilibre à la même

concentration que dans le plasma. Il représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme.

On calcule le volume de distribution de la substance pour caractériser quantitativement la distribution dans l'organisme d'un médicament par :

$V_d(L) = \text{Quantité de médicament administré (mg)} / \text{Concentration à } t_0 \text{ de médicament dans le sang (mg/L)}$ .

$$V_d(L) = \frac{Q}{C_0}$$

Q: Quantité de médicament administré (mg)

$C_0$ : Concentration plasmatique sang (mg/L)

#### ❖ La clairance (Cl)

La clairance (Cl) représente le volume sanguin ou le volume plasmatique totalement épuré du médicament par unité de temps. Ce la correspond à la capacité de l'organisme à éliminer le médicament. La clairance pourra être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du médicament.

CL totale = CL hépatique + CL rénale

$$CL_R = U \times V / C_p$$

U : Concentration du mdt dans l'urine

$C_p$  : Concentration du mdt dans le plasma

V : Débit urinaire

$$CL = V_d \times K_e \quad \text{Cl: clairance totale}$$

$K_e = \ln 2 / T_{1/2}$        $K_e$ : pente d'élimination

$CL = V_d \times \ln 2 / T_{1/2}$        $V_d$ : volume de distribution

$\ln 2 = 0,693$

$$CL = (F \times \text{Dose}) / ASC$$

F = facteur de biodisponibilité

ASC = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps

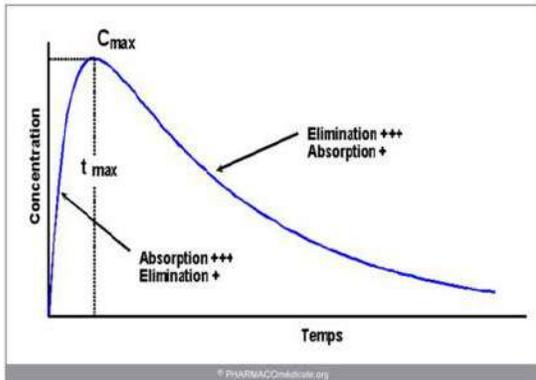
#### ❖ La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ )

La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) est définie comme le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique. C'est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e \quad T_{1/2} = 0.693/k_e$$

$$CL = k_e \times V_d \quad T_{1/2} = (\ln 2 \times V_d) / CL$$

- ❖ Elle sert aussi à savoir en combien de temps le médicament est éliminé et permet de calculer le temps qu'il faudra pour que le M administré atteigne l'état d'équilibre = 5 x la demi vie pour arriver à 90% du plateau d'équilibre.
- ❖ Quand l'administration du M est arrêté il faudra 7 demi vies pour qu'il n'y est plus de M dans le sang.



| Nombre de demi-vie | Fraction éliminée (% dose administrée) |
|--------------------|--|
| 1                  | 50                                     |
| 2                  | 75                                     |
| 3                  | 87                                     |
| 4                  | 94                                     |
| 5                  | 97                                     |

## ■ Demi-vie plasmatique

$$■ t_{1/2} = 0,693 \times V_d / CL$$

Lors de l'administration répétée d'un médicament ou d'une perfusion continue, la demi-vie détermine le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre. De manière similaire à l'évolution ci-dessus, l'état d'équilibre est obtenu au bout de 5 demi-vie à partir de la première administration.

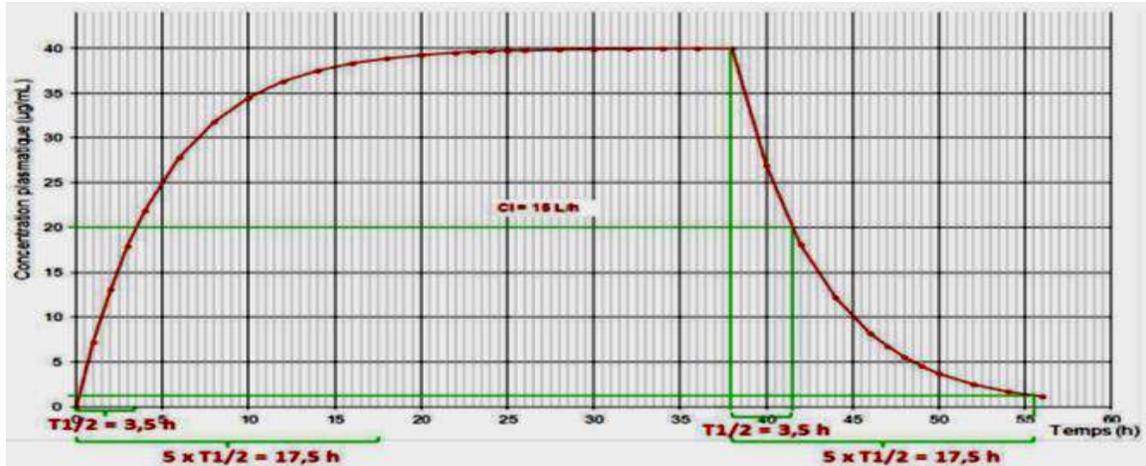


Figure n° II.9 : Notion d'état d'équilibre (cas de perfusion continue)

## II.4 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie étudie les effets pharmacologiques des médicaments et leurs modes d'action. L'effet d'un médicament résulte d'une interaction du médicament avec son site d'action :

- ❖ Modifications biochimiques ou biophysiques et une chaîne d'événements biologiques ;
- ❖ Effet pharmacologique ;
- ❖ Effet thérapeutique .

### II.4.1 Mécanismes d'action des médicaments

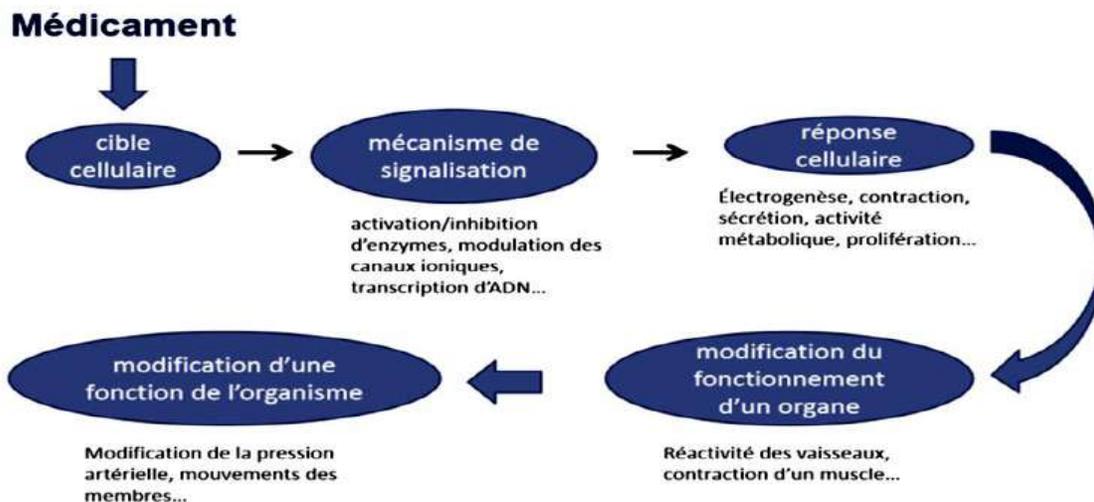


Figure n° II.10: Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments

**II.4.2 Médicaments d'action non spécifique**

Pas d'interaction avec site cellulaire ou un organe spécifique et changement des propriétés physico-chimiques autour de la cellule.

Exemples:

- ❖ Anti-acides (Hydroxyde d'Al+ hydroxyde de Mg MAALOX®) .
- ❖ Mannitol: diurétique osmotique \_ Huile de paraffine: laxatif.

**II.4.3 Médicaments d'action spécifique**

- **Remplacement d'une substance endogène ou apport d'une substance nécessaire à l'organisme (endogène).**

- ❖ Défaut de synthèse : \_ Insuline, \_ Facteurs anti-hémophiliques
- ❖ Défaut d'apport : \_ Vitamine D, \_ Vitamine B12

- **B. Interaction avec le métabolisme d'une substance endogène**

Le métabolisme désigne les transformations chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites.

- ❖ Blocage ou stimulation de la synthèse d'une substance endogène
- ❖ Blocage ou stimulation de la dégradation d'une substance endogène
- ❖ Réaction intra-cellulaire ou extra-cellulaire

\* Exemples d'inhibition: \_ IEC: inhibition de la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I \_\*AVK: inhibition des vitamines K réductases.

**II.4.4 Interaction avec les cibles des substances endogènes**

Concept de «ligand» et de «récepteur» :



- Action pharmacodynamique\_ effet thérapeutique :
- Interaction entre médicament et une cible protéique:
- **Récepteurs membranaires**
  - Récepteurs couples à la protéine G
  - Récepteurs enzymatiques
  - Récepteurs canaux

## ➤ Récepteurs nucléaires

## Récepteurs (Rc) de médiateurs endogène

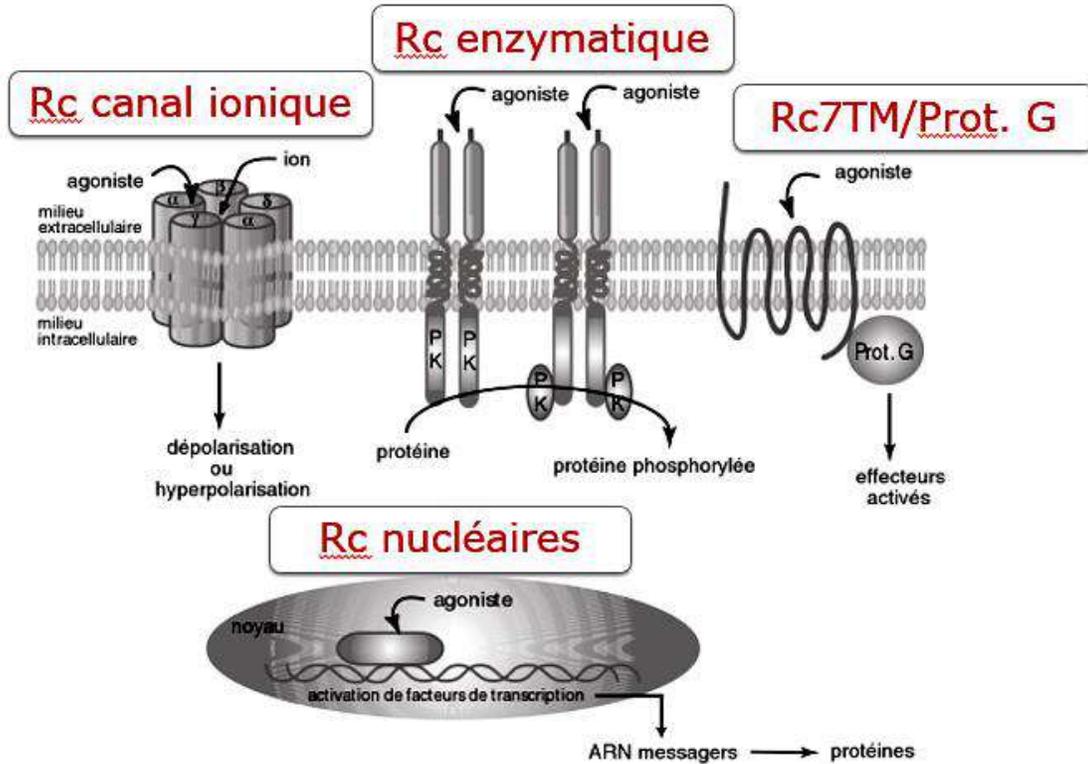


Figure n° II.11 : Les récepteurs (Rc) de médiateurs endogène

### II.4.5 Interaction avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique transmembranaire

Pompes ioniques: structures protéiques qui assurent des échange d'ions à contre-courant des gradients de concentrations . **Exemple:** \_ pompe Na/K ATPase\_ digitaliques.

### II.4.6 Interaction avec des micro-organismes

Inhibition de la synthèse d'un constituant indispensable à leur développement ou à leur survie. **Exemples:** Béta-lactamines: inhibition synthèse paroi bactérienne.

- ❖ **Agoniste:** analogue d'un médiateur chimique endogène **capable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique.

$A + R \leftrightarrow A-R \rightarrow$  Action pharmaco.  $\rightarrow$  Effet pharmaco.

- ❖ **Antagoniste:** analogue d'un médiateur chimique endogène **incapable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique.

Il ne possède donc pas d'action propre. Son effet pharmacologique est le résultat d'une opposition à l'action d'un médiateur chimique endogène ou d'un agoniste.

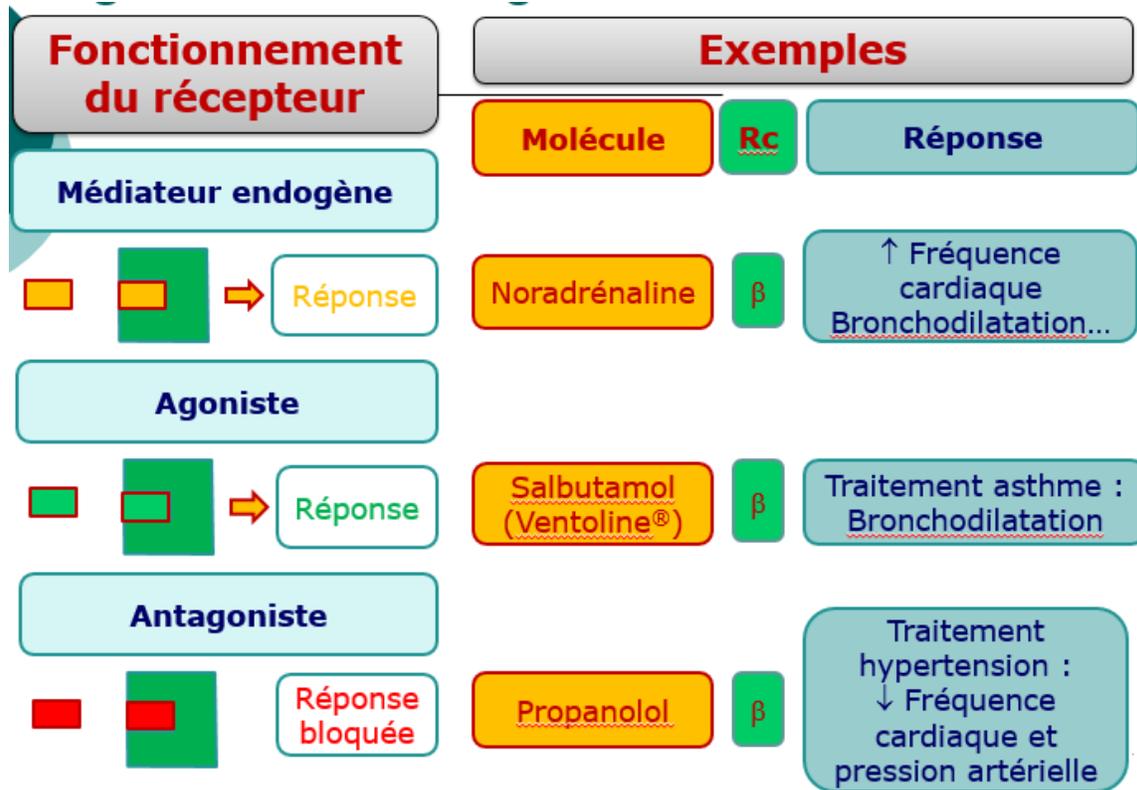


Figure n° II.12: La différence entre l'utilisation d'un médiateur endogène/agoniste /antagoniste

#### II.4.7 Efficacité et puissance d'un agoniste

La plupart des médicaments ou drogues agissent sur des cibles (récepteurs, enzymes, etc.) dont l'activation (ou le blocage) va engendrer (ou bloquer) une série de réactions biochimiques à l'origine d'un effet (thérapeutique ou indésirable). Le terme de puissance est très souvent employé pour parler de la pharmacologie d'un ligand (molécule qui interagit avec la cible).

L'affinité (facilité avec laquelle une substance se fixe sur sa cible) ne détermine pas, à elle seule, la puissance d'un ligand. En effet, cette dernière est aussi fonction de l'efficacité du ligand, c'est-à-dire de sa capacité à produire une réponse biologique après sa fixation au récepteur, d'une part, et de l'ampleur de cette réponse, d'autre part.

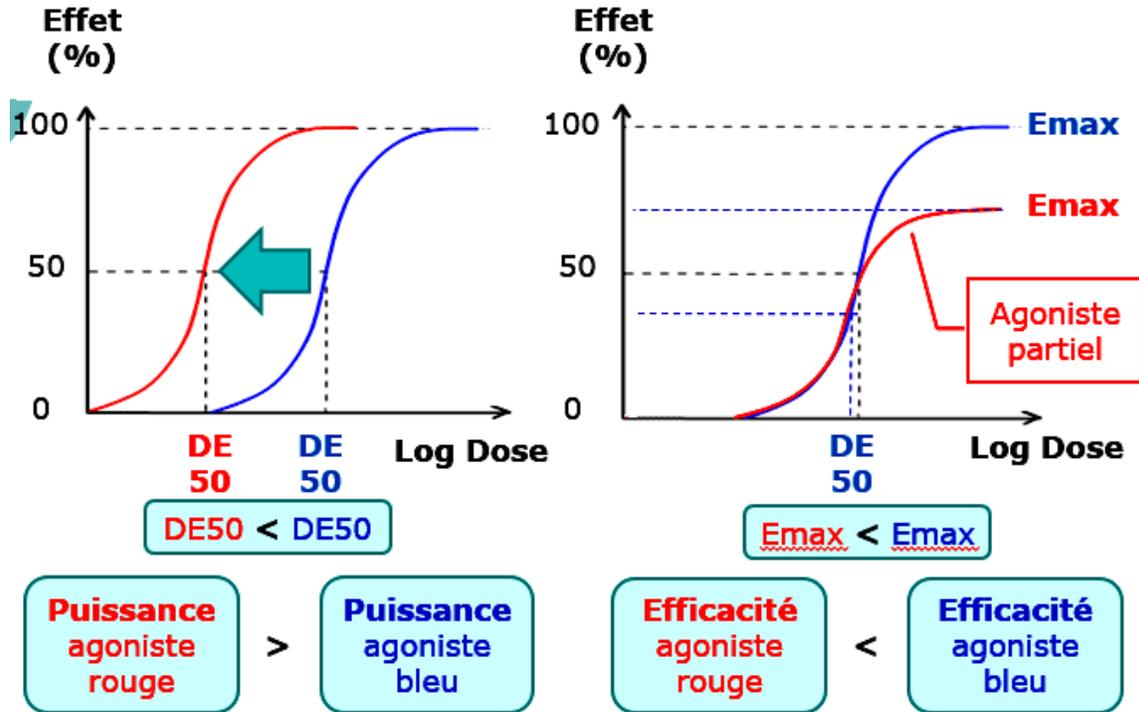


Figure n° II.12 : La différence entre la puissance et l'efficacité de deux agonistes

#### II.4.8 Antagonistes compétitifs et non compétitifs

Plusieurs types d'antagonistes peuvent être définis selon les caractéristiques des courbes concentration - réponse obtenues :

##### ❖ Antagonistes compétitifs

Les antagonistes compétitifs sont réversibles ou surmontables : ils ne modifient pas la nature et la réactivité du récepteur, une augmentation de la concentration d'agoniste permet de retrouver l'action pharmacologique antérieure, l'activité intrinsèque n'est pas diminuée; la courbe est déplacée vers la droite en fonction de la concentration de l'antagoniste et de sa puissance .

##### ❖ Antagonistes irréversibles ou insurmontables (non compétitifs)

Les antagonistes non compétitifs se lient au récepteur ou sur un autre site (effet allostérique) avec une très forte affinité ou par liaison covalente , ils peuvent aussi agir par d'autres mécanismes biochimiques. Une augmentation de la concentration d'agoniste ne permet pas de « surmonter » l'antagonisme, la quantité de récepteur disponible pour l'agoniste est moindre. Il y a diminution de l'affinité et baisse de l'activité maximale de l'agoniste.

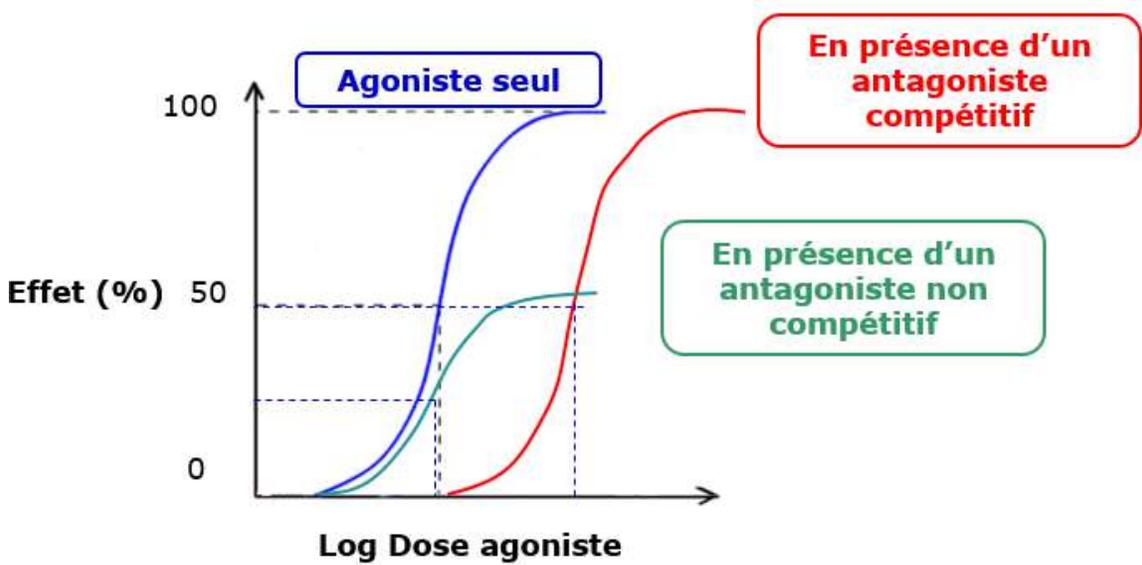


Figure n° II.14 : La différence entre antagoniste compétitif et non compétitif

#### II.4.9 Interactions médicamenteuses

Elles peuvent être liées soit à la pharmacodynamie soit à la pharmacocinétique

- ❖ **Synergie** : c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique de deux médicaments pris conjointement, exemple paracétamol plus codéine, exemple IEC plus diurétique entraînent une diminution de la PA.
- ❖ **Potentialisation** : c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique, elle concerne une des deux molécules, exemple benzodiazépines plus alcool, anti-vitamine K plus hypoglycémiant
- ❖ **Antagonisme** : c'est la diminution de l'effet thérapeutique de deux médicaments pris conjointement, exemple barbituriques plus pilule, tétracycline plus fer.

#### II.4.10 Facteurs modifiants la réponse pharmacologique

La réponse aux médicaments est variable d'un individu à l'autre, à la fois en terme d'efficacité ou de tolérance. Cette variabilité est due à des différences d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. On distingue les Facteurs liés au sujet, Facteurs liés au médicament et autres.

❖ **Facteurs endogènes**

**A- Etats physiologiques:** Age, Grossesse, Sexe, Poids et facteurs génétiques

**B- Etats pathologiques:** Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale, Insuffisance cardiaque, Obésité pathologique

❖ **Facteurs exogènes**

**A- Facteurs médicamenteux:** Chronopharmacologie, Administration réitérée d'un seul médicament et Interactions médicamenteuses.

**B-Facteurs environnementaux :** Alimentation, Tabac et Alcool.

| Facteurs de variation |                           |
|-----------------------|---------------------------|
| Facteurs endogènes    | Facteurs exogènes         |
| Etats physiologiques  | Facteurs Médicamenteux    |
| Etats pathologiques   | Facteurs environnementaux |

## II.5 La Pharmacogénétique

### II.5.1 Définition

**La pharmacogénétique** est l'étude de l'influence de la variabilité du génome dans la réponse aux médicaments. On la distingue aujourd'hui de la pharmacogénomique qui, d'un point de vue plus vaste, étudie non pas les modifications de séquence de notre génome mais le profil d'expression de nos gènes impliqués dans la susceptibilité aux maladies, et la réponse aux médicaments au niveau d'une cellule, d'un tissu, d'un individu ou d'une population.

**La pharmacogénomique** a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain. Il est cependant fréquent que les deux termes soient utilisés indistinctement ».

### II.5.2 Causes de variabilité

La variabilité interindividuelle peut être liée à

- ❖ Des états physiologiques particuliers : nouveau-nés, femmes enceintes, grand âge, sexe,...
- ❖ Des comorbidités : insuffisance rénale, insuffisance hépatique

- ❖ Des facteurs environnementaux : tabagisme, alimentation, Adhésion au traitement,
- ❖ Des facteurs génétiques.

### II.5.3 Caractérisation du métabolisme individuel

- ❖ **Phénotype** : Prise d'un médicament En l'absence de toute altération métabolique ou interaction médicamenteuse Détermination du rapport médicament /métabolite.
- ❖ **Génotype** : Prise de sang Réalisé dans les populations à risque (enfants..) Simple si les modifications génotypiques sont connues.

### II.5.4 Influence du genotype

De nombreux polymorphismes (du grec ancien = « différent » et (morphos) = «forme») génétiques sont décrits, ils affectent les gènes.

- ❖ des transporteurs des médicaments : P-glycoprotéine ;
- ❖ des enzymes responsables du métabolisme des médicaments : cytochromes P450, glucuronyl transférases ;
- ❖ des enzymes ou récepteurs cibles : vitamine K époxyde réductase, récepteurs opioïdiques.

Concernant le métabolisme des médicaments, les polymorphismes génétiques s'expriment chez les individus sous la forme de différents phénotypes. Par exemple pour le cytochrome P450 2D6, la majorité des individus présentent un métabolisme rapide (activité enzymatique normale), ce sont des métaboliseurs rapides.

Certains individus qui présentent un métabolisme lent (défaut ou absence d'activité de l'enzyme) sont métaboliseurs lents. À l'inverse certains autres individus présentant un métabolisme ultra-rapide (activité enzymatique excessive) sont des métaboliseurs ultrarapides.

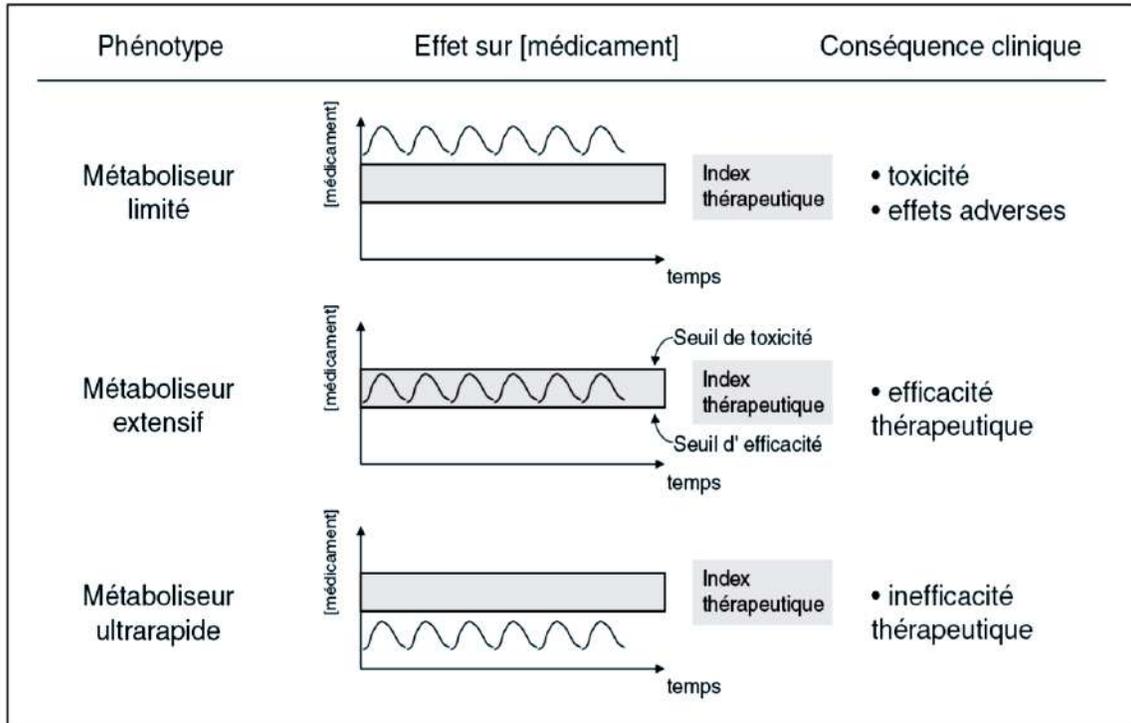
### II.5.5 Polymorphismes génétiques

Différence de la séquence d'ADN à une position donnée (gène), pour des individus d'une même espèce. Un gène est dit polymorphe lorsqu'il existe, dans une population, sous plusieurs formes chez au moins 1% des individus.

#### ❖ Conséquences des polymorphismes

La plupart de ces polymorphismes sont « muets » c'est-à-dire pas de conséquences sur les fonctions cellulaires. Certains polymorphismes peuvent toucher des gènes que l'on

sait, ou que l'on suppose, être impliqué dans la cancérogenèse. Les polymorphismes peuvent ainsi jouer un rôle dans : la prédisposition aux cancers, la progression tumorale, la réponse aux agents thérapeutiques.



**Figure n° II.15 :** Conséquences des polymorphismes sur l'efficacité thérapeutique

---

# Chapitre III

## La toxicologie fondamentale

---

*« Toutes les choses sont poison, et rien n'est sans poison; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison. »*

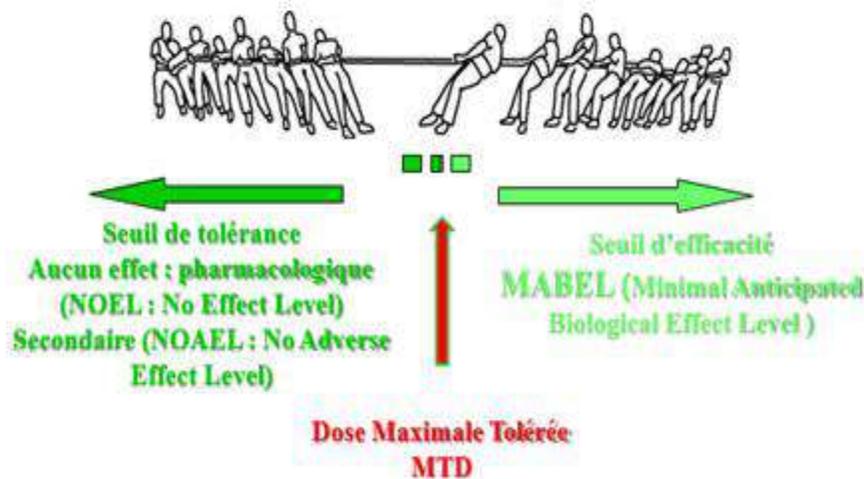
*Paracelse 1533*

### III.1 La toxicologie

#### III.1.1 Définition

**La toxicologie** : C'est une science qui s'occupe des poisons ou toxiques, de leur origine, de leurs propriétés, de leurs mécanismes d'action, de leur recherche et des moyens de lutter contre leurs actions nocives.

**La toxicité** : est la capacité intrinsèque d'un agent chimique à avoir un effet nocif sur l'organisme.



*Figure n° III.1 : La toxicologie conditionne la première dose à administré à l'homme*

#### III.1.2 Objectifs de la toxicologie

- ❖ Détermination de la 1<sup>ère</sup> dose injectée à l'homme (Phase 1) ;
- ❖ Identification des effets adverses et d'organes cibles (NOEL et NOAEL) ;
- ❖ Réversibilité des effets adverses;
- ❖ Relation effets du produit et de ses métabolites ;
- ❖ Influence du sexe, de la dose, du temps d'exposition ou d'autres facteurs

### III.2 Aspects de la toxicologie

Trois aspects de la toxicologie sont à distinguer :

- ❖ La toxicologie expérimentale;
- ❖ La toxicologie analytique;
- ❖ La toxicologie clinique.

### III.2.1 Toxicologie expérimentale

C'est la partie de la toxicologie ayant pour objet :

- ❖ L'évaluation de la toxicité aiguë d'une substance que l'on exprime par la dose qui après administration unique entraîne la mort de 50 % des animaux: c'est la dose létale 50 ou DL50 ;
- ❖ L'évaluation de la toxicité à court terme à la suite d'administrations répétées pendant un faible laps de temps ;
- ❖ L'évaluation de la toxicité à moyen et long terme, notamment du pouvoir carcinogène ;
- ❖ L'évaluation de la toxicité pour la descendance avec étude des effets sur la fécondité, sur le produit de la conception à tous les stades de la gestation (action embryoléthale, tératogène) et après sa naissance.

### III.2.2 Toxicologie analytique

Elle a pour objet l'étude des différentes méthodes analytiques (chromatographie en phase gazeuse, chromatographie en phase liquide haute performance, spectrophotométrie d'absorption atomique..) mises en œuvre pour rechercher les toxiques dans les prélèvements biologiques afin de confirmer une suspicion d'intoxication.

### III.2.3 Toxicologie clinique

C'est la partie de la toxicologie qui concerne l'étude clinique des intoxications. Elle s'intéresse aux causes et circonstances, aux doses toxiques, au mécanisme d'action toxique, aux symptômes et aux lésions observées, au diagnostic clinique et différentiel et au traitement des intoxications.

## III.3 Les principaux termes de la toxicologie

### III.3.1 Xénobiotique

Substance étrangère à la matière vivante : c'est une substance exogène.

### III.3.2 Poison

C'est une substance qui après pénétration dans l'organisme provoque des troubles d'une ou plusieurs fonctions vitales.

### III.3.3 Un danger

Représente une toxicité potentielle pouvant survenir dans un cadre ou une situation déterminés.

### III.3.4 Un risque

Est la probabilité d'apparition d'un effet nocif spécifique, souvent exprimé en pourcentage de cas, dans une population donnée pour une durée déterminée.

### III.3.5 Les effets

Lorsqu'un xéno biotique pénètre dans l'organisme, il agit sur celui-ci, les résultats de cette action sont appelés les effets.

## III.4 Qu'est-ce qu'un poison ou un toxique?

Un poison, ou toxique, est une substance capable de perturber le fonctionnement normal d'un organisme vivant. Il peut être de source:

- ❖ naturelle (ex. : poussières, pollen);
- ❖ artificielle (ex. : urée-formaldéhyde) ;
- ❖ chimique (ex. : acétone) ;
- ❖ biologique (ex. : aflatoxines, anthrax).

### III.4.1 Selon la nature chimique

On distingue

- ❖ **Les toxiques gazeux:** Oxyde de carbone CO, ammoniac NH<sub>3</sub>, anhydride sulfureux...
- ❖ **Les toxiques minéraux:** Métalloïdes (arsenic, phosphore), métaux (mercure, plomb, cadmium)...
- ❖ **Les toxiques organiques:** Alcools, phénols, composés hétérocycliques, alcaloïdes, hétérosides...

### III.4.2 Selon le mécanisme d'action toxique

Le mécanisme d'action de tous les toxiques n'est malheureusement pas connu. Les mécanismes d'action suivants sont intéressants à considérer.

#### ❖ Toxiques caustiques

Les acides et les bases concentrés, les phénols,, certains sels de métaux lourds dénaturent les protéines et causent des dommages irréversibles à toutes les cellules avec

lesquelles ils sont en contact. Ils entraînent des brûlures chimiques, très voisines des brûlures thermiques.

❖ **Toxiques thioloprives**

Ces toxiques (As, Pb, Hg) se fixent sur les groupements thiols - SH des acides aminés soufrés ou des enzymes, inhibant ainsi leurs activités. Cette inhibition enzymatique peut être levée par administration de composés riches en groupements - SH (dimercaprol, D pénicillamine) pour lesquels ces métaux présentent une plus grande affinité, Le complexe ainsi formé est hydrosoluble et donc facilement éliminable par le rein.

❖ **Toxiques méthémoglobinisants**

Nitrates et nitrites, chlorates, paracétamol chez le chat. Ils oxydent le fer ferreux (Fe<sup>++</sup>) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe<sup>+++</sup>), inapte au transport de l'oxygène, entraînent la mort par anoxie cellulaire.

❖ **Toxiques convulsivants**

C'est le cas de la strychnine, du métaldéhyde, de la crimidine.

❖ **Toxique anti-cholinestérasiques**

Les insecticides organophosphorés et les carbamates ont une grande affinité pour les cholinestérasés et entrent en compétition avec l'acétylcholine qui est leur substrat naturel. Les organophosphorés sont hydrolysés. L'acétylcholine n'est plus détruite immédiatement après la libération dans le système nerveux s'accumule dans l'organisme provoquant des manifestations toxiques.

❖ **Toxiques provoquant des biosynthèses anormales**

Le plomb agit sur la biosynthèse de l'hème, à partir du succinyl coenzyme A. Le plomb perturbe la biosynthèse des porphyrines en s'opposant à la condensation de 2 molécules d'acide delta amino-lévulinique pour former le porphobilinogène, puis en ralentissant la transformation des coproporphyrines en protoporphyrines et des protoporphyrines en hème.

❖ **Autres manifestations toxiques**

Les autres manifestations de la toxicité révélées par des études expérimentales (pouvoir irritant, action allergisante, atteinte hépatique, rénale, sanguine, etc...) doivent également être prises en considération pour l'évaluation du risque toxique pour les animaux.

❖ **Selon la nature du danger**

En fonction de divers critères (propriétés physiques et chimiques, nature et intensité des effets toxiques, conditions d'exposition,...), les substances et préparations dangereuses sont classées en **15 catégories de danger désignées par des abréviations et des symboles (Pictogrammes)**.

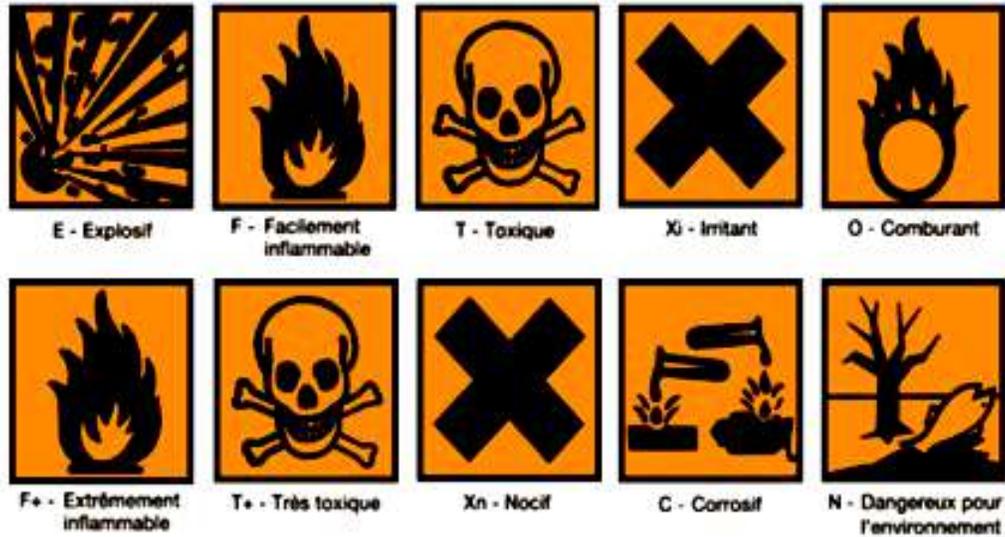


Figure n°III.2 : Les pictogrammes des différents catégories du danger

### III.5 La relation dose-effet

C'est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu, l'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet sauf (mort ou cancer, effet tout ou rien).

### III.6 La relation dose –réponse

Désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique, lorsque la dose augmente, un plus grand nombre d'individus sont affectés dans la population exposée. Il est très essentiel en toxicologie d'établir ces relations (dose/effet) et (dose/réponse) en médecine surtout en (épidémiologie).

| Effet |           |
|-------|-----------|
|       |           |
| Aigue | Chronique |

|            |           |   |   |
|------------|-----------|---|---|
| Exposition | Aigue     | Effet à court terme suite à exposition à court terme Ex : irritation cutanée suite à contact avec acide   | Effet à long terme suite à exposition à court terme Ex : trouble respiratoire persistant suite à inhalation d'une forte concentration de chlore |
|            | Chronique | Effet à court terme suite à exposition à long terme Ex : sensibilisation cutanée à l'éthylène diamine suite à des contacts répétés pendant plusieurs années | Effet à long terme suite à exposition à long terme Ex : Cancer du foie provoqué par l'exposition orale à l'éthanol pendant plusieurs années     |

Tableau n° III.1 : Différence entre exposition et effet

### III.7 Différentes catégories d'intoxication

La toxicité se différencie selon:

- ❖ La nature du produit toxique (toxicité directe ou indirecte)
- ❖ Les effets toxiques (aigue, à moyen terme et à long terme)

#### III.7.1 Selon la nature du produit toxique

##### ❖ Toxicité directe

La toxicité directe est due à la molécule du xénobiotique lui-même (sans qu'aucune biotransformation).

##### ❖ Toxicité indirecte :

La toxicité indirecte peut être due à deux facteurs: Soit à un des métabolites qui est toxique, Soit à l'ingestion d'un aliment ou d'une substance contaminée par un toxique.

#### III.7.2 Selon les effets toxiques

##### ❖ Intoxications aigue ( short term)

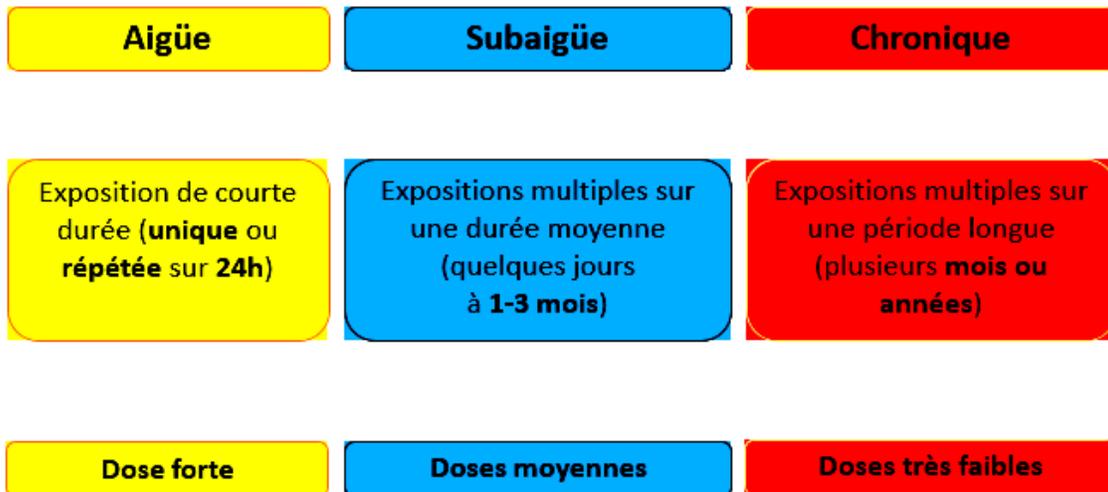
Elle résulte de l'administration d'une dose unique ou de fractions de doses réparties sur 24 h. Elle entraîne la mort ou une anomalie particulière comme les troubles nerveux, une altération de la formule sanguine. (DL50).

❖ **Intoxications sub aigues (à moyen terme)**

Elle résulte de l'administration d'une substance pendant une période allant de 14 jours à 3 mois (expositions répétées pendant un temps limité).

**Intoxications chronique (à long terme)**

Résulte de l'absorption répétée, pendant un temps suffisamment long (+ 90 jours – 18 mois) de faibles doses de toxique. Il s'agit d'une toxicité qui apparaît par cumul du toxique dans l'organisme appelée « toxicité cumulative ».



*Figure III.3: Différents types de toxicité (aigüe/subaigüe/chronique)*

**III.8 Les paramètres de la Toxicité****III.8.1 Dose efficace 50(DE50 )**

La dose efficace DE50 c'est la dose qui inhibe l'apparition de 50% du symptôme de la pathologie expérimentale induite chez les animaux de laboratoire.

**III.8.2 Dose létale 50( DL50 )**

La dose létale DL50 est l'expression numérique, sur le plan expérimental, de la toxicité aiguë. DL50 = Quantité de produit qui provoque la mort chez 50% des animaux traités.

**III.8.3 Dose sans effet**

Elle est déterminée à partir des études de toxicité chronique, calculs statistiques -> on détermine la dose sans effets toxiques (au-delà la molécule devient toxique). La dose s'exprime en mg de produit toxique par kilos de poids des patients et par jour (mg/kg/j).

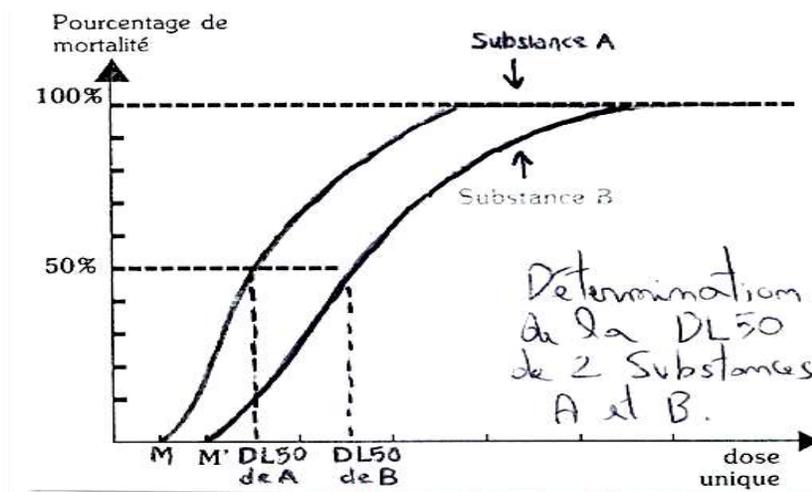
### III.8.4 Dose Journalière Admissible

Quantité de produit qui peut être consommé quotidiennement, même pendant toute une vie, sans entraîner de risque pour la santé.

### III.8.5 Index thérapeutique( IT)

C'est, pour une substance, le rapport de deux quantités caractérisées, celles de la dose létale 50 ( DL 50), soit la quantité d'une substance créant la mort chez 50 % des individus, et de la dose efficace 50 (DE 50) soit la dose nécessaire pour produire les effets désirés chez 50 % des individus. Nous calculons l'index thérapeutique de cette façon.

$$IT = DL\ 50 / DE\ 50$$



**Figure n°III.4 :** Détermination de la DL 50 de la substance A et B

Quelle est la substance(A ou B) la plus toxique d'après la figure ?

La toxicité B moins élevée que A car pour une dose unique plus faible A provoque la mort de 50% des cobayes

## III.9 Les facteurs de modulation de la toxicité

### III.9.1 Les facteurs dépendant du patient

L'état physiologique : l'âge, le sexe, grossesse, les facteurs génétiques et l'état pathologique

### III.9.2 Les facteurs liés au xenobiotique

#### ❖ Propriétés physico-chimiques du médicament

La liposolubilité peut être un facteur favorisant l'absorption. Ex : les patchs nicotiques nécessitent que le patient stoppe définitivement le tabac sinon il y aura un surdosage.

#### ❖ Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques

Les substances dont la demi-vie d'élimination est longue s'accumulent dans l'organisme avec un risque toxique accru. Certains xenobiotiques sont métabolisés par des mécanismes mettant en jeu des molécules que l'organisme possède mais en quantité limitée, donc quand ces mécanismes sont saturés, l'effet toxique apparaît.

### III.9.3 Facteurs liés à la voie d'administration

L'action d'un médicament est plus ou moins rapide selon la voie d'administration. On classe les voies par ordre de risque potentiel décroissant : IV > pulmonaire > SC > IM > ID > rectale > orale > cutanée.

### III.9.4 Facteurs liés à l'environnement

Les aliments, le tabac, le soleil.

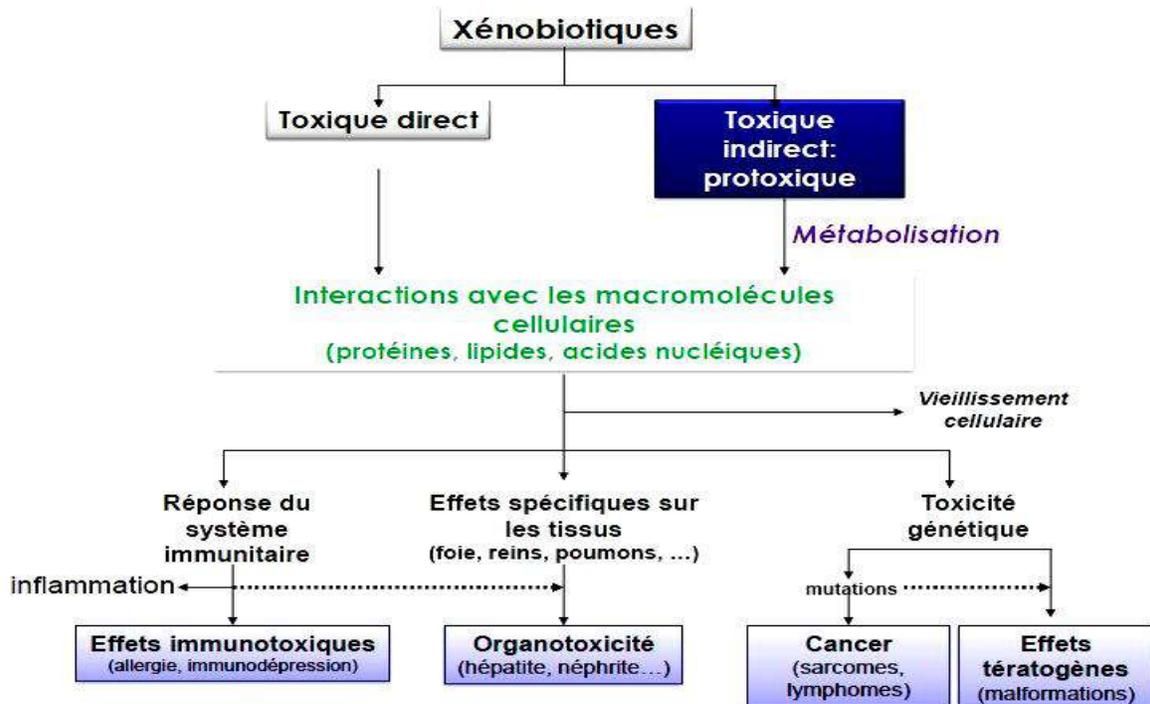


Figure n° III.5 : Les différents type de toxicité d'un xenobiotique

### III.10 Les principaux points de la toxicité médicamenteuse

#### III.10.1 Mutagenèse

Le phénomène de mutagenèse résulte d'interactions entre des agents mutagènes et le matériel génétique des organismes. L'action se traduit par des mutations génétiques et/ou des modifications chromosomiques.

#### III.10.2 Cancérogène

Processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes, envahissant progressivement les tissus et capables de migrer en provoquant l'apparition de foyers secondaires (métastases).

#### III.10.3 Tératogène

Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogenèse) après exposition de la femme enceinte à des facteurs d'altération exogènes.

#### III.10.4 La reprotoxicité: Toxicologie de la reproduction

*Etudie les effets sur la fertilité, le développement embryonnaire et le développement périnatal.*

- ❖ **Génotoxicité:** altération de l'ADN
- ❖ **Cytotoxicité:** dysfonctionnement de la cellule: mort cellulaire
- ❖ **Immunotoxicité :** Modification du nombre de cellules du système immunitaire. 2 types d'effets :
  - **L'immunosuppression:** augmente la sensibilité aux infections
  - **L'immunostimulation:** se manifeste par le développement d'une maladie auto-immune ou par un syndrome allergique

### III.11 Les phases du processus d'intoxication

#### III.11.1 La phase d'exposition

Mise en contact avec le toxique suivie de sa résorption

#### III.11.2 La phase toxico cinétique

Elle 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.

### III.11.3 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 ou bio disponibilité. C'est à l'issue de la phase toxico dynamique que l'on peut observer les effets toxiques d'une substance.

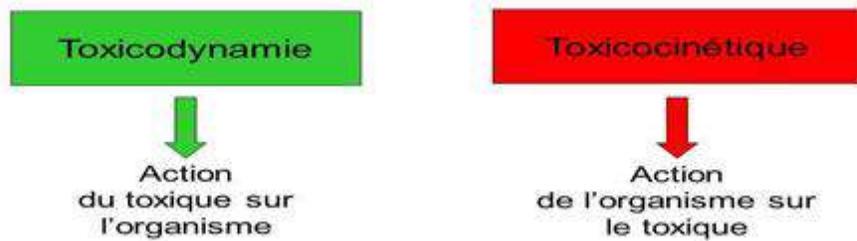


Figure n° III.6 : La différence entre la toxicodynamie et la toxicocinétique

### III.12 La phase toxico cinétique (A.D.M.E)

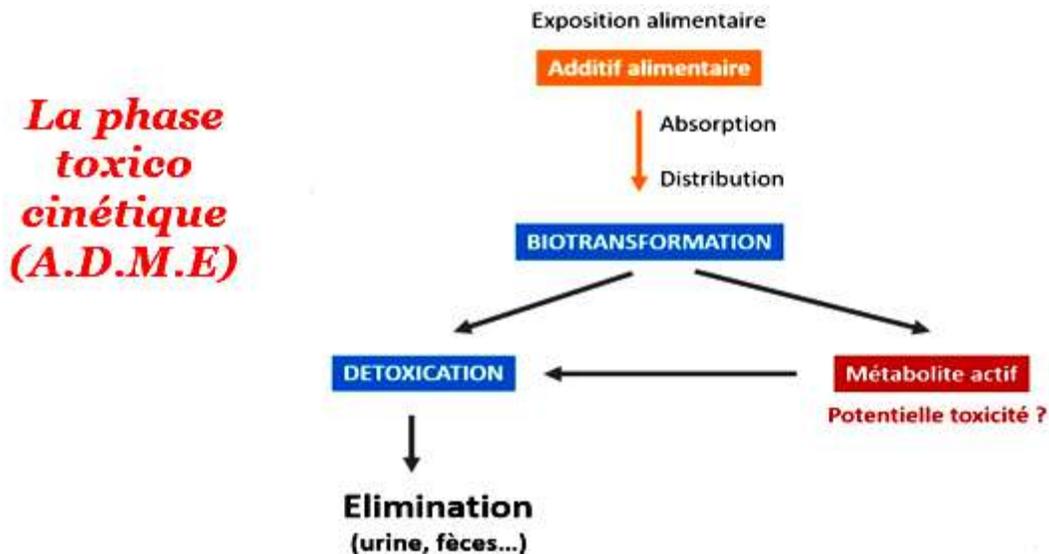


Figure n° III.7: Schéma simplifié de la toxicocinétique d'un additif

### III.12.1 Absorption

Différentes voies de pénétration sont possibles.

#### ❖ La voie cutanée

La voie cutanée soit par **absorption** (voie percutanée) soit **lésion** (voie transcutanée). La première barrière rencontrée par le toxique est l'épiderme et surtout la couche cornée .

#### ❖ 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.

#### ❖ Voie digestive

Les toxiques pénètrent dans le tube digestif avec l'eau, les aliments. En dehors de produits particulièrement caustiques, les effets ne se produisent qu'après absorption.

Dans l'estomac les acides faibles, à l'inverse des bases faibles, sont facilement diffusibles.

Dans l'intestin ce sont les bases faibles qui sont les plus facilement absorbées. D'autre part à ce niveau, des phénomènes de transport actif peuvent intervenir pour certains toxiques (thallium, plomb).

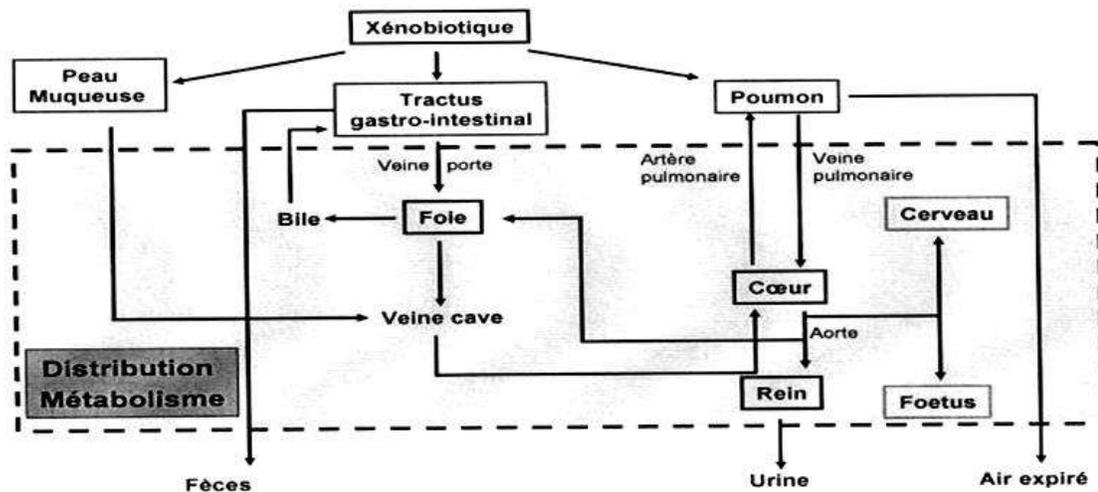


Figure n° III.8: Les voies de pénétration des toxiques dans l'organisme

### III.12.5 Résorption des toxiques

#### ❖ Diffusion passive

La plupart des toxiques sont absorbés par diffusion passive: la diffusion s'effectue suivant le gradient de concentration jusqu'à l'équilibre de part et d'autre de la membrane si le phénomène est statique.

Les membranes biologiques étant lipophiles, plus le degré de lipophilie du toxique est important, mieux il traverse les membranes. Le temps nécessaire pour qu'un équilibre entre un organisme et le milieu extérieur soit atteint dépend :

- ❖ De sa lipophilie
- ❖ De sa concentration
- ❖ De la surface d'échanges (digestive - respiratoire - cutanée)

C'est par ce type de diffusion passive que l'accumulation de toxiques a lieu le long de la chaîne alimentaire

#### ❖ Filtration

Le flux de l'eau au travers des pores membranaires peut produire le passage de toxiques. Les pores de la plupart des cellules ont un diamètre d'environ 4 nm: seuls les toxiques hydrosolubles de masse molaire faible (100-200) peuvent les traverser.

#### ❖ Transport actif

Il implique l'intervention d'un transporteur macromoléculaire situé d'un côté de la membrane. Le complexe ainsi formé diffuse de l'autre côté où la substance ainsi transportée est libérée.. Le transport s'effectue contre un gradient de concentration.

#### ❖ Organes cibles

Les différents organes n'ont pas la même sensibilité aux toxiques du fait de leurs particularités métaboliques. La concentration du produit et/ou de ses métabolites intervient au niveau des spécificités d'action. La concentration dans les organes-cibles résulte des différentes étapes : absorption, distribution, biotransformation. Quand les cellules ont une grande affinité pour des molécules déterminées, cette particularité entraîne une absorption sélective de certains produits au niveau de certains organes.

- ❖ Le foie et les reins du fait de leur forte mobilisation sanguine sont des sites de distribution importants.

- ❖ Le foie, site privilégié des biotransformations est sensible à l'action d'un plus grand nombre de toxiques

### III.12.6 Distribution des xénobiotiques

Elle concerne le passage des xénobiotiques de la circulation générale vers les tissus et organes, ou des effets toxiques peuvent se développer et une accumulation se produire.

La distribution fait intervenir les mécanismes de diffusion passive et de transport actif. Elle est sous la dépendance :

- ❖ de la liaison du toxique pour les protéines plasmatiques
- ❖ de l'affinité pour les protéines tissulaires
- ❖ du débit sanguin de l'organe concerné
- ❖ des barrières que l'organisme met en œuvre pour se protéger

L'affinité des xénobiotiques pour un tissu est influencée par leurs caractéristiques physicochimiques et la composition des tissus de l'organisme

- ❖ **Les albumines**, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains contaminants. La liaison aux protéines plasmatiques, est réversible, limite la distribution des substances en dehors du compartiment vasculaire vers d'autres tissus.
- ❖ **Les métallothionéines** (protéines) présentes dans le foie, possèdent une affinité pour fixer certains métaux (cadmium et le zinc) constitue une forme de protection

### III.12.7 Diffusion et distribution des toxiques

Les toxiques transportés surtout par le sang sont retrouvés :

- ❖ Dans les hématies (composés apolaires tels les anesthésiques généraux, le plomb, le monoxyde de carbone)
- ❖ Dans le plasma sous diverses formes : soit libres dans le cas de substances polaires, soit liées aux protéines (albumines et lipoprotéines), dans le cas des molécules apolaires : les premières vont diffuser rapidement dans le secteur extracellulaire et seront facilement filtrés par le rein. Les secondes par leur fraction libre plasmatique en équilibre avec la fraction liée vont pénétrer plus facilement mais plus lentement et plus sélectivement dans le territoire en traversant les membranes cellulaires. De ce fait les composés lipophiles auront tendance à se localiser dans les territoires riches en lipides tels le système nerveux

### III.12.8 Biotransformation des toxiques

Dès lors qu'ils sont introduits dans l'organisme, les toxiques peuvent subir une transformation métabolique appelée biotransformation.

Les réactions de biotransformation se produisent au niveau du foie, des poumons, de l'estomac, de l'intestin, de la peau et des reins pour rendre les molécules plus polaires.

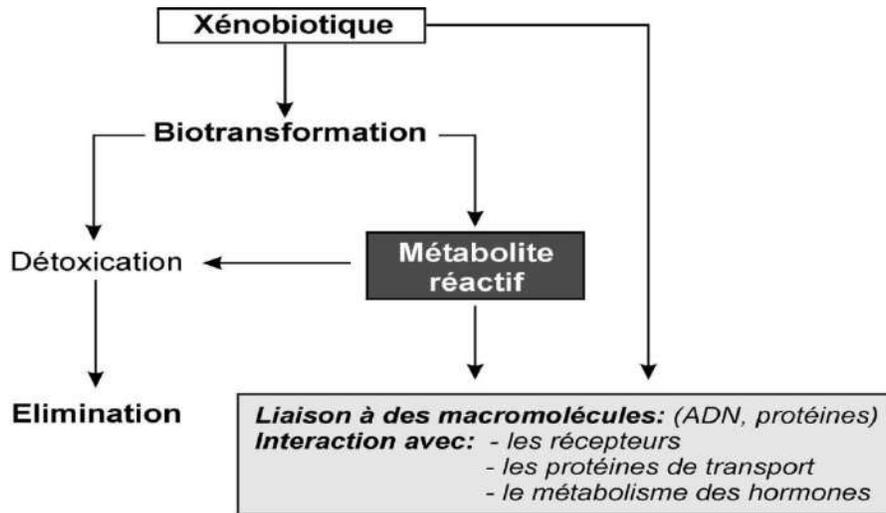


Figure n°III.9 : La biotransformation des toxiques

Le métabolisme des xénobiotiques se décompose en 03 phases qui aboutissent au final à l'élimination des substances étrangères dans la bile et l'urine.

#### ❖ Les Réactions de la phase I :

Fonctionnalisation , catalysent les réactions d'oxydoréduction et d'hydrolyse .

#### ❖ Réactions de la phase II

Conjugaison avec un ligand comme les sulfates, l'acide glucuronique, l'acétate ou le glutathion .

#### ❖ Les réactions de la phase III

(P-glycoprotein ou Pgp, multidrug resistance associated proteins ou MRP) transportent au travers des membranes les xénobiotiques conjugués en vue de leur élimination de la cellule.

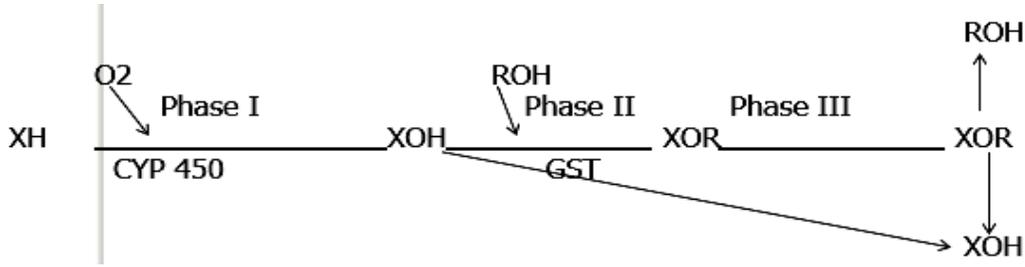


Figure n° III.10 : Le métabolisme du xénobiotique

#### ❖ Devenir des xénobiotiques

La détoxification se fait par hydrolyse, oxydation puis conjugaison dans le foie. Les produits obtenus sont moins toxiques, plus hydrosolubles : leur élimination par voie urinaire, digestive et respiratoire. Séquestration physique de produits non biodégradables ou de leurs métabolites est effectuée par le tissu adipeux lorsque le toxique est lipophile : DDT, biphényles polyhalogénés (PCB : polychlorobiphényle), dioxines. Ces transformations métaboliques conduisent à une bioinactivation ou au contraire à une bioactivation ou biotoxification.

### III.13 ELIMINATION DES TOXIQUES

Plusieurs voies d'excrétion existent dont les plus importantes sont : rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait). L'excrétion urinaire ou fécale d'une substance est fortement affectée par ses propriétés physiques (poids moléculaire), sa fixation éventuelle aux protéines plasmatiques et sa polarité.

#### III.13.1 L'élimination urinaire

La filtration glomérulaire concerne la plupart des toxiques dont le poids moléculaire est inférieur à environ 65 000, et non ceux de grande taille ou liés aux protéines. Les toxiques sont excrétés par diffusion et sécrétion tubulaire.

#### III.13.2 L'élimination biliaire

Les composés polaires, les dérivés conjugués liés aux protéines plasmatiques sont éliminés par le foie. Une fois dans la bile, où ils sont rarement réabsorbés dans le sang, ils sont éliminés dans les selles.

#### III.13.3 L'élimination pulmonaire

Élimination de substances volatiles : solvants, alcool. Cette voie concerne plus particulièrement les gaz et les liquides volatils. L'élimination des toxiques se fait par

diffusion à travers les membranes cellulaires. Les poumons représentent une voie importante d'excrétion des substances, ou de leurs métabolites, s'ils sont présents dans le sang sous forme gazeuse. Les gaz sanguins sont excrétés par diffusion passive à partir du sang vers les alvéoles, les gaz les moins solubles étant mieux éliminés. Les liquides volatils, dissous dans le sang, sont excrétés par l'air expiré à un taux qui est fonction de leur tension de vapeur.

### **Autres voies**

Le lait maternel est une voie d'élimination des composés basiques du fait de l'acidité du lait et des composés lipophiles. La salive et la sueur sont des voies d'excrétion mineures

## **III.14 La phase toxico dynamique**

### **III.14.1 Notion de récepteur moléculaire**

Le récepteur physiologique possède 2 propriétés fondamentales :

- ❖ Il reconnaît spécifiquement un agent toxique.
- ❖ Il produit un effet biochimique ou biophysique en réponse à la fixation de cet agent toxique.

La quasi-totalité des substances toxiques est électrophile ou le devient après bio transformation. Les récepteurs moléculaires sont donc des sites nucléophiles. (Radicaux contenant des hétéros atomes OH, SH, NH-,... portés par des biomolécules ADN, ARN, protéines...

#### **❖ Toxicité directe**

Ce sont des produits doués d'une grande réactivité chimique, Ils agissent directement sur l'organisme (organes cibles) sans qu'aucune transformation, c'est le cas des produits alkylants sont capables d'introduire sur une molécule donnée un groupement hydrocarboné de type alkyle.

Au niveau cellulaire, les agents alkylants attaquent les protéines et les acides nucléiques, ce qui transforme ces constituants cellulaires en dérivés substitués qui sont modifiés et ne peuvent plus assurer normalement leurs fonctions.

**❖ Toxicité indirecte**

La substance n'est pas toxique mais nécessite une métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme pour qu'un effet toxique se manifeste (foie) des mécanismes enzymatiques de métabolisation existent également dans d'autres organes (reins, cerveau, placenta, poumons, peau, cavité nasale...). Ceci explique la toxicité sélective de certains composés leur interaction avec les protéines amènera à une nécrose plus ou moins réparable, à des atteintes immunitaires. tandis que l'interaction avec les acides nucléiques (ADN) pourra déclencher l'apparition d'une mutation suivie éventuellement d'un processus tumoral.

**III.14.2 Action toxique sur les biomolécules****❖ Action basée sur une liaison réversible**

Les effets réversibles disparaissent dès que l'exposition à la molécule toxique cesse, les effets irréversibles persistent voire progressent après la phase d'exposition.

Action basée sur liaison réversible (non covalente):la propriété fondamentale de cette action est qu'elle est liée à la concentration du toxique les fluides de l'organisme et que cette action disparaît avec l'élimination du toxique. Le facteur temps est un paramètre important, à cause des longueurs de la phase d'expositions. Parmi les toxiques ayant une liaison réversible avec leur site moléculaire :les pesticides organophosphorés, les pesticides carbamates.

**❖ Action basée sur une liaison irréversible**

Ce type de réaction s'intéresse les molécules chimiquement réactives , les effets toxiques dépend du type de biomolécules touché. Les toxiques sont en principe toujours activés avant d'exercer leur action et se sont les sites nucléophiles (NH<sub>2</sub>,SH) des biomolécules qui sont visés ;les liaisons sont covalentes et stable. Parmi les effets toxiques observés, on range la mutagenèse, la cancérogenèse, la tetratogènèse, la sensibilisation allergique. Cette situation concerne les radiations ionisantes.

---

# *Chapitre IV*

## *Aspects techniques*

---

## IV.1 Pharmacologie expérimentale

### IV.1.1 Définition

La pharmacologie expérimentale permet de sélectionner des molécules présentant une activité pharmacodynamique. Le modèle en pharmacologie expérimentale c'est un système qui vise à reproduire un effet pharmacologique en dehors du sujet original. On peut utiliser l'animal entier, un organe isolé ou une culture cellulaire.

La réponse biologique en pharmacologie expérimentale :

- ❖ **Réponse qualitative** : effet du tout ou rien, exemple : souris présentant ou non des convulsions après injection d'une substance pro convulsivante ;
- ❖ **Réponse quantitative** : réponse mesurable (durée, intensité).

### IV.1.2 Evaluation quantitative de l'activité pharmacologique

**La dose efficace 50:** DE50 : la dose qui inhibe l'apparition de 50% du symptôme de la pathologie expérimentale induite chez les animaux de laboratoire.

### IV.2.3 Détermination

- A. Induction de la pathologie ;
- B. Administration de la substance médicamenteuse à l'animal ;
- C. Mesure du symptôme caractéristique de la pathologie induite ;
- D. Mesure du % d'inhibition du symptôme par rapport à un lot témoin (administration de plusieurs doses croissantes (D1, D2, D3, D4...) à plusieurs lots de souris (lot1, lot2, lot3, lot4...)).

## IV.2 Toxicologie expérimentale

Les études de toxicologie visent aussi à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant.

### IV.2.1 Essais pré-requis

Dont la réalisation est indispensable avant toute tentative d'administration à l'homme :

- ❖ Essais de toxicité par administration unique: toxicité aigue ;
- ❖ Essais de toxicité par administration réitérée à court terme: toxicité subaiguë ;
- ❖ Essais de mutagenèse .

#### IV.2.2 Essais post-requis

Les essais post-requis pour lesquels on prend le risque de les réaliser conjointement avec les essais cliniques chez l'homme :

- ❖ Essais de toxicité par administration répétée à long terme: toxicité chronique ;
- ❖ Essais de cancérogenèse ;
- ❖ Essais de tératogenèse (sur la reproduction).

#### IV.2.3 Etudes précliniques

Le développement préclinique consiste à évaluer in vivo dans des systèmes vivants non humains l'activité d'un candidat médicament issues des phases de la recherche expérimentale pour connaître son profil de sécurité. Le développement préclinique fait en particulier appel à l'expérimentation animale, qui est une étape indispensable à la connaissance d'un futur médicament avant de l'administrer à l'homme. Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie.

#### IV.2.4 Les essais cliniques

##### ❖ Définition

Toute **investigation** (étude) menée sur des sujets humains **malades** ou **sains** en milieu hospitalier et/ou ambulatoire et qui englobe non seulement les essais à buts **thérapeutiques** (médicaments, les techniques et méthodes chirurgicales ..... ) mais également les essais à but **diagnostic**.

Un essai thérapeutique est une méthode visant à préciser sur une population sélectionnée et surveillée les effets d'un **médicament** sur une maladie bien précise.

##### ❖ L'intérêt des essais cliniques :

- L'efficacité thérapeutique;
- La sécurité d'emploi et la tolérance ;
- L'identification de toutes les réactions indésirables ;
- La détermination des paramètres pharmacocinétiques (modalités d'absorption, distribution... ) ;
- Evaluation de mécanisme d'action;
- Evaluation après mise sur le marché.

Les essais cliniques des médicaments comportent normalement 4 phases correspondant à un ordre clinique dans leur réalisation.

**Les essais de phase I, II et III** doivent être réalisés avant la commercialisation du médicament pour constituer le dossier d'AMM.

**L'essai de phase IV** est réalisé après commercialisation. Jusqu'à présent, aucun texte officiel fixant le cadre précis pour le développement de ces différentes phases.

#### **IV.2.5 Les essais cliniques de phase I: Etude de la première administration chez l'homme (Tolérance)**

La phase I des essais cliniques correspond aux premières administrations à l'homme d'un nouveau médicament.

##### **Objectifs**

Les principaux objectifs des essais cliniques de phase I sont :

- ❖ Etudier la tolérance clinique et biologique du médicament et déterminer la dose ; maximale tolérée par l'homme ;
- ❖ Etudier les propriétés pharmacodynamiques du médicament à l'aide de méthodes non invasives et, si possible, déterminer la dose minimale active;
- ❖ Etudier la pharmacocinétique et le devenir du médicament chez l'homme après administration intraveineuse et orale (différentes voies).

##### **Critères d'inclusion des sujets:**

- ❖ Volontaires sains (après réalisation d'examen clinique et bilan biologique) ;
- ❖ Age;
- ❖ Sexe;
- ❖ Poids.

##### **Critères d'exclusion des sujets :**

- ❖ Sujet ayant un antécédent médical ou chirurgical ;
- ❖ Sujet ayant manifesté des réactions allergiques ;
- ❖ Toute affection évolutive : cardiovasculaire, hépatique, rénale, digestive ou neurologique ;
- ❖ Sujet obèse;
- ❖ Sujet alcoolique ou fumeur (> 10 cigarettes / j) ;
- ❖ Femme enceinte ou en période de procréation ;

- ❖ Malades mentaux.

#### **IV.2.6 Les essais cliniques de phase II: Etude de l'efficacité pharmacologique (Efficacité)**

Les essais cliniques de phase II concernent essentiellement l'homme malade, au contraire de phase I. Il s'agit des premières administrations chez des sujets atteints de pathologies cibles. Il s'agit d'accroître les connaissances sur les effets pharmacologiques chez le malade en fonction de la posologie ou de la dose administrée.

##### **❖ Objectifs et justifications**

- Mettre en évidence un ou des effets thérapeutiques ;
- Déterminer la relation dose/effet et si possible , la relation concentration circulante/effet ;
- Déterminer la ou les posologies;
- Détecter les effets indésirables à court terme ;
- Evaluer les caractéristiques pharmacocinétiques du produit chez le malade sans ou avec tares.

##### **❖ Choix des sujets**

- Les premières administrations se feront chez des malades sévères et même résistants aux traitements de référence ;
- Les malades sont sélectionnés ultérieurement;
- Sujets à bas risque : pour éviter des interruptions prématurées à cause d'évènements intercurrents ;
- Assez homogènes : pour réduire le nombre de sujets et les variations des critères d'activité.

#### **IV.2.7 Les essais cliniques de phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique (Comparative)**

##### **❖ Objectifs et justifications**

- Confirmer les résultats obtenus en phase II dans une grande population de malades ;
- Evaluation du rapport bénéfice/risque en comparaison à un produit de référence ;

- Recherche des effets indésirables à large échelle ;
- Détermination des conditions optimales de prise de médicament (durée de TRT, modalités d'arrêt, conditions de surveillance...).

#### **IV.2.8 Caractéristiques d'un essai clinique en phase III**

- ❖ Dernier essai clinique avant AMM;
- ❖ Essai en situation réelle;
- ❖ Essai contrôlé (groupe comparatif);
- ❖ Nombre important de malades (plusieurs centres : essai multicentrique) ;
- ❖ Durée importante ( 1 à 3 ans ou plus) ;
- ❖ Essais très lourds (grande rigueur au niveau de toutes les étapes : application des BPC « Bonnes Pratiques Cliniques »).

#### **IV.2.9 Les essais cliniques de phase IV ou post-marketing: Après AMM (Pharmacovigilance)**

- **Objectifs**
  - Evaluer les effets indésirables à large échelle, (certains et rares ne sont observés que pendant cette phase) ;
  - Mieux cerner l'efficacité thérapeutique et la tolérance dans les conditions habituelles d'utilisation ;
  - Préciser le maniement du médicament selon des terrains particuliers (sujet âgé) ;
  - Situer l'activité du nouveau produit par rapport aux médicaments habituellement utilisés dans l'indication thérapeutique visée ;
  - Affiner la posologie;
  - Tenter de comprendre son mécanisme d'action.

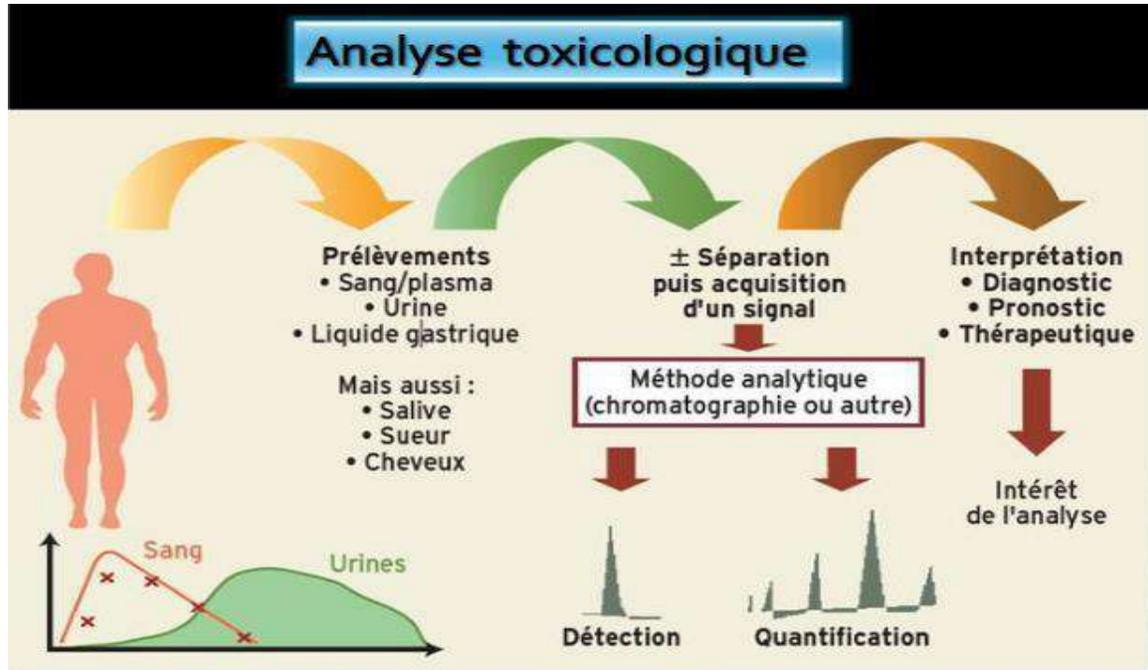


Figure IV.1 : Les méthodes d'évaluation de la toxicité

## IV.3 Modèles animaux utilisés

### IV.3.1 Définition

Un **modèle animal** est un animal non humain ayant une affection similaire à une affection humaine et servant de modèle pour l'étude de cette affection. L'*American National Research Council Committee on Animal Models for Research and Aging* propose la définition suivante : « En recherche biomédicale, un modèle animal est un modèle permettant l'étude de données de référence sur la biologie ou le comportement, ou chez lequel on peut étudier un processus pathologique spontané ou induit, celui-ci ayant un ou plusieurs aspects communs avec un phénomène équivalent chez l'humain ou d'autres espèces animales. »

### IV.3.2 Description

Tous les êtres vivants présentent des similitudes biologiques que ce soit au niveau morphologique, génétique, biochimique et physiologique, ce qui permet d'utiliser les animaux comme modèle d'étude de l'homme. Une grande partie de nos connaissances en biochimie, physiologie ou pharmacologie ont été acquises grâce à l'étude de modèles animaux, qui n'auraient pu être expérimentées sur l'homme pour des raisons éthiques et religieuses.

### IV.3.3 Le choix de l'animale de l'expérience

Pour l'étude d'une éventuelle toxicité d'une substance, il est utile de choisir l'animal susceptible de reproduire les effets, à craindre chez l'homme, de la substance à tester.

- ❖ **animaux de laboratoire (rat, lapin, chien, ...)** ;
- ❖ **animaux terrestres (volaille, ver de terre,...)** ;
- ❖ **animaux marins (poisson, grenouille);**
- ❖ **animaux aériens ou volants (oiseau, insectes,...).**

Le choix du modèle animal le plus approprié selon la condition à étudier est délicat et fondamental afin de pouvoir valider l'extrapolation qui sera faite à l'homme par la suite.

Les modèles animaux destinés à l'étude des maladies touchant l'homme peuvent être répartis en différents groupes:

- A. Modèles naturels** ou « spontanés », qui présentent de façon naturelle une condition similaire à une condition humaine.
- B. Modèles expérimentaux** chez qui les chercheurs reproduisent expérimentalement une affection.
- C. Modèles génétiquement modifiés** chez qui le code génétique est manipulé afin d'entretenir l'apparition de la condition à étudier. Pour modifier le génome de ces animaux génétiquement modifiés, on peut soit insérer un ADN étranger, soit soit remplacer ou neutraliser certains gènes
- D. Modèles négatifs** qui présente des résistances à une affection donnée et dont l'étude permet de comprendre les causes et les bases physiologiques de la résistance à la maladie.
- E. Modèles orphelins** qui présentent naturellement des affections n'ayant pas d'équivalent chez l'homme.

### IV.3.4 L'expérimentation animale

L'**expérimentation animale** : consiste à utiliser des animaux comme substitut ou « modèle », pour mieux comprendre la physiologie d'un organisme et ses réponses à divers facteurs (alimentation, environnement, agents pathogènes) ou substances (pour en tester, vérifier ou évaluer l'innocuité ou la toxicité), et tout particulièrement pour tenter de prévoir ce qui se passe chez l'Homme.

### IV.3.5 Choix du modèle

Le choix du modèle animal le plus approprié selon la condition à étudier est délicat et fondamental afin de pouvoir valider qui sera faite à l'homme, d'une qualité de :

- ❖ Faible cout d'élevage
- ❖ Etude physiologiques développées
- ❖ Facilité d'élevage
- ❖ Vitesse de reproduction
- ❖ Simplicité d'analyse génétique

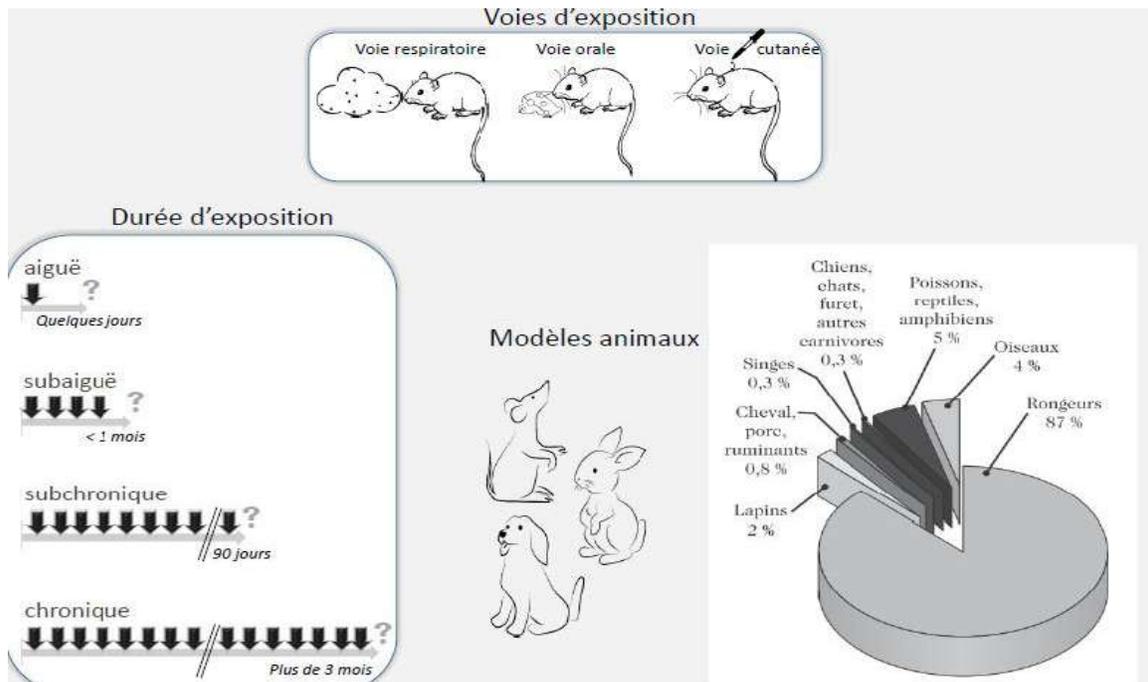


Figure n° IV.2 : L'expérimentation animale

### IV.4 Méthodes d'analyses in vivo et in vitro

L'apparition des effets toxiques d'une substance (médicament, colorant, additif,...) est évaluée par:

- ❖ L'examen du comportement;
- ❖ L'examen de la croissance;
- ❖ De la formule sanguine;
- ❖ Des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs (rein et foie et poumon accessoirement) ;
- ❖ Des examens histologiques des différents organes (foie, rein,...) ;

- ❖ Des examens spécialisés;

#### IV.4.1 Nature du modèle expérimental en pharmacologie

- Les tests in-vivo** réalisés directement sur l'animal .
- Les tests ex-vivo** effectués sur un tissu ou un organe ou partie d'organe isolé.
- Les tests in-vitro**, ayant généralement recours à l'utilisation de cellules isolées d'origine animale ou humaine, ou d'extraits cellulaires ou de protéines.
- Les tests in-silico** permettant d'analyser, grâce à des logiciels informatiques, les propriétés recherchées ou indésirables d'une substance en fonction de sa structure ou de sa réactivité.

Les approches intégratives combinant l'ensemble des tests précités. **Ces modèles sont complémentaires entre eux**

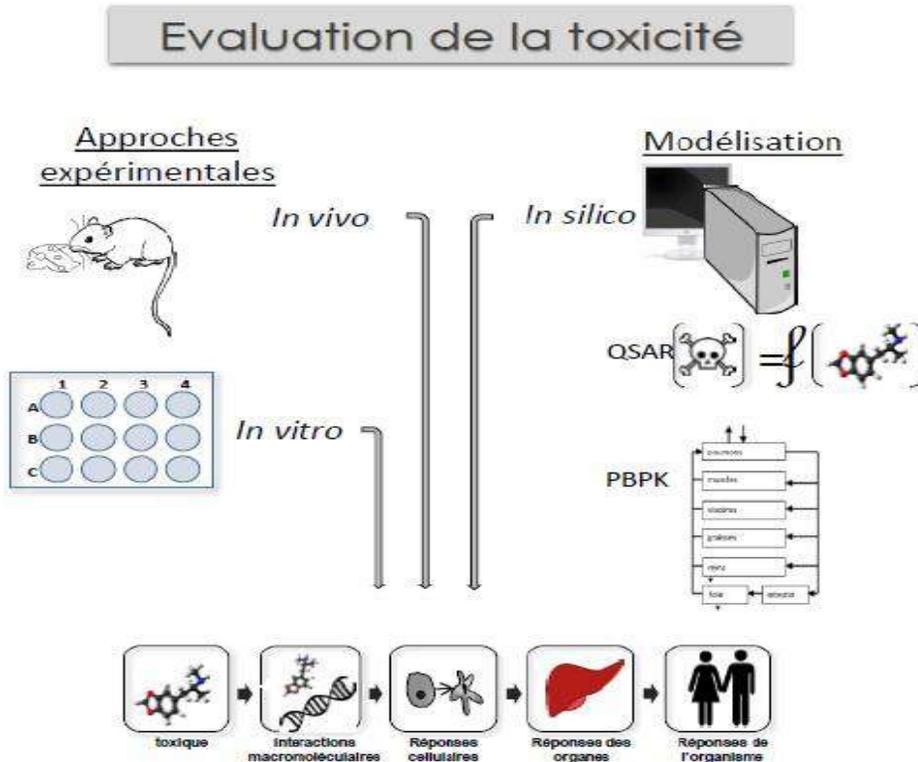


Figure n°IV.3: Les méthodes d'analyses in vivo et in vitro

#### IV.4.2 Le choix de l'animale de l'expérience

Pour l'étude d'une éventuelle toxicité d'une substance, il est utile de choisir l'animal susceptible de reproduire les effets, à craindre chez l'homme, de la substance à tester

- ❖ animaux de laboratoire (rat, lapin, chien, ...);
- ❖ animaux terrestres (volaille, ver de terre,...);
- ❖ animaux marins (poisson, grenouille);
- ❖ animaux aériens ou volants (oiseau, insectes,...).

#### IV.4.3 La mise en quarantaine

Ce sont des délai d'attente après un arrivage d'animaux avant leur utilisation

- ❖ Souris+ rat+ hamster=5 à 15 jours;
- ❖ Lapin+ chien+ chat= 20 à 30 jours;
- ❖ Primates= 40 à 60 jours.

#### IV.4.4 Le choix des doses

Pour l'étude d'une éventuelle toxicité d'une substance, il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs (entre 10% et 90% de décès). Les doses inférieures permettent alors de situer la marge de tolérance du produit chez l'animal. Administration continue de la substance à tester jusqu'à la mort de l'animal d'expérience.

#### IV.4.5 Choix du modèle in vivo vs in vitro

Les approches expérimentales in vivo et in vitro sont complémentaires dans les informations qu'elles permettent de récolter. Le choix de l'une ou l'autre sera fonction du type d'information recherché. Pour les informations du type « mécanisme d'action » comme l'effet agoniste ou antagoniste d'un médicament sur un récepteur membranaire, les études in vitro permettront de bien caractériser et analyser les interactions moléculaires.

#### IV.4.6 Les avantages et les inconvénients de ces deux approches expérimentales

##### ❖ Approche in vivo

##### Avantage

- Prise en compte de l'animal dans son intégralité en respectant les boucles de régulation physiologiques ;
- N'aboutit pas automatiquement à la mort de l'animal (méthodes non invasives).

##### Inconvénients

- Nécessité de maîtriser les effets délétères chez les animaux utilisés dans les modèles de pathologie expérimentale ;

- Plus grande variabilité dans les résultats expérimentaux.

- ❖ **Approche in vitro**

**Avantage**

- Analyse fine des interactions au niveau cellulaire et moléculaire (affranchissement des boucles de régulation physiologiques) ;
- Facilité dans la modélisation mathématique des résultats expérimentaux (faible nombre de paramètres biologiques à prendre en compte) ;
- Réduction possible du nombre d'animaux utilisés (multiplication du nombre de fragments d'organe prélevés sur un même animal) ;
- Possibilité d'évaluer plusieurs protocoles expérimentaux sur un même organe ou fragment d'organe (série de doses, différentes conditions expérimentales consécutivement) ;
- Peut éviter l'utilisation d'animaux de laboratoire quand les prélèvements sont réalisés à l'abattoir.

**Inconvénients**

- Toujours invasive;
- Nécessité d'une grande maîtrise technique pour assurer la survie des organes et conserver une réactivité reproductible dans le temps ;
- Aboutit automatiquement à la mort de l'animal ;

## IV.5 Méthodes d'évaluation de la toxicité

### IV.5.1 Comment évaluer un effet toxique ?

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études **qualitatives** (non mesurables) ou **quantitatives** (mesurables) adéquates. Il existe plusieurs types d'études qui nous permettent d'évaluer les effets d'un toxique. On peut les classer dans quatre catégories :

- ❖ **les études épidémiologiques**, qui comparent plusieurs groupes d'individus ou les études de cas ;
- ❖ **les études expérimentales *in vivo***, qui utilisent des animaux (ex. : lapin, rat et souris) ;

- ❖ les études *in vitro*, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules ;
- ❖ les études théoriques par modélisation (ex. : structure-activité).

#### IV.5.2 Méthodes d'évaluation de la toxicité aigue

##### ❖ Evaluation globale

Sur des êtres vivants principalement les animaux de laboratoire. Les paramètres exprimant les risques immédiats sont: DL50 ,CL50

- Recherche des pyrogènes (molécules qui augmente la température) ;
- Tolérance dermato-muqueuse;
- Tolérance ophtalmologique;

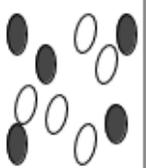
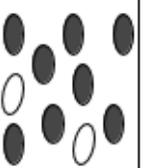
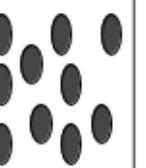
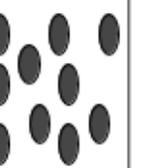
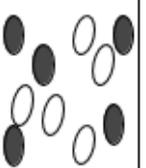
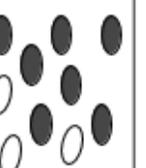
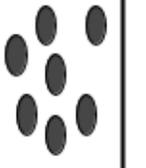
##### ❖ Evaluation spécialisée

- Sur des cellules ou sur organites (microsomes, lysosomes, mitochondries, membranes,...) incubées en présence des substances à tester ;
- Sur enzymes.

##### ❖ Test de toxicité aiguë

**Méthode :** On administre à 1 lot d'animaux, 1 dose UNIQUE de la substance à tester et on recherche expérimentalement la dose qui tue 50% de la population (appelée DL50, dose létale 50). Plus la substance est toxique, moins il en faut pour provoquer la mort, plus la DL50 est faible. Elle s'exprime en mg/kg de poids de l'animal.

##### Expérience : recherche de la DL50

|                  | 6 lots au moins de 10 individus (jeunes individus en excellente santé recevant une nourriture équilibrée) |   |   |  |   |   |
|------------------|---|---|---|--|---|---|
| Espèce A         |                        |  |  |  |  |  |
| Espèce B         |                        |  |  |  |  |  |
| Dose en une fois | Lot témoin<br>0 mg  | 15 mg   | 18 mg   | 20 mg  | 23 mg   | 26 mg   |

Pour être significative, la mortalité dans au moins 3 lots doit être comprise entre 1 et 99 %. Est-ce que c'est le cas ?

Oui pour l'espèce B : résultats significatifs et donc exploitables.

Non pour l'espèce A : résultats non significatifs et donc inexploitable.

Quelle dose a tué au bout de 14 jours la moitié des animaux ? 18 mg.

L'indice DL 50 sert fréquemment pour exprimer la toxicité aiguë ainsi que pour classer et comparer les toxiques. Il a cependant une valeur très limitée, car il ne concerne que la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions. Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels l'espèce animale, le sexe, l'âge, le moment de la journée, etc.

#### **IV.5.3 Les autres tests d'évaluation de la toxicité aiguë**

##### **❖ Le test des pyrogènes**

Il est réalisé chez le lapin pour vérifier que les solutés injectables sont apyrogènes.

L'effet recherché est l'augmentation de températures. Administration par injection de la veine marginale de l'oreille d'une dose égale à 5 ml/kg, mesure de températures :

- Avant l'administration de la solution: prendre la moyenne de plusieurs mesures.
- Après l'administration prendre des températures les plus élevées durant les trois heures qui suivent.

##### **❖ Toxicité cutanée et ophtalmique**

Toxicité cutanée: application de la substance sur la peau rasée et observation 24 à 48 heures les variations: rougeur, ulcérations, inflammation, prurit,...

Toxicité ophtalmologique: application d'une goutte dans le cul de sac d'un œil, l'autre servira de témoin. Compter le nombre de fermetures et d'ouverture de l'œil test/minute

#### **IV.5.4 Méthodes d'évaluation de la toxicité subaiguë**

##### **❖ Définition**

Les expériences de toxicité par administrations répétées ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomopathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

**❖ Principe**

On administre à 1 lot d'animaux 1 dose journalière de la substance à tester pendant une durée qui correspond à 10% de sa vie (soit 90 Jours chez un rat). pendant cette durée: on étudie la croissance, la reproduction et le comportement des animaux. au terme du traitement : on tue les animaux et on examine les tissus pour voir les lésions éventuelles. Intérêt : on obtient des informations sur les risques d'une exposition répétée(mais sur une durée courte) à telle substance toxique et sur les effets cumulatifs possibles.

**IV.5.5 Méthodes d'évaluation de la toxicité chronique****❖ Définition**

Le test de toxicité à long terme ou chronique Principe : on administre aux animaux des doses de substance connues pendant TOUTE LA VIE voire sur leur descendance. On étudie pendant toute l'expérience la croissance, la reproduction, le comportement et la descendance.

**❖ Intérêt**

Mettre en évidence si la substance est **tératogène** (entraîne des malformations foetales), **mutagène** (mutation des gènes) ou **cancérogène** (tumeurs).

Détermination de la dose sans effet (DSE) La DSE (dose sans effet) = quantité maximale de substance toxique qui peut être ingérée par un animal quotidiennement, pendant toute sa vie, sans provoquer de troubles physiologiques (en mg/Kg de poids corporel).

**IV.5.6 Description des manifestations selon différents types d'effets toxiques****❖ L'irritation**

L'irritation est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits. Cette réaction peut varier en gravité selon les tissus ou les organes affectés :

- La peau (le contact avec des produits tels que les décapants à peinture et les détergents peut causer une rougeur et de l'inflammation) ;
- Les yeux (le contact avec une eau savonneuse peut causer une conjonctivite) ;
- Les voies respiratoires (l'inhalation de gaz tels que l'ammoniac ou le chlore peut causer de la bronchoconstriction, un oedème pulmonaire et de la difficulté à respirer);

- Les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

❖ **La cancérogénicité (effet cancérogène)**

Il existe entre les cellules de l'organisme une interaction qui fait en sorte que chaque tissu a une taille et une organisation adaptée aux besoins de l'organisme. Dans certaines situations, des cellules ne répondent plus aux signaux des autres cellules et n'obéissent plus qu'à elles-mêmes. Ce sont les cellules cancéreuses.

- Étude de la cancérogénicité transplacentaire ;
- Étude des aberrations chromosomiques dans différentes lignées cellulaires;
- Étude de l'activité mutagène ;
- La vitesse de synthèse de l'ADN in vitro après injection d'un corps chimique;
- La capacité de transformation de lignées cellulaires in vitro.

❖ **La mutagénicité (effet mutagène)**

Une mutation est un changement qui se produit dans le matériel génétique de la cellule, c'est-à-dire l'ADN. La mutagénèse: Phénomène résultat des interactions entre une substance chimique et le matériel génétique des organismes.

Les tests de mutagénèse sont regroupés en 03 catégories:

- Tests de mutations géniques: test sur microorganisme in vitro, tests in vitro sur microorganismes, sur cellules de mammifères ou sur des insectes ;
- Tests de détection des anomalies chromosomiques: sur les levures, les plantes, insectes, lymphocytes humains, cellules des mammifères in vitro ;
- Tests d'altération de l'AND.

**IV.5.7 Les études de l'embryo-toxicité et des effets sur la reproduction:**

A. les études des fonctions de reproduction avec étude de la fertilité du male et de la femelle, permettant de calculer différents index

- Index de fertilité: % des accouplements résultant en grossesse ;
- Index de gestation: % de grossesse aboutissant à la mise bas ;
- Index de viabilité: % de NN qui survient au moins 4jrs.

❖ **Examens toxicité fœtal:**

L'étude des effets de l'embryo-toxicité sur le développement prénatal et postnatal;  
L'embryo-toxicité se traduit par:

- l'embryo-létalité: la mort de l'embryon ou de fœtus, elle survient lorsque le produit a pu exercer sa toxicité dans les premiers stades de multiplication de l'œuf (stade blastula).
- la tératogénécité: survient lorsque le produit exerce son action pendant l'oganogénèse.

❖ **Le teste de Lorke**

Ce test consiste à déterminer la toxicité aigue avec seulement 09 animaux ( au lieu de plusieurs dizaines) répartis en 03 lots. Selon la mortalité le test prévoit 10 niveaux de toxicité (10 étant le plus toxique).

❖ **Test d'innocuité**

Ce test appelé aussi essai de toxicité anormale. Il est surtout utilisé pour tester les produits nouveaux en industrie pharmaceutiques, en cosmétologie. Par définition « est considéré comme essai de recherche de toxicité anormale. Tous essai ou ensemble d'essai permettant de relever par des méthodes biologiques, la présence d'une ou plusieurs anomalie de nature variée et à priori non connue, d'un produit, d'une matière première ou d'un médicament terminé par rapport au produit de référence correspondant, dont les normes de conformité accompagnées de tolérance, ont été établies lors des recherches préliminaires a l'AMM. Le contrôle consiste à administrer à des souris une dose unique de la substance par la voie appropriée. Durant la période d'observation, qui est de 72h, aucune anomalie ni mortalité ne doit être constatée.

❖ **La méthode de Deichmann**

Elle consiste à administrer une unité (ml, g ou mg)=D1 à deux souris:

- Si elles restent vivantes 24 heures après, administrer 1,5 fois D1 à deux autres souris.
- Si les souris meurent après le premier traitement, les doses sont diminuées de 2/3.

---

# Références Bibliographiques

---

## Références bibliographiques

1. Baud F, G. R. (2017). *Toxicologie clinique*. Médecine Sciences Publications.
2. Coquerel, A. (2002). *pharmacologie*. Masson.
3. Ingelman-Sundberg M. (1999). Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an. *Trends Pharmacol Sci*, 20 : 342-9.
4. Kintz, P. (1998). *Toxicologie et pharmacologie médicolégales*. Elsevier-Masson.
5. Labat L, D. M. (2009). Immunoanalysis and toxicology. *Ann Toxicol Anal*, 21(1):1-2.
6. Landreu, V. (2018). *cas cliniques pharmacologie toxicologie*. de beock.
7. Lechat, P. (2006). *pharmacologie*. paris: masson.
8. Lheureux P, M. V. (1996). Proper use of the toxicology laboratory : technical aspects. *Réanimation Urgences*, 87-95.
9. Maitre, M. B.-F.-H., & 3:1–16. (2008). Métabolismes hépatiques. *EMC - Hépatologie*, 3:1–16.
10. Mohr, K. (2003). *Atlas de poche de pharmacologie*. fammarion Medecine- science.
11. Renoux, M. A. (2003). *Initiation à la connaissance de médicament*. masson .
12. Tanasescu S, L. H. (2000). Pharmacology of aspirin. *La Revue de Médecine Interne*, 18-26.
13. Whitlock, J. (1999). Induction of cytochrome P4501A1. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 39: 103-25.