



**République Algérienne  
Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Ahmed Ben Yahia El Wancharissi - Tissemsilt  
Faculté des Sciences et de la Technologie**



**Polycopié de cours**

## **Pharmacocinétique / Toxicocinétique**

**Préparé par : Dr. HALLAL Nouria.**

Maitre de conférences classe « B ».

Les étudiants concernés par le support : Troisième année licence  
Biochimie.

**Année universitaire : 2020/2021**

## Préface :

Les produits chimiques font partie intégrante de notre vie. Le développement scientifique et technologique s'accompagne de leur augmentation importante, tant en diversité qu'en quantité et, par conséquent, de l'augmentation du nombre de personnes qui y sont exposées. Ils se trouvent partout dans **l'air** que nous respirons, dans nos **aliments**, nos **médicaments**, nos **cosmétiques**, etc. et nous y sommes fréquemment exposés dans nos **loisirs**, dans notre **milieu de travail**, etc..

Parmi ces substances, certaines présentent un caractère dangereux et un risque toxique potentiel important qu'il soit indispensable d'identifier et d'évaluer afin de réduire leur impact sur les organismes vivants et l'environnement.

Cela nécessite cependant une certaine connaissance des notions et principes propres à la toxicologie et la pharmacologie et faire aussi un parallèle entre ces 2 sciences :

### **La pharmacologie et la toxicologie.**

Les médicaments peuvent aussi être des poisons si la dose n'est pas maîtrisée.

Ce polycopié traite de la « la Toxicologie et pharmacologie générale ». Il comprend deux parties :

Les médicaments dans l'organisme (Pharmacocinétique)

Les toxiques dans l'organisme (Toxicocinétique).

Un nombre important de références bibliographiques ont été utilisées pour l'élaboration du présent manuscrit convoquant de nombreuses disciplines telles que la pharmacologie, la toxicologie, la chimie, la biochimie, l'épidémiologie, la médecine clinique etc., Ce polycopié s'adresse aux étudiants de troisième année licence biochimie. Il est donc tourné vers ce qu'un biochimiste doit connaître ou comprendre pour utiliser au mieux les médicaments et les produits chimiques. Il fait donc plus ou moins l'impasse sur beaucoup d'aspects de la pharmacologie et de la toxicologie, en particulier fondamentaux, techniques et expérimentaux.

Je souhaite bien que ce polycopié serve comme un outil de travail précieux pour les étudiants biochimistes niveau licence.

## **CHAPITRE 1 : PHARMACOCINETIQUE**

### **TABLES DES MATIERES**

<b>1. DEFINITIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>2. COMPOSITION DESMEDICAMENTS .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. PRINCIPE ACTIF .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2. EXCIPIENTS .....</b>	<b>5</b>
<b>3. CLASSIFICATIONS DESMEDICAMENTS .....</b>	<b>7</b>
<b>4. COMPARTIMENTS ETBARRIERES .....</b>	<b>7</b>
<b>5. VOIES D'ADMINISTRATION DESMEDICAMENTS .....</b>	<b>9</b>
<b>5.1. VOIES AVEC ABSORPTION MEDIANTE OU INDIRECTE .....</b>	<b>9</b>
<b>5.2. VOIES AVEC ABSORPTION IMMEDIATE OU DIRECTE .....</b>	<b>13</b>
<b>6. FORMES PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>6.1. FORMES PHARMACEUTIQUES POUR VOIES CUTANEEES .....</b>	<b>17</b>
<b>6.2. FORMES PHARMACEUTIQUES POUR VOIE ORALE .....</b>	<b>18</b>
<b>6.3. FORMES PHARMACEUTIQUES POUR VOIE RECTALE .....</b>	<b>20</b>
<b>6.4. FORMES POUR VOIES LOCALES .....</b>	<b>21</b>
<b>6.5. FORMES POUR VOIES RESPIRATOIRES .....</b>	<b>21</b>
<b>6.6. FORMES POUR VOIES PARENTERALES.....</b>	<b>22</b>
<b>7. PHASES .....</b>	<b>22</b>
<b>7.1. PHASE GALENIQUE .....</b>	<b>22</b>
<b>7.2. PHASE D'ABSORPTION .....</b>	<b>23</b>
<b>7.3. PHASE DE DISTRIBUTION .....</b>	<b>28</b>
<b>7.4. PHASES DU METABOLISME ET D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS..</b>	<b>37</b>
<b>8. QUANTIFICATION DU METABOLISME ET DE L'ELIMINATION .....</b>	<b>48</b>
<b>9. INFLUENCES PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS .....</b>	<b>53</b>

## 1. DEFINITIONS

**La pharmacologie** est la science qui a pour objet **l'étude des médicaments**.

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences.

**Elle-même se subdivise en spécialités multiples :**

Pharmacologie moléculaire

Pharmacocinétique : devenir des médicaments au sein des organismes vivants

Pharmacodynamie : effets des médicaments sur les systèmes biologiques

Dosage des médicaments et suivi thérapeutique

Usage des médicaments en médecine humaine

Chronopharmacologie : médicaments et cycles biologiques

Pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains

Essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme

Pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments

Pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active

Intoxications médicamenteuses : effets des surdosages

Pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations

Pharmaco-économie : économie du médicament

Pharmacogénétique : génome et médicament

Pharmacologie sociale : société et médicament

Sans compter les pharmacologies spécialisées aux classes pharmacothérapeutiques de médicaments.

**Les médicaments** sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies.

Les médicaments sont à distinguer des aliments, des cosmétiques, des xénobiotiques et des poisons ; les sciences voisines de la pharmacologie sont donc la nutrition, la cosmétologie, l'écologie et la toxicologie.

## 2. COMPOSITION DES MEDICAMENTS

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le **principe actif**, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs **excipients**.

### 2.1. PRINCIPE ACTIF

#### a) ORIGINE

- Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues issues des règnes **minéraux, végétaux ou animaux**.
- La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par **synthèse chimique** intégrale ou par **semi synthèse** à partir de substances naturelles.
- Les **biotechnologies** (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.

#### b) FORME

Les principes actifs préparés par **synthèse chimique** ou **issus des biotechnologies**, se présentent sous forme de **poudres** ou, moins souvent, de **solutions**.

Les principales formes traditionnelles sont **les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences**. On utilise maintenant rarement **les espèces et farines, les nébulisats et atomisats, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales**.

#### c) DENOMINATION

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, **la dénomination commune**. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par **l'Organisation Mondiale de la Santé**, d'où le nom de **dénomination commune internationale** ou **DCI**.

### 2.2. EXCIPIENTS

La présence d'excipients est indispensable pour assurer **la conservation** du médicament, lui donner **un volume** et une **présentation utilisables par le malade** et permettre **son identification** ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans **la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif**. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs. Tous doivent être autorisés par la

réglementation.

### **Les excipients sont classés selon leur fonction en :**

- **Agrégants** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant
- **Intermédiaires** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
- **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini
- **Edulcorants ou correctifs** : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif
- **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

### **MÉDICAMENT-OBJET**

Le médicament tel qu'on l'acquiert et qu'on l'utilise, est un objet. Cet objet a une forme et est présenté dans un conditionnement.

Les différentes manières dont le médicament est présenté, constituent les « **formes pharmaceutiques** ». On distingue des formes divisées où le médicament est présenté en **doses unitaires** (ou **unidoses**) correspondant à une prise et **des formes à diviser** (ou **multidoses**) pour lesquelles le malade doit prélever à chaque fois la quantité à prendre. Elles sont en rapport direct avec les façons dont le médicament est administré. C'est pourquoi elles sont décrites avec celles-ci.

Les formes pharmaceutiques ne sont pas délivrées en vrac, mais contenues dans un **conditionnement**. Celui-ci est dit **primaire** lorsqu'il est en contact avec le médicament (flacon, blister, etc.), **extérieur** dans le cas inverse (boîte, emballage, etc.).

Les conditionnements portent un certain nombre de mentions obligatoires et contiennent une **notice d'utilisation**. Mentions et notices sont contrôlées par l'administration.

### 3. CLASSIFICATIONS DES MEDICAMENTS

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon

- Leurs **origines**,
- Leurs **compositions**
- Leurs **structures chimiques**,
- Leurs **actions** sur l'organisme (**Classes pharmacologiques**),
- Les **pathologies traitées** (**Classes thérapeutiques**).

**Il existe deux grands types d'utilisation des médicaments :**

#### **USAGE EXTERNE : ACTION LOCALE**

Le médicament est déposé à la surface de l'organisme ; il y agit, puis est rejeté à l'extérieur sans y entrer. On appelle ces médicaments des « topiques ». Les cavités naturelles sont considérées comme extérieures à l'organisme, y compris l'intérieur du tube digestif.

Toutefois, une fraction de la quantité déposée peut éventuellement pénétrer dans l'organisme et y provoquer des effets sans que ceux-ci soient recherchés.

#### **USAGE INTERNE : ACTION GENERALE**

Le médicament pénètre à l'intérieur de l'organisme. Il agit à distance, parfois d'une manière diffuse. Son cheminement peut être schématisé en « phases » qui se succèdent, mais aussi s'intriquent.

### 4. COMPARTIMENTS ET BARRIERES

A tout moment, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « **compartiments** ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « **Barrière** ». Ces barrières ont une existence anatomique et fonctionnelle. Leur franchissement, et son importance, dépendent des **propriétés physicochimiques du médicament** et de **la nature de la barrière**.

#### **FRANCHISSEMENT DES BARRIERES**

##### **a) DIFFUSION PASSIVE**

Le franchissement s'effectue grâce à des solutions de continuité, les « pores », déchiscences intercellulaires surtout, ou chenaux dans l'épaisseur de la paroi cellulaire. Ils sont traversés par les liquides aqueux biologiques et par les substances qui y sont dissoutes (donc les médicaments hydrosolubles) à condition qu'elles ne soient pas trop volumineuses (poids moléculaire inférieur à 64 000 dans le premier cas, à 100 dans le

second).

Le passage est dû soit à une pression hydrostatique exercée sur un côté de la barrière (filtration), soit à un gradient de concentration pour la substance intéressée entre les deux côtés (il est passif, dans le sens descendant du gradient, jusqu'à égalisation des concentrations).

#### **b) DIFFUSION NONIONIQUE**

Elle concerne le passage à travers des **barrières lipidiques**. Celles-ci sont constituées par (ou se comportent comme) une couche de lipides : c'est le cas des membranes cellulaires (beaucoup de barrières sont faites d'une couche cellulaire).

Pour traverser une barrière lipidique, le médicament doit être **liposoluble**. Les molécules **hydrosolubles** ne peuvent pas passer ; il en est ainsi des ions qui sont fortement hydrophiles. Au contraire, les molécules non dissociées, hydrophobes et lipophiles, passent. Le rapport entre **la liposolubilité** et **l'hydrosolubilité** est une caractéristique importante d'un médicament. Ce franchissement est **passif**, sous l'influence d'un gradient de concentration pour la substance intéressée entre les deux faces de la barrière, et dans le sens de ce gradient.

**Le pH** influence la diffusion non ionique des substances qui peuvent exister sous forme non ionisée (diffusible) ou ionisée (non diffusible), c'est-à-dire **les acides et les bases faibles**.

En cas de différence de pH entre les deux côtés de la barrière lipidique, le passage du médicament est favorisé dans le sens du milieu **acide vers le milieu alcalin** pour un **acide faible** et en sens inverse **pour une base faible**.

<b>Les pH dans l'organisme</b>			
Plasma	7,35	Estomac	1 à 3
Urines	5 à 8	Duodénum	4,8 à 8,2
Lait	6,5 à 7,3	Grêle	7,5 à 8
Bouche	6,2 à 7,2	Côlon	7 à 7,5

#### **c) DIFFUSION FACILITEE**

Le médicament se lie spécifiquement sur la première face de la barrière, avec une molécule appelée « transporteur ». **Le complexe médicament - transporteur** traverse la barrière et se dissocie au niveau de la seconde face. Le médicament est libéré dans le second espace et le transporteur peut être réutilisé.



C'est un mécanisme passif, n'utilisant pas d'énergie, fonctionnant dans le sens d'un gradient de concentrations jusqu'à égalisation de celles-ci.

Le transporteur est saturable. Plusieurs substances utilisant le même transporteur peuvent entrer en compétition.

#### **d) TRANSPORTACTIF**

Le médicament franchit la barrière grâce à un système spécifique comportant un ou plusieurs transporteurs.

C'est un mécanisme actif (il y a une dépense d'énergie, fournie habituellement par l'ATP), saturable, sensible aux inhibiteurs métaboliques. Il peut fonctionner contre un gradient de concentration.

Les processus, passif ou actif, faisant appel à un transporteur, expliquent que certaines substances hydrosolubles et/ou trop volumineuses puissent franchir les membranes et barrières cellulaires.

#### **e) PINOCYTOSE**

Phénomène cellulaire analogue à la phagocytose, la pinocytose concerne des flaques liquidiennes qui sont englobées par une invagination de la membrane, puis forment une vacuole, finalement digérée en libérant son contenu dans le cytoplasme. L'importance de ce mécanisme est faible pour les médicaments. Il concerne des molécules de poids moléculaire élevé.

Un médicament n'est utilisable que s'il peut, in vivo, atteindre l'organe cible sur lequel il agit.

## **5. VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS**

### **5.1. VOIES AVEC ABSORPTION MEDIANTE OU INDIRECTE**

#### **Peau Voies sus-épidermiques**

Le médicament est déposé à la surface de la peau, sur l'épiderme. La diffusion obéit à un mécanisme passif dû au gradient de concentration causé par le dépôt en surface du médicament.

#### **Voie épidermique**

Elle consiste à introduire mécaniquement une substance dans l'épiderme ; elle est utilisée en allergologie.

#### **Voies sous-épidermiques**

Le médicament est déposé à la surface du derme ; l'épiderme doit être préalablement

ouvert par scarification au moyen d'un vaccinostyle. Cette voie est utilisée pour les tests allergiques et le fût pour les vaccinations.

### **Voie intradermique**

C'est un procédé consistant à introduire dans l'intérieur du derme de faibles quantités (1/10 ml) de substances au moyen d'un matériel approprié. Il est également utilisé en allergologie pour les tests de sensibilisation et pour les désensibilisations.

### **Muqueuses**

Les muqueuses résorbent très vite et très bien un grand nombre de médicaments.

### **Muqueuses gastro-intestinales**

La voie orale (per os) consiste à avaler le médicament qui sera ensuite absorbé (action générale) ou non (action locale) par les muqueuses digestives. C'est un procédé extrêmement utilisé car pratique et confortable pour le malade.

Les substances administrées par cette voie ne doivent pas pouvoir être attaquées et inactivées par les sucs digestifs ; dans le cas contraire, une autre voie d'administration sera utilisée.

La vacuité du tube digestif accélère en général l'absorption digestive des médicaments. Mais les substances irritantes pour la muqueuse devront être données pendant les repas.

### **Muqueuse gastrique**

**Action locale :** substances qui couvrent la muqueuse sans être absorbées (pansements)

**Action générale :** substances absorbées par la muqueuse gastrique. Celle-ci se conduit comme une barrière lipidique. Etant donné le pH fortement acide du milieu gastrique, les acides faibles seront absorbés, mais non les bases, les ions, les acides forts ; l'alcalinisation médicamenteuse du contenu gastrique favorise le passage de bases faibles, tels les alcaloïdes. L'absorption est cependant entravée par la faible vascularisation de la muqueuse et la courte durée du séjour des substances dans l'estomac.

### **Muqueuse de l'intestin grêle**

**Action locale :** substances qui ne sont pas absorbées par la muqueuse ; elles agissent soit sur celle-ci, soit sur le contenu intestinal

**Action générale :** la muqueuse intestinale est une voie capitale d'administration des médicaments. La surface d'échange est en effet considérable : 5 mètres de longueur avec 200 à 250 cm<sup>2</sup> par cm, soit 11m<sup>2</sup>.

Les médicaments peuvent la traverser par trois mécanismes :

- la muqueuse intestinale se conduit comme une barrière lipidique ; le pH à sa

surface est différent de celui du contenu intestinal et égal à 5,3. Les médicaments liposolubles dont le pK est compris entre 3 et 8 (acides et bases faibles) traversent la barrière, à la différence des corps hydrosolubles ou ionisés

- accessoirement, certains ions (ex. : ammoniums quaternaires) peuvent franchir la muqueuse intestinale grâce à une diffusion facilitée ; mais ce processus est lent et partiel
- enfin, quelques rares médicaments sont absorbés par transport actif ; il s'agit surtout de molécules voisines de substances physiologiques qui bénéficient de mécanismes de ce type.

A l'inverse, les cellules intestinales peuvent constituer un barrage actif à la pénétration dans l'organisme de certains médicaments bien qu'ils aient franchi la membrane cellulaire. Deux mécanismes sont concernés :

- les cellules intestinales peuvent transformer (métaboliser) en général partiellement, certains médicaments. Elles disposent pour cela d'enzymes microsomiales, comme le cytochrome CYP3A4.
- le système de la P-glycoprotéine constitue un mécanisme de transport actif capable de rejeter dans la lumière intestinale soit le principe actif lui-même, soit ses produits de dégradation. Ceci explique la faible biodisponibilité de certaines substances lipophiles.

Après avoir traversé la muqueuse intestinale, les médicaments peuvent suivre deux chemins :

- principalement, **le système porte** qui les conduit au foie ; à ce niveau, ils peuvent être transformés ou rejetés dans **la bile**. Si ces phénomènes cumulés aux niveaux intestinal et hépatique sont intenses, la substance est inactive par voie orale
- accessoirement, **les vaisseaux lymphatiques** ; ce passage est rarement important.

### **Muqueuse du gros intestin**

Elle peut être atteinte par voie haute (voie orale) ou surtout par voie basse (voie rectale) :

- action locale : utilisée en cas d'affections rectales ou anales voire coliques
- action générale : la muqueuse du gros intestin se conduit comme celle du grêle.

L'utilisation de la voie rectale peut présenter certains avantages :

- administration de substances de goût ou d'odeur désagréables
- possibilité d'emploi de substances détruites par les suc digestifs
- court-circuitage partiel du barrage hépatique : les veines hémorroïdales inférieures sont en effet tributaires de la veine cave inférieure ; cependant, les

médicaments remontent dans l'ampoule rectale et gagnent les zones drainées par les veines hémorroïdales supérieures vers la veine porte.

Notons enfin que la muqueuse colique est facilement irritée par les médicaments.

### **Muqueuse buccale**

Le médicament est déposé dans la cavité buccale :

- action locale : après action sur les lésions de la muqueuse, il est soit avalé, soit rejeté à l'extérieur
- action générale : il est résorbé par la muqueuse, en particulier sous la langue d'où le nom de voie sublinguale. La muqueuse se conduit comme une barrière lipidique. Le pH du milieu ambiant, la salive, est de 6. L'absorption est très rapide vers les gros vaisseaux (veine jugulaire). Elle est parfois utilisée pour les urgences (TNT). Cette voie a l'avantage d'éviter les sucs digestifs et le barrage hépatique.

### **Muqueuses de la sphère O. R. L. (nez, pharynx, oreilles)**

- action locale : elle est le plus souvent recherchée à ce niveau
- action générale : après résorption, la voie nasale est dans certains cas utilisée pour éviter les sucs digestifs, mais aussi par les toxicomanes.

### **Muqueuses respiratoires (larynx, trachée, bronches, alvéoles)**

- action locale : médicaments à l'état gazeux ou entraînés par des gaz
- action générale : la résorption faible au niveau des bronches est forte au niveau de la trachée et surtout de la mince muqueuse alvéolaire dont la surface est très grande.

Un gaz doit toujours être administré en même temps que de l'oxygène (ou de l'air) afin d'éviter l'anoxie.

Le passage dans le sang, à travers la membrane alvéolaire supposée normale, dépend essentiellement de deux facteurs : la solubilité du gaz dans le sang et sa pression partielle dans le mélange inhalé. C'est un mécanisme passif où la membrane alvéolaire ne joue aucun rôle. Plus la solubilité des gaz dans le sang est grande et plus la quantité de médicament qui pénètre dans l'organisme est importante. Elle se traduit par un coefficient de partage phase gazeuse/phase liquide (sang) caractéristique de la substance. Il varie beaucoup avec les différents gaz. Il conditionne la répartition à l'équilibre des concentrations de part et d'autre de la membrane alvéolaire.

La pression partielle exprime la concentration du gaz dans le premier compartiment,

celui de l'intérieur de l'alvéole ; au départ, le sang étant dépourvu de médicament, elle entraîne le passage à travers la paroi alvéolaire jusqu'à ce que l'équilibre, fonction de la solubilité dans le sang, s'établisse. Par la suite, il suffit de l'augmenter pour rompre cet équilibre et permettre à une quantité de gaz supplémentaire de pénétrer dans l'organisme.

### **Conjonctive**

On ne recherche ici qu'une action locale en surface ou locorégionale (action sur la musculature de l'œil, de la pupille,...).

De graves accidents sont cependant possibles, car :

- par le canal lacrymal, les médicaments peuvent gagner le tube digestif et y être absorbés
- la conjonctive elle-même est capable de résorber rapidement et massivement certaines substances.

### **Muqueuses génito-urinaires**

On ne recherche qu'une action locale. L'absorption est inégale : forte au niveau de l'urètre, faible pour le vagin, nulle dans la vessie ; mais en cas de lésions ou d'inflammation, la perméabilité peut être considérablement accrue et des accidents généraux peuvent survenir.

### **Séreuses (plèvre, péritoine, synovies)**

En thérapeutique humaine, on y recherche uniquement une action locale après administration in situ. Cependant, les substances ainsi introduites sont résorbées par la séreuse plus ou moins vite (par ordre de vitesses croissantes : gaz, colloïdes, suspensions, solutions). Les médicaments peuvent alors avoir une action générale : il faudra en tenir compte dans le calcul des doses et la fréquence d'injection.

## **5.2. VOIES AVEC ABSORPTION IMMEDIATE OU DIRECTE**

On appelle « voie parentérale » l'ensemble des voies d'administration qui s'accompagnent d'une effraction de la paroi ; en pratique, **les voies sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse**. La nécessité absolue d'une stérilité parfaite du matériel fait que l'on n'utilise que du matériel à usage unique.

### **Voies sous-cutanée**

Elle consiste à injecter le médicament au sein de la substance fondamentale du tissu conjonctif lâche situé sous la peau. Elle demande une effraction de la peau par un matériel spécial à usage unique (seringue et aiguille). Médicament et instruments doivent être rigoureusement stériles.

Le médicament est le plus souvent sous forme de solution aqueuse qui diffuse passivement autour du point de dépôt, puis traverse aisément les parois capillaires. On utilise parfois des solutions huileuses (substances insolubles dans l'eau). Le produit actif diffuse habituellement comme dans le cas précédent ; par contre, l'absorption d'un corps gras se fait par pinocytose, elle est toujours lente.

La vitesse d'absorption peut être augmentée :

- par vasodilatation chimique (vasodilatateurs) ou mécanique (friction)
- en diminuant la viscosité de la substance fondamentale qui s'oppose à la diffusion du médicament. On utilise une enzyme, la hyaluronidase, qui dépolymérise l'acide hyaluronique. On peut ainsi administrer des quantités relativement importantes de liquide (quelques centaines de millilitres en perfusions isotoniques : le procédé est utilisé chez le nourrisson).

A l'opposé, on peut chercher à diminuer la vitesse de résorption pour avoir une action prolongée ; on utilise pour cela :

- soit des vasoconstricteurs (adrénaline, phényléphrine...)
- soit des préparations spéciales, les « formes retard », qui diffusent lentement

**Inconvénients et dangers :**

- l'infection, les abcès (faute d'asepsie)
- l'injection intra-vasculaire qui selon la nature du produit peut entraîner de graves accidents locaux ou généraux, voire la mort ; il faut toujours s'assurer en aspirant légèrement avant d'injecter qu'il ne vient pas de sang
- l'anoxie suraiguë des tissus, source d'escarres ou de développement de germes anaérobies (gangrène, tétanos) due à l'emploi de vasoconstricteurs puissants et à effet prolongé.

**Voie intramusculaire**

L'injection se fait au sein de la masse musculaire de la fesse, plus rarement du deltoïde (vaccins). Elle demande également une rigoureuse stérilité du matériel (à usage unique) et des produits. Les produits sont sous forme de solution ou de suspension dans l'eau ou l'huile. Ils ne doivent pas être nécrosants pour le muscle ni se fixer sur celui-ci. On ne peut injecter que de faibles quantités.

L'absorption par diffusion passive est rapide en raison de la forte vascularisation. Elle peut être ralentie par l'utilisation de « formes retard » (suspensions de micro-cristaux, solutions huileuses, etc.).

**Inconvénients et dangers :**

- l'infection
- l'injection intra-vasculaire (il faut toujours s'assurer en aspirant légèrement avant d'injecter qu'il ne vient pas desang)
- la piqûre d'un nerf (douleur) ou l'injection intra-nerveuse (risque deparalysie)  
A la fesse, le danger c'est le sciatique !
- l'hématome : en particulier, les affections hémorragipares et l'utilisation des anticoagulants sont des contre-indications formelles aux injections intramusculaires : il pourrait s'ensuivre des hématomes dramatiques de plusieurs litres !  
IM + anticoagulants = hématome = catastrophe

### **Voies avec pénétration directe**

Elles court-circuitent toute la longue phase de l'absorption.

#### **Voie intraveineuse**

Le médicament est injecté grâce à un matériel spécial à usage unique (aiguille et seringue) directement dans une veine ; celle-ci peut être dénudée en vue de la mise en place d'un cathéter permettant des administrations continues et prolongées de quantités importantes (perfusions). Un grand nombre de veines peuvent être utilisées (pli du coude, fémorale, sous-clavière, saphène).

On utilise des solutions aqueuses, isotoniques ou parfois hypertoniques, très exceptionnellement de l'alcool dilué.

#### **Avantage :**

- rapidité : le médicament n'a pas à être absorbé, il est immédiatement répandu dans l'organisme : c'est la voie de l'urgence
- exactitude : on est sûr que la quantité administrée est bien parvenue dans le sang, sans perte ni destruction lors de l'absorption
- faible sensibilité de l'intima qui tolère sans douleur ni réaction bien des médicaments
- contrôle : l'administration peut être instantanément arrêtée ; elle peut être accélérée ou ralentie à volonté, surtout en cas de perfusion.

#### **Dangers :**

- l'infection est un danger majeur, car l'embolisation de germes microbiens peut être la source de septicémies ou de greffes infectieuses à distance ; les cathéters en plastique, difficilement stérilisables, sont assez fréquemment la source de septicopyohémies à champignons ou à pyocyaniques qui ne cèdent qu'après leur

ablation. L'asepsie doit être draconienne

- l'embol gazeux est redoutable s'il est massif
- certaines présentations de médicament sont formellement proscrites par voie intraveineuse : les solutions huileuses, sources d'embolies graisseuses, les suspensions, sources d'embolies mécaniques ; les formes retard, qui appartiennent à ces catégories, ne doivent jamais être ainsi utilisées
- le « speak-schock » : après injection rapide, un « index » (bolus) médicamenteux se déplace dans le torrent circulatoire avant de s'y diluer. Dans ces conditions, les produits cardiotoxiques, arrivant en forte concentration au niveau du myocarde, sont très dangereux ; les injections intraveineuses seront toujours lentes (retenez : 1 ml par minute, montre en main !)
- les hématomes, surtout si les vaisseaux sont fragiles, si le malade coagule mal... : il faut toujours comprimer longuement après l'injection
- l'injection sous-cutanée (avec nécrose s'il s'agit de vasoconstricteur puissant) ou intra- artérielle (parfois catastrophique, entraînant la nécrose massive des tissus en aval) : toujours s'assurer de la couleur du sang qui vient dans la seringue (au pli du coude, à la fémorale, il est facile de piquer l'artère!)
- l'anévrisme artério-veineux si l'aiguille embroche les deux vaisseaux (pli du coude)
- thrombose veineuse ou périphlébite dues aux produits irritants ; elles diminuent le « capital veineux » qui doit être ménagé
- hémolyse due à des solutions hypotoniques ou à des produits hémolytiques
- les perfusions exposent à une surcharge vasculaire pouvant entraîner une défaillance cardiaque (œdème aigu du poumon) et à une réaction fébrile. Celle-ci est due à la présence de pyrogènes, substances provenant de la lyse de bactéries contenues dans le liquide ayant servi à la préparation (leur absence est contrôlée et cet accident est devenu rare).

### **Voie intra-artérielle**

L'injection (ou la perfusion) dans une artère a pour intérêt d'atteindre sélectivement le tissu visé en évitant la dilution dans la circulation générale. Une partie du médicament y reste fixée, seule une fraction gagne le retour veineux ; ceci permet l'utilisation de doses toxiques par une autre voie. Le procédé est surtout utilisé en radiologie vasculaire et en cancérologie.

Ces injections peuvent provoquer un hématome, une compression prolongée du



vaisseau est indispensable ; elles sont contre-indiquées en cas de traitement anticoagulant ou de maladie hémorragique.

### **Voie intracardiaque**

Son utilisation est exceptionnelle (syncope, choc anaphylactique). On utilise la montée de sondes ou la ponction directe.

### **Voie intralymphatique**

Elle demande le repérage des lymphatiques par injection de colorant dans le tissu sous cutané puis la dénudation. On l'utilise en radiographie, très exceptionnellement en thérapeutique (anti-cancéreux).

### **Autres voies**

#### **Voie intra-osseuse**

Les perfusions dans la cavité osseuse ont pu être utilisées chez le nourrisson (tibia).

#### **Voie intrarachidienne**

Elle consiste à injecter le produit directement dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire. Elle permet ainsi de traiter les affections méningées ; elle est également utilisée en anesthésiologie et en radiologie.

Ces injections peuvent être à l'origine de graves accidents neurologiques ; les préparations utilisées doivent être des solutions aqueuses et neutres de médicaments non neurotoxiques.

## **6. FORMES PHARMACEUTIQUES**

On appelle « formes pharmaceutiques » ou « formes galéniques », les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie. Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes (les définitions exactes des termes employés et des précisions utiles, figurent dans le lexique).

### **6.1. FORMES PHARMACEUTIQUES POUR VOIES CUTANÉES**

On distingue schématiquement quatre grands types de formes dermatologiques, à partir desquelles les industriels et les spécialistes raffinent pour obtenir une meilleure pénétration ou une meilleure tolérance.

- **Les poudres** dermatologiques sont appliquées directement à l'aide d'un tampon de coton ou mieux d'un flacon pulvérisateur multidose. L'effet est superficiel et l'adhérence mauvaise. Les muqueuses et les plaies sont facilement irritées par des poudres nonrésorbables

- **Les solutions** sont appliquées grâce à un tampon de coton ou grâce à un conditionnement pressurisé (spray). Les solutions aqueuses glissent sur l'épiderme mais sont bien tolérées par les muqueuses. Les solvants volatiles, alcool surtout, éther ou acétone parfois, déposent le produit en s'évaporant, mais dessèchent les muqueuses et les plaies à vif
- **Les pommades** sont des préparations molles contenant en proportions variables, des poudres actives ou non, des corps gras naturels ou synthétiques et de l'eau. Le choix des ingrédients et de leurs proportions conditionne l'adhésivité de la préparation et son pouvoir pénétrant. C'est ainsi que l'on distingue des pommades proprement dites (maximum de 20 % de poudres), des pâtes, grasses ou à l'eau (plus consistantes car plus riches en poudres), des crèmes (plus molles car riches en eau) et des gels fluides et pénétrants
- **Les dispositifs ou systèmes transdermiques** (« **patches** »), sortes de pansements adhésifs collés sur la peau, contiennent un principe actif imprégnant une membrane absorbante au contact de l'épiderme ou séparé de celui-ci par une membrane dialysante. Le principe actif diffuse à travers la peau et a une action générale. Les avantages sont d'éviter l'effet de premier passage hépatique et en raison de la lenteur du passage, d'entraîner une imprégnation prolongée de l'organisme
- Il existe bien d'autres formes à visée cutanée, mais elles sont actuellement beaucoup moins utilisées, comme les cérats, les onguents, les colles, les vernis, les glycérolés, les emplâtres, les liniments, les lotions, les cataplasmes ou les sinapismes.

## **6.2. FORMES PHARMACEUTIQUES POUR VOIE ORALE**

L'extrême commodité de la voie orale en fait la voie habituelle d'administration des médicaments. Cependant, c'est une voie relativement lente, dont la biodisponibilité peut être faible et variable selon les individus, et dont la tolérance digestive n'est pas toujours bonne.

### **Formes solides**

Les formes solides doivent obligatoirement être administrées en position assise ou debout et à l'aide d'un grand verre d'eau, sous peine de risque de blocage dans le bas oesophage, d'ulcération et de perforation.

- **Les gélules** sont actuellement la forme la plus courante. Elles sont faites de deux

cylindres de gélatine opacifiée et colorée, fermés à leur extrémité par une calotte sphérique, emboîtés hermétiquement. Elles permettent l'administration de doses unitaires de poudres (du centigramme au gramme), parfois de granulés, de microcapsules, voire de liquides. Elles doivent être avalées entières et sont détruites par le sucgastrique

- **Les comprimés**, habituellement de forme cylindrique et aplatie, parfois de baguette ou de bâtonnet, sont obtenus par agglomération sous pression de poudres, principes actifs et excipients. On administre ainsi des doses unitaires allant du centigramme au gramme. Ils peuvent être sécables ou multisécables. On peut les enrober de sucre (comprimés dragéifiés ou dragées). Ils se délitent dans l'estomac, sauf s'ils sont protégés par un enrobage résistant ausucgastrique(comprimésgastrorésistantsou pelliculésou à délitemententérique); toutefois le délitement peut être variable avec les individus et le temps. Les comprimés effervescents plongés dans l'eau se désagrègent avec un dégagement gazeux
- **Les sachets** sont des petits sacs, hermétiquement clos, en aluminium ou en plastique, contenant une dose unitaire de poudre, de 100 mg à quelques grammes, que l'on disperse ou dissout dans un verre d'eau
- **Les granulés** se présentent sous forme de grains résultant du mélange de poudres et de sirops desséchés, en vrac ou en sachets ; ils servent à fabriquer une solution buvable
- **Les formes retard**, qui permettent d'étaler dans le temps la libération et l'action du principe actif, résultent de nombreux procédés souvent brevetés.
- Schématiquement, on distingue des formes :
  - A libération progressive par échange ionique à travers une matrice en résine, par dialyse au travers d'une membrane, par effet osmotique, etc.
  - A délitement fractionné, comprimés multicouches, granules différentes dans la même gélule, etc.
- Il existe beaucoup d'autres formes solides pour la voie orale, mais elles sont actuellement peu ou pas utilisées, comme les pilules, les cachets, les granules, les bols, les pâtes sucrées, les capsules ou perles (contenant un liquide), etc.

## **Formes liquides**

Les formes liquides sont d'une utilisation aisée et particulièrement utiles chez le nourrisson et l'enfant. Pour une question d'acceptabilité, elles sont le plus souvent édulcorées.

On distingue d'une part celles qui sont délivrées préparées à l'avance et celles qui sont préparées au moment de l'emploi, d'autre part celles qui sont délivrées en doses unitaires (formes divisées) et celles qui le sont en récipients multidoses (formes à diviser, en gouttes ou cuillères).

- **Les solutions**, suspensions et émulsions, sont aqueuses, à quelques exceptions près (huiles voire alcool) ; elles sont souvent à préparer par le malade à partir de poudres, sachets ou comprimés
- **Les sirops** sont des solutions aqueuses fortement sucrées, préparées à l'avance en flacons multidoses
- **Les ampoules buvables** sont des récipients de verre scellés, cylindriques, contenant une dose unitaire de quelques centilitres ; elles sont obligatoirement de couleur jaune et ne doivent être injectées en aucun cas
- **Les tisanes** constituent la forme habituelle d'utilisation des plantes en phytothérapie ; elles sont préparées et édulcorées extemporanément (elles ne se conservent pas) à partir d'eau potable par macération, infusion, digestion ou décoction
- Il existe de nombreuses autres formes liquides pour la voie orale, actuellement désuètes ou peu utilisées, comme **les potions, les limonades, les vins et vinaigres médicamenteux, les mellites, les élixirs et les mixtures.**

### **6.3. FORMES PHARMACEUTIQUES POUR VOIE RECTALE**

La voie rectale peut être utile chez les enfants et les vomisseurs, mais peut se heurter à des obstacles culturels ou psychologiques : c'est une voie d'administration typiquement franco- française :

- **Les suppositoires** constituent la forme solide faite du principe actif et d'un excipient (poly- éthylène-glycols ou glycérides plutôt que beurre de cacao)
- **Les lavements**, forme liquide, à visées évacuatrice, locale ou nutritive, sont maintenant peu employés, à l'exception des micro lavementsexonérateurs.

### **6.4. FORMES PHARMACEUTIQUES POUR VOIE SUBLINGUALE**

Elles sont représentées par **les glossettes**, petits comprimés à faire fondre sous la langue, **les dragées à noyau mou**, à croquer et contenant un liquide, et des ampoules dont le soluté doit être conservé dans la bouche, les gommes à mâcher.

## **6.5. FORMES POUR VOIES LOCALES**

### **Voie ophtalmologique**

On utilise des **pommades** particulières à poudres très finement divisées et, surtout, des **collyres**, solutés presque toujours aqueux, isotoniques, neutres et stériles. Attention : les principes actifs des collyres passent dans la circulation générale !

### **Voies nasale ou auriculaire**

On utilise des solutés sous forme de **gouttes ou de sprays**, plus rarement des poudres ou des pommades. Il ne faut utiliser que des formes adaptées et se méfier des usages prolongés (ulcérations, passage systémique, atteinte fonctionnelle), d'autant que l'intérêt de ces produits est discuté. Attention aux tympanes perforés !

### **Voie buccopharyngée**

On utilise des **tablettes**, comprimés à laisser fondre dans la bouche, des **sprays** et des solutions pour **bains de bouche** ; l'efficacité réelle de ces procédés est discutée, notamment pour les lésions postérieures. Les gargarismes et les collutoires sont désuets.

### **Voie gynécologique**

On utilise parfois des solutés pour irrigation ou des gels, mais surtout des **ovules**, à excipient fusible, ou des **comprimés gynécologiques**.

## **6.6. FORMES POUR VOIES RESPIRATOIRES**

On utilise couramment pour avoir une action générale :

Des **gaz** en anesthésiologie

Des **aérosols**, suspensions de fines gouttelettes ou de poudres entraînées par un gaz propulseur. Il existe de multiples dispositifs, protégés par brevets, plus ou moins commodes à utiliser. La maîtrise du processus est essentielle pour en assurer l'efficacité, la difficulté consistant à coordonner l'inspiration et la projection du médicament. Dans les maladies bronchiques, le produit est ainsi directement déposé au niveau de son site d'action, ce qui permet de limiter la quantité utilisée, et, puisqu'il finit toujours par être absorbé, ses effets systémiques et leurs inconvénients.

On utilise pour avoir une action locale au niveau de la partie haute de l'appareil respiratoire, des **sprays propulseurs d'aérosols** qui pénètrent plus ou moins, profondément selon la taille des gouttelettes. Les inhalations et fumigations sont

désuètes.

## **6.7. FORMES POUR VOIES PARENTÉRALES**

On emploie des solutions aqueuses, isotoniques (quelquefois hypertoniques), neutres (par voie intraveineuse, on peut s'écarter de la normalité), apyrogènes, contenues dans des ampoules ou flacons en verre ou en plastique compatible, ou dans des seringues préremplies prêtes à l'emploi. La solution doit parfois être reconstituée au moment de l'injection (éviter de le faire à l'avance !).

Il existe des formes retard par libération lente (microcristaux, solutions huileuses, fixation hydrolysable sur un support). Les implants ou pellets sont des comprimés introduits stérilement dans le tissu sous-cutané ; leur action peut durer plusieurs mois, mais la résorption peut être irrégulière.

On parle d'injection lorsque l'opération est unique et brève, le volume du médicament limité ; on utilise une seringue prolongée d'une aiguille. On parle de perfusion pour l'administration de forts volumes, sur une longue durée, parfois en continu, au moyen d'une pompe ou de la gravité (poches rigides ou souples, en plastique ou en verre).

On utilise des seringues et des aiguilles à usage unique qui, par définition, ne doivent pas être réutilisées. Leur recueil et leur élimination répondent à des procédures strictes et obligatoires que doit respecter tout médecin.

Les récipients contenant des formes injectables sont obligatoirement incolores.

Les formes retard ne doivent jamais être injectées par voie intraveineuse.

## **7. PHASES**

### **7.1. PHASE GALÉNIQUE**

**On appelle ainsi la** libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Lorsqu'elle s'accompagne de la destruction de celle-ci, on parle de « **délitement** ».

En général, cette libération prend place au lieu de l'administration, avant l'absorption éventuelle. Il arrive toutefois qu'elle se produise après celle-ci.

La vitesse de la libération du principe actif conditionne la vitesse de mise à la disposition de l'organisme du principe actif (autrement dit : de son apparition dans le plasma) ; de même la durée de cette libération conditionne la durée de présence dans l'organisme.

- La phase galénique peut être inexistante ou réduite à sa plus simple expression si le principe actif est libre. C'est le cas des solutions aqueuses, des poudres, de la

voie intraveineuse, etc.

- Dans tous les autres cas elle est plus ou moins longue. Lorsqu'on cherche à l'allonger volontairement, on parle de « **formes-retard** ». Celles-ci peuvent être à **libération retardée**, lorsque le début de la libération du produit est ralenti sans que sa durée soit allongée, ou à libération prolongée lorsque celle-ci est allongée.
- A l'inverse, on peut chercher à améliorer l'absorption et à la rendre plus rapide. On joue sur les excipients et si le corps n'est pas hydrosoluble, sur l'état de la matière. On réalise des poudres très finement divisées (poudres micronisées) ou des formes pré-délimitées (microcapsules dans une gélule).
- Enfin, on peut administrer non le principe actif, mais un précurseur qui le libèrera dans l'organisme :
  - soit pour obtenir un effet retard, la libération étant progressive au point d'administration (muscle), par exemple par hydrolyse d'un ester
  - soit au contraire, pour obtenir une absorption plus rapide et surtout plus complète (per os) lorsque le principe actif est détruit partiellement lors de celle-ci.

## 7.2. PHASE D'ABSORPTION

**Absorption est le** processus par lequel une substance déposée à la surface ou à l'intérieur d'un tissu parvient aux vaisseaux :

- a. **L'absorption est directe ou immédiate** lorsque le médicament est introduit dans un milieu qui l'accepte passivement (tissu sous-cutané, muscles),
- b. **L'absorption est indirecte ou médiate** lorsque ce passage nécessite le franchissement d'une barrière sélective ; il y a résorption (peau, muqueuse, séreuse).

**La vitesse et la durée de l'absorption dépendent de :**

- **L'état physique du médicament et de la libération du principe actif** : cette mise à disposition constitue la « **phase galénique** ».
- L'ordre décroissant de vitesse de passage est : **solutions aqueuses > solutions huileuses > suspensions > solides**
- **La concentration** : plus elle est forte et plus le passage est rapide
- **La circulation** : plus le tissu est vascularisé et plus le passage est rapide (muscle). Les tissus peu vascularisés retiennent les médicaments (graisse).

La vasodilatation et la vasoconstriction accélèrent ou ralentissent l'absorption ; on peut les provoquer dans ce but.

- **La surface** : plus la surface d'absorption est grande, plus le passage est rapide et important.

### **c. Pénétration directe**

Processus par lequel une substance est déposée à l'intérieur même des vaisseaux.

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure).

La voie d'administration du médicament influence cette première phase : **la voie intraveineuse** est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

### **L'absorption est influencée par**

#### **• Les caractéristiques du médicament :**

- Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)
- Hydro/lipo solubilité
- Taille et morphologie de la molécule
- La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...

#### **• Les caractéristiques liées à l'individu :**

- Le pH digestif
- La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale
- L'alimentation : repas riche en graisses...
- La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)
- L'âge
- Les pathologies associées : digestives, cardiaques (diminution débit...)

### **Evaluation de l'absorption : LA BIODISPONIBILITE**

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale **et** la **vitesse** à laquelle elle l'atteint.

L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation porte est d'accès peu aisé.

L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière



indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevé au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique :

- dégradation dans la lumière intestinale,
- métabolisme au niveau des entérocytes (cf métabolisme),
- **captage hépatique important au premier passage.** Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

### **Voies d'administration permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique**

- Voie intra-veineuse +++
- Voie sub-linguale
- Voie trans-dermique
- Voie inhalée
- Voie nasale

On appelle biodisponibilité le rapport entre la quantité de médicament qui atteint le plasma et la quantité administrée. Elle est exprimée en pourcentage. Elle est donc égale ou inférieure à 100 %.

La biodisponibilité est relative à une présentation, c'est-à-dire à un principe actif, sous une forme pharmaceutique, d'un fabricant donné ; elle dépend de :

- la substance elle-même
- l'anatomie, c'est-à-dire de la voie d'administration (cf. voies orale ou rectale...)
- la forme galénique et du processus de fabrication (très important en pratique)
- facteurs physiologiques (âge, alimentation...)
- facteurs pathologiques (insuffisances hépatiques...).

### **Le facteur quantitatif (F)**

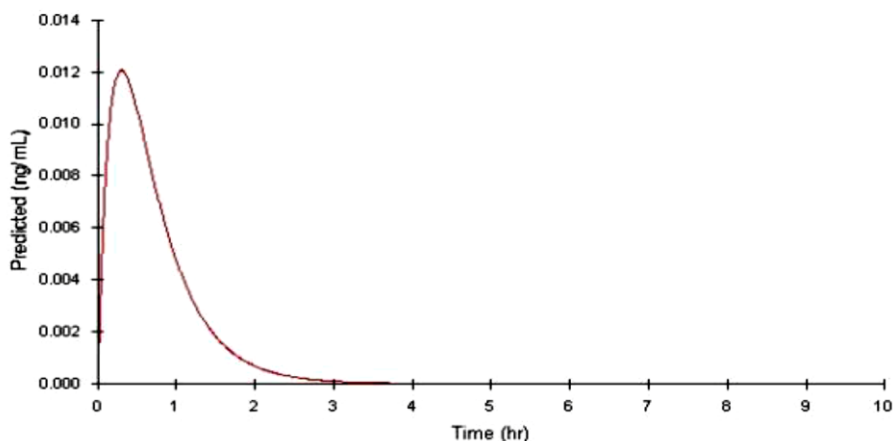
De la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

— La **biodisponibilité absolue** : une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

— La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des **génériques**).

En général la quantification du facteur (F) de biodisponibilité s'effectue par comparaison des surfaces sous la courbe des concentrations en fonction du temps (SSC) après administration de chaque forme séparément. Celles-ci sont en effet proportionnelles à la quantité de médicament présent dans la circulation générale (cf figure ci-dessous).

F est obtenu selon :  $F = \text{SSC}_{\text{po}} / \text{SSC}_{\text{iv}}$  (biodisponibilité absolue)



### Savoir interpréter la biodisponibilité absolue :

On voit selon cette équation que si toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intra-veineux) la biodisponibilité absolue de ce produit sera 1.

Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans le circulation générale.

Ainsi, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas toujours la dose biodisponible

F est donc par définition compris entre 0 et 1

### Le facteur vitesse

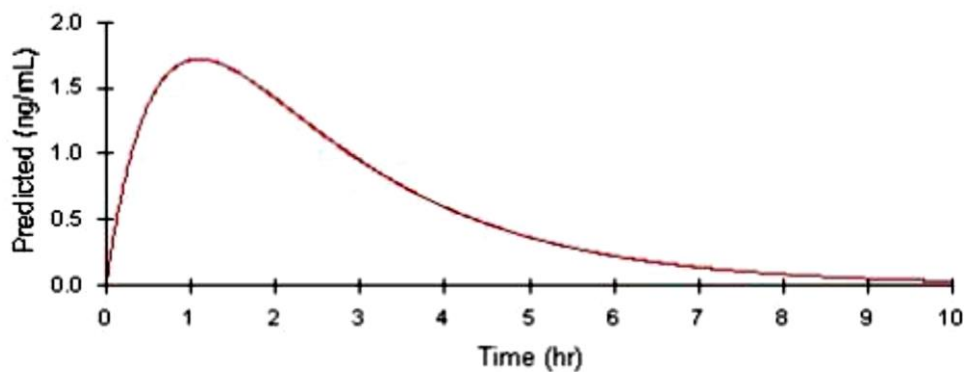
Est apprécié par la constante de vitesse d'absorption  $K_a$  ou plus facilement par la **concentration maximale** ( $C_{\text{max}}$ ) et le **temps pour atteindre cette concentration** ( $T_{\text{max}}$ ).

Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif.

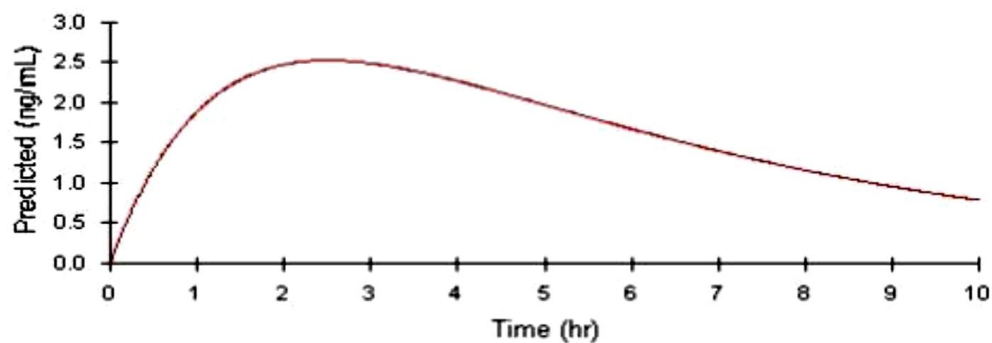
La vitesse de passage est un paramètre prépondérant pour les médicaments destinés à une action rapide (antalgique par exemple) en prise unique ou de courte durée. Pour les traitements chroniques, où une imprégnation constante est recherchée, la notion de  $T_{max}$  est moins déterminante.

**Exemple :** Comparaison des profils pharmacocinétiques de 2 médicaments

Médicament A



Médicament B



$T_{max}$  : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)

$C_{max}$  : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

## Comprendre l'intérêt de l'étude de la biodisponibilité

1. La **biodisponibilité absolue** est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament.

La détermination de la **biodisponibilité relative** est utilisée pour comparer des formes galéniques ; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament « **générique** ». Un exemple classique permet de comprendre la nécessité de telles études est la survenue en 1972 en

Angleterre d'intoxications digitaliques chez plusieurs patients liées une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine (Lanoxine®) qui entraîna un doublement de sa biodisponibilité.

**2.** Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité.

En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1<sup>er</sup> passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30 % mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bloquante est comparable à celle du propranolol.

A l'inverse, le vérapamil (inhibiteur calcique) avec une biodisponibilité de 15 % est, à dose identique, 7 à 10 fois moins actif par voie orale que par voie intraveineuse : ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit inchangé.

**3.** Par définition, les **pro-drogues** (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale : ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.

**4.** Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique.

Exemple : la biodisponibilité d'un médicament varie au maximum de 5 % entre les individus. Si sa biodisponibilité est faible (10 % en moyenne par exemple) elle peut alors passer de 10 % à 15 % = 50 % d'augmentation relative. A l'inverse si sa biodisponibilité est forte (90 % en moyenne par exemple), une variation de 5 % aura beaucoup d'effet relatif.

### **7.3. PHASE DE DISTRIBUTION**

#### **PHASE TISSULAIRE**

Le passage du médicament des vaisseaux dans les tissus constitue sa diffusion.

Selon les phénomènes qui vont s'y dérouler, on distinguera des passages réversibles vers les lieux d'action et les lieux de stockage et des passages irréversibles vers des lieux de transformation et des lieux d'élimination.

#### **DIFFUSION**

Après avoir franchi la barrière capillaire, le médicament se trouve dans les espaces interstitiels extracellulaires. Pour pénétrer à l'intérieur des cellules, il doit franchir la

membrane cellulaire qui se comporte comme une barrière lipidique : le passage se fait par diffusion non ionique, à l'exception de certaines substances qui traversent grâce à un transporteur. A l'intérieur de la cellule, les médicaments peuvent rester dans le cytoplasme, se fixer sur certaines protéines, sur le noyau ou sur l'une des organelles.

En règle générale, tous ces processus sont réversibles : la fraction fixée sur les cellules est en équilibre réversible avec la fraction libre contenue dans le tissu ; elle augmente et diminue selon les variations de celle-ci. Or, cette fraction tissulaire libre est elle-même en équilibre avec la fraction plasmatique libre à travers la barrière capillaire. On a une cascade d'équilibres : lorsque la concentration augmente ou baisse dans le plasma, le médicament gagne ou quitte les cellules.

Après avoir été absorbé, le médicament gagne le sang qui occupe une position centrale dans l'organisme. Le sang est un tissu comme un autre ; ce qui fait son originalité, c'est son rôle de transport et de distribution aux autres tissus.

## **TRANSPORT**

Les médicaments sont transportés dans le sang, soit dissous dans le plasma, soit fixés sur les protéines. Cette fixation intervient dans les possibilités de diffusion du médicament hors du plasma.

### **Fraction libre**

Le plasma étant un milieu aqueux, le médicament pour s'y dissoudre doit être hydrosoluble ; cette fraction dissoute est dite « libre », elle est diffusible, elle peut gagner les tissus.

Seule la fraction plasmatique libre est diffusible, active et éliminable.

### **Fraction liée aux protéines**

Beaucoup de substances chimiques sont plus solubles dans le plasma que dans l'eau pure : elles se fixent sur les protéines plasmatiques. Cette fixation est d'une importance très variable.

On en distingue deux types :

- **Les substances ionisées au pH plasmatique**, c'est-à-dire **les acides faibles** de pK compris entre 3,5 et 6, se fixent sur **l'albumine** avec une affinité relativement forte. Le nombre de sites de fixation est limité. Ils sont communs à ces médicaments et à de nombreuses substances physiologiques (bilirubine, acides gras, hormones).
- **Les substances peu ou pas ionisées au pH plasmatique (bases faibles, acides**

très faibles, molécules non ionisables) se fixent sur l'albumine avec une faible affinité, mais sur un grand nombre de sites différents des précédents. Elles se fixent également sur les lipoprotéines. Il n'y a pas de phénomènes de compétition.

**Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées :**

- Albumine++
- Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)++
- Lipoprotéines
- Gammaglobulines
- Cellules sanguines (érythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes)

**La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament. Schématiquement :**

	<b>Type 1</b>	<b>Type 2</b>
<b>Nature du médicament</b>	Acide faible	Base faible / substance non ionisable
<b>Protéine fixatrice</b>	Albumine	Albumine AAG
<b>Affinité</b>	Forte	Faible
<b>Nombre de sites de fixation</b>	Petit	Grand
<b>Possibilité de saturation</b>	Oui	Non
<b>Possibilité d'interaction</b>	Possible	Improbable

**La diffusion tissulaire est donc dépendante de**

- Caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie)
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau...)

Le médicament est brassé dans le torrent circulatoire ; sa concentration y devient rapidement homogène. Les vaisseaux le distribuent aux différents tissus. Pour quitter le sang, le médicament doit traverser la paroi capillaire. Certains organes se comportent d'une manière particulière.

**Barrière capillaire**

Le passage se fait à travers les pores ménagés entre les cellules de l'endothélium par diffusion passive. Les pores ne permettant la filtration que de molécules d'un poids

moléculaire inférieur à 64 000, le médicament fixé sur les protéines reste dans le plasma, seule la fraction libre peut traverser. L'équilibre s'établit à travers la paroi capillaire entre les concentrations des espaces interstitiels et du plasma en fraction libre. Cet équilibre est réversible et le passage peut se faire dans les deux sens.

Finalement, c'est la concentration en médicament libre dans le compartiment central, c'est-à-dire dans le plasma, qui fixe le sens du passage et la quantité contenue dans les tissus. A l'équilibre, elle est la même dans tous les tissus.

### **Barrière hématoméningée ou hémoméningée**

La barrière hématoméningée se situe entre le plasma d'une part, le système nerveux central et les méninges d'autre part. Elle joue un rôle sélectif et empêche le passage de nombreuses substances physiologiques ou médicamenteuses. On peut la mettre en évidence en comparant les concentrations dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Le médicament quitte le sang pour gagner soit le liquide céphalo-rachidien, soit le tissu nerveux (neurones, névroglie, liquides intercellulaires). D'une manière générale, les conditions du passage sont identiques du plasma vers le LCR ou le système nerveux, et une substance qui peut pénétrer dans l'un peut ensuite gagner l'autre.

Schématiquement, la barrière hématoméningée est une barrière lipidique. Les médicaments, pour la franchir obéissent à la loi de diffusion non ionique.

Ils doivent être liposolubles et non ionisés au pH plasmatique.

Sa constitution est complexe :

La barrière plasma-système nerveux central est due à une disposition particulière de l'endothélium des capillaires cérébraux qui est continu et non fenêtré, donc dépourvu de pores et à la présence d'une gaine cellulaire continue formée d'astrocytes autour des capillaires cérébraux. Dans les deux cas, le médicament doit traverser une cellule donc franchir des membranes, c'est-à-dire des barrières lipidiques

La barrière plasma-LCR : au niveau des plexus choroïdes, les capillaires comportent des pores, mais les cellules choroïdales sont étroitement jointives et les médicaments doivent les traverser pour gagner le LCR.

D'une manière plus accessoire, trois phénomènes peuvent également ralentir ou empêcher le passage des médicaments à ce niveau :

- Des phénomènes enzymatiques qui dégradent certaines substances (sont présentes ici des enzymes, telles les mono-amino-oxydases, les catéchol-o-méthyl-transférases, les GABA- transaminases)

- Le système de la P-glycoprotéine (PGP), pompe qui rejette dans les capillaires des substances (en particulier des anticancéreux) ayant pénétré dans la cellule
- La forte affinité d'une substance pour les protéines ; le LCR en contient peu par rapport au plasma : à l'équilibre, les fractions libres étant égales, la fraction liée sera plus importante dans le sang.

A l'opposé :

- Certains médicaments peuvent atteindre le système nerveux par des failles de la barrière qui permettent un passage réduit par diffusion passive (au niveau de l'hypothalamus)
- Certains peuvent bénéficier des transporteurs qui permettent le passage de nutriments, sucres et acides aminés.

Cependant, la perméabilité de la barrière hémato-méningée est accrue :

- physiologiquement à la naissance, ce qui explique que l'ictère nucléaire par passage de bilirubine, ne puisse survenir qu'à ce moment
- pathologiquement, en cas de méningite.

En thérapeutique et en milieu très spécialisé, on cherche à modifier la perméabilité de la barrière par des perfusions intracarotidiennes de mannitol hypertonique ou d'analogues de la bradykinine, ou encore en administrant des modulateurs de l'activité de la P-glycoprotéine.

Seules les substances capables de franchir la barrière hémato-méningée sont susceptibles d'avoir des effets thérapeutiques (ou nocifs) sur le système nerveux central.

### **Barrière placentaire**

Interposé entre l'organisme maternel et le fœtus, le placenta joue le rôle d'un (mauvais) filtre à médicament. Passent en règle tous les produits d'un poids moléculaire compris entre 500 et 1000, à quelques exceptions près (hormones thyroïdiennes par exemple).

A l'inverse, les grosses molécules (héparine, insuline, curares) ne passent pas.

Des mécanismes divers ont été décrits, dont le principal est la diffusion non ionique à travers la membrane du trophoblaste et l'endothélium capillaire, mais même les médicaments fortement ionisés et hydrosolubles finissent par passer si des concentrations élevées persistent suffisamment longtemps du côté maternel. De plus, il existe d'autres processus (affinités pour certaines protéines (cas de l'oxygène), gradient électrochimique (cas de cations)) ; à l'inverse, les enzymes trophoblastiques détruisent certaines molécules. Enfin, plus la grossesse avance et plus le passage est aisé.



En pratique, il faut considérer que, sauf exceptions démontrées, tous les médicaments traversent le placenta. Il faut s'interroger systématiquement sur leurs effets possibles sur l'enfant in utero.

**La quantité de médicament contenue dans chaque tissu dépend de trois facteurs :**

**L'affinité tissulaire :** le concept d'affinité tissulaire exprime l'importance de la fraction liée et l'intensité de cette liaison.

Cette notion reste largement théorique. Ce que l'on mesure (chez l'animal ou chez l'homme dans des prélèvements opératoires), ce sont des concentrations tissulaires. Celles-ci sont la résultante des différents facteurs de distribution et pas seulement de l'affinité. Ce n'est qu'à l'équilibre que le rapport des concentrations entre les tissus est le rapport des affinités

**La vascularisation :** on classe les tissus au point de vue de leur vascularisation, en 4 groupes :

Tissus richement vascularisés : coeur, poumons, foie, reins, cerveau, glandes endocrines

Tissus moyennement vascularisés : peau, muscles

Tissus peu vascularisés : moelle, tissu adipeux

Tissus très peu vascularisés : os, dents, tendons, ligaments, cartilages, phanères

La vitesse de pénétration dans le tissu dépend de l'importance de sa vascularisation. Un excès de médicament par rapport à l'état d'équilibre (atteint lors d'administrations prolongées) peut s'observer momentanément dans le premier groupe, un déficit dans le dernier.

Une baisse du débit régional, quelle qu'en soit la cause, entraîne une moindre fixation du médicament dans l'organe intéressé

**Le volume :** plus un tissu est volumineux, plus la quantité totale de médicament qu'il contient sera élevée.

<b>Volumes tissulaires (en l/Kg)</b>	
Eau totale	0,6
Eau extra cellulaire	0,2
Sang	0,08
Plasma	0,04
Graisses	0,2 à 0,35
Os	0,07

	Volumes(en l/Kg)	Débit sanguin(en ml/mm)
Corps	70	5 400
Muscles	34	840
Foie	2,9	1 600
Cerveau	1,4	800
Reins	0,3	1 100
Myocarde	0,3	250
Graisses	14 à 24	250

### **LIEUX D'ACTION**

Dans une première catégorie de tissus, le médicament provoque des modifications spécifiques : il agit. Ce n'est pas forcément au niveau des organes où sa concentration est la plus forte : seule une faible fraction de la quantité administrée est habituellement active.

### **STOCKAGE**

Un médicament pénètre en général dans de nombreux tissus et n'agit que sur un nombre restreint d'entre eux. Il peut se fixer sur un organe sans y provoquer de modifications. Il y est simplement stocké, d'où le nom de « lieu de réserve », sans profit pour les effets thérapeutiques, d'où l'appellation de « lieux de perte ».

#### **La plupart des tissus peuvent jouer ce rôle.**

**Le tissu adipeux** est cependant le lieu de perte le plus important car il représente une masse quantitativement importante, 10 à 50 % du poids du corps, et beaucoup de médicaments sont liposolubles, parfois fortement. Sa vascularisation est cependant relativement faible : le stockage sera long à se produire, mais inversement, le tissu adipeux jouera ensuite un rôle de réservoir.

**Le tissu osseux** est capable de fixer fortement un certain nombre de substances. Cette fixation n'est que très lentement réversible. Elle peut continuer à partir du plasma, même après l'arrêt des administrations. Une fois fixées, certaines substances peuvent altérer localement l'os.

D'autres cas particuliers peuvent être à l'origine d'effets indésirables (exemples : mélanine rétinienne et chloroquine ; dents et tétracycline).

## VOLUME APPARENT DE DISTRIBUTION

Il est difficile de quantifier la distribution d'un médicament compte-tenu de l'impossibilité de mesurer les concentrations tissulaires, seul le secteur plasmatique étant facilement accessible.

La relation entre la quantité totale de médicament présente dans l'organisme et la concentration observée au niveau plasmatique s'exprime par le **Volume de distribution**.

Connaissant la dose administrée (D) et la concentration plasmatique (C) extrapolée à l'origine  $C_0$  après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce Volume de distribution

$$V = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

Cette méthode est souvent fautive, à cause de l'imprécision régnant sur l'estimation de cette concentration à l'origine, du fait des phénomènes de distribution qui rendent hasardeuse toute extrapolation.

Il est de loin préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination  $k$ .

$$V = \frac{Cl \times \text{dose}}{K \text{ aire sous la courbe} \times k}$$

La valeur obtenue par ce calcul est en fait le volume apparent de distribution qui serait atteint en supposant une répartition homogène de la molécule dans un volume tel que la concentration de médicament serait partout identique à celle du plasma. Si une substance est fortement fixée au niveau tissulaire, la concentration plasmatique sera faible et le volume de distribution grand et réciproquement.

Le volume de distribution n'est cependant pas une représentation anatomique de la répartition de la molécule. Des médicaments comme les antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des valeurs supérieures à mille litres (au lieu des 40 litres d'eau corporel de l'homme standard : 3 litres plasma + 12 litres de liquide interstitiel + 25 litres de liquide intra-cellulaire) reflétant les très faibles concentrations plasmatiques atteintes après des doses thérapeutiques.

### **Volumes de distribution (valeurs moyennes) (litres/kg)**

Clofibrate : 0,08 (diffusion tissulaire faible)

Halopéridol : 25,00 (diffusion tissulaire élevée)

Une des conséquences cliniques de cette caractéristique pharmacocinétique est qu'en cas d'intoxication par surdosage, il sera vain d'entreprendre une épuration extra-rénale par dialyse pour toutes les molécules à grand volume de distribution : le dialyseur n'ayant accès qu'à des quantités circulantes très faibles, l'efficacité de l'épuration sera insignifiante.

### **Facteurs modifiant la distribution**

#### **Volume liquidiens de l'organisme**

- Age (nourrisson...)
- Déshydratation

#### **Rapport masse maigre/tissu adipeux**

- Obésité
- Age

#### **Hémodynamique**

- Etat de choc
- Insuffisance cardiaque chronique

#### **Modifications des protéines plasmiques**

#### **Diminution de la concentration d'albumine**

- Grossesse
- Syndrome néphrotique
- Dénutrition
- Grands brûlés
- Cirrhose

#### **Diminution AAG**

- Grossesse
- Contraceptifs oraux
- Age : nouveau-né
- Cirrhose

#### **Augmentation de la concentration AAG**

- Etats inflammatoires
- Affections rhumatologiques
- Etats infectieux sévères.

## **7.4. PHASES DU METABOLISME ET D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS**

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l'excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile).

### **BIOTRANSFORMATIONS**

#### **Définition**

L'analyse du métabolisme d'un principe actif est avant tout une approche descriptive des diverses voies métaboliques et de leur importance relative, ainsi que des conséquences sur l'élimination du médicament.

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes.

Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute (1,2 l par la veine porte et 0,3 l par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes.

Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

#### **Réactions de phase I**

- **Les réactions d'oxydation** sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les **cytochromes P450**.
- **Les réactions de réduction** sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.
- **L'hydrolyse** enfin est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus

souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme, très rapide.

L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des biotransformations regroupées sous le terme de « métabolisme de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH<sub>2</sub>) ou des carboxyles (-COOH).

## **Réactions de phase II**

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II.

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycofolle, au sulfate ou à l'acétyl.

Glucuroconjugaison. La conjugaison avec l'acide glucuronique est la plus fréquente des conjugaisons.

Elle est catalysée par le système enzymatique de la glucuronyltransférase et concerne les molécules possédant un groupement hydroxylé, carboxylé ou aminé. Les glucuronides sont très hydrosolubles ce qui explique la facilité avec laquelle ils sont éliminés dans l'urine et la bile. Dans quelques cas, les esters sont instables et après hydrolyse dans l'urine ou le plasma redonnent la molécule mère.

## **Comprendre le métabolisme des médicaments**

1. Lorsqu'un médicament est métabolisé, il l'est rarement de façon unique et plusieurs voies métaboliques sont possibles. Tous les métabolites ne sont d'ailleurs pas toujours identifiés (en particulier à cause des problèmes analytiques qui se posent pour les isoler, les caractériser et définir leur structure).
2. Il existe une certaine spécificité pour certains substrats : les différents cytochromes ont en fonction de leur structure protéique une affinité différente pour les divers substrats
3. Certains substrats modifient l'activité des enzymes responsables des biotransformations (augmentation = inducteur ; diminution = inhibiteur)
4. Certaines enzymes des voies de métabolisme du médicament sont soumises à des polymorphismes génétiques qui peuvent modifier leur activité métabolique. On distinguera alors des métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et même ultra-rapides. Ce facteur intervient dans la variabilité entre les individus de réponse à un médicament.
5. Les médicaments qui ont une forte affinité pour les enzymes hépatiques ont après administration orale une faible biodisponibilité due à l'effet de premier passage hépatique.

# PROCESSUS DETRANSFORMATION

## PHASE I

### Oxydations

L'oxydation constitue le mode le plus fréquent de catabolisme. La fixation d'oxygène ou de radicaux hydroxyles polaires, augmente l'hydrosolubilité du dérivé. Elle est surtout mise en œuvre au niveau du réticulum endoplasmique par le système des oxydases non spécifiques ainsi dénommées car elles agissent sur des structures chimiques variées, donc sur de nombreux médicaments. Certains processus d'oxydation peuvent cependant avoir d'autres localisations (cytosol du foie, mitochondries).

#### A. Oxydation des cycles aromatiques

Les cycles aromatiques sont oxydés en phénols.

#### B. Oxydation des chaînes alkylées

Les chaînes alkylées sont oxydées avec formation d'alcools. Il peut en être de même d'un cycle saturé. Eventuellement, l'alcool primaire formé pourra être à nouveau oxydé en acide.

#### C. Désamination oxydative

La désamination oxydative concerne les amines primaires. Elle entraîne le départ du radical aminé sous la forme d'une molécule d'ammoniac avec oxydation de la partie restante de la molécule en aldéhyde. Celui-ci sera éventuellement oxydé ensuite en acide. Ce processus fait partie des modes de dégradation de substances physiologiques importantes ; il intéresse aussi ces mêmes substances et leurs dérivés, utilisés comme médicament. Il se produit dans le tissu nerveux mais aussi dans le foie, les reins, l'intestin, au niveau des mitochondries grâce à des enzymes, les amino-oxydases.

#### D. Désalkylation oxydative

La désalkylation oxydative élimine les radicaux alkyls (surtout  $\text{CH}_3$ ) fixés sur un atome d'azote (N-désalkylation), d'oxygène (O-désalkylation) ou de soufre (S-désalkylation). Elle aboutit au départ d'un aldéhyde (surtout d'aldéhyde formique) et à la création d'une fonction amine, alcool, ou sulfhydryle.

#### E. N et Soxydation

L'oxydation peut se faire sur un atome d'azote (appartenant à une amine) ou sur un atome de soufre. Dans le premier cas, il se forme une hydroxylamine et dans le second, un sulfoxyde (ou unesulfone).

### **F. Remplacement de S par O**

Un atome de soufre fixé par une double liaison sur un atome de carbone ou de phosphore peut être remplacé par un atome d'oxygène :

### **G. Epoxydation**

Ce processus consiste à fixer un atome d'oxygène en pont entre deux carbones unis par une double liaison aromatique qui est ainsi supprimée. L'époxyde formé est très réactif et habituellement il ne s'agit que d'une étape intermédiaire dans le catabolisme du médicament.

### **Réductions**

Les réductions des médicaments sont moins fréquentes que les oxydations. Elles se produisent dans les microsomes hépatiques et accessoirement dans d'autres tissus (reins, poumons, cœur, cerveau).

#### **a) Réduction des dérivés nitrés**

Les dérivés nitrés, portés par un cycle aromatique, peuvent être réduits en amines, grâce à une nitroréductase.

#### **b) Réduction des azoïques**

Les azoïques (double liaison unissant deux atomes d'azote) sont réduits avec formation de deux amines primaires. Cette réaction se produit dans les microsomes du foie grâce à une azoréductase ; elle est aussi possible dans d'autres tissus et dans l'intestin sous l'action des colibacilles.

#### **c) Réduction des cétones et des aldéhydes**

Certaines cétones (et exceptionnellement des aldéhydes) peuvent être réduites en alcool secondaire :

### **Hydrolyses**

Les hydrolyses intéressent les esters et les amides. Un très grand nombre de médicaments comportent ces fonctions chimiques. Les enzymes des hydrolyses sont largement répandues dans l'organisme.

#### **a) Hydrolyse des esters**

Par hydrolyse, les esters régénèrent l'acide et l'alcool qui les composent. Les hydrolyses sont dues à des estérases que l'on trouve dans pratiquement tous les tissus et en particulier dans le foie (cytosol), le plasma (pseudocholinestérases), le tissu nerveux (cholinestérases) ; on y ajoutera les estérases des bactéries intestinales. Certaines sont ubiquitaires, d'autres au contraire sont très spécifiques de certains esters particuliers (par exemple : cholinestérases vraies, pratiquement spécifiques de l'acétylcholine). Elles sont



très actives et les esters sont facilement clivés dans l'organisme.

#### **b) Hydrolyse des amides**

Par hydrolyse, les amides donnent l'acide et l'amine qui les composent. Cette réaction est effectuée par des amidases, surtout dans le foie. Chez l'homme, ces enzymes sont relativement peu actives et les amides sont beaucoup plus difficilement hydrolysés que les esters. Pour avoir un dérivé d'action prolongée, on a souvent intérêt à préférer l'amide à l'ester correspondant.

#### **c) Hydrolyse des protéines et des peptides**

Est le fait de protéases et de peptidases présentes dans le sang et de nombreux tissus.

### **Décarboxylation**

La décarboxylation supprime une fonction acide par départ d'une molécule de gaz carbonique. Elle est due à des décarboxylases plasmatiques ou tissulaires.

### **Epimérisation**

L'épimérisation est une stéréo-isomérisation : un radical change de valence sur l'atome de carbone où il est fixé, ce qui l'amène en position différente par rapport au reste de la molécule. Lorsqu'il est fixé sur un cycle, il change de côté par rapport au plan de la molécule.

### **PHASE 2**

Les conjugaisons réalisent l'union des médicaments ou de leurs métabolites avec un agent conjuguant provenant du métabolisme physiologique. Le produit formé, appelé conjugué, est inactif et facilement éliminé. Le siège des conjugaisons est essentiellement hépatique. Il en existe six types, plus quelques processus propres à certaines substances.

#### **Glycurono-conjugaison**

La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. L'agent conjuguant est l'acide glycuronique (ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose.

Les substances intéressées sont surtout des alcools, des phénols, des acides organiques, mais aussi des amines, des amides, des thiols, soit de très nombreux médicaments et substances physiologiques.

La glycurono-conjugaison prend place surtout dans le réticulum endoplasmique du foie, mais existe au niveau des reins et de l'intestin. Elle est catalysée par une glycuronyl-transférase.

Les conjugués formés (glucuronides) sont des acides forts (par la fonction acide de l'acide glycuronique), polaires et hydrosolubles. Ils sont éliminés par les urines ou la bile. Dans ce dernier cas, il est fréquent d'observer un cycle entéro-hépatique par hydrolyse du conjugué dans l'intestin.

La glycurono-conjugaison peut être déficiente dans deux circonstances :

- chez le nouveau-né (et a fortiori chez le prématuré) le foie est immature et le taux d'acide glycuronique et de glycuronyl-transférase bas. Il en résulte une accumulation dans l'organisme des substances qui doivent normalement être conjuguées pour être éliminées et il peut s'ensuivre une intoxication
- en pathologie dans les hyperbilirubinémies constitutionnelles à bilirubine non conjuguée, l'accumulation de la bilirubine responsable de l'ictère est due à un déficit héréditaire en glycuronyl-transférase. Le déficit peut être partiel (maladie de GILBERT) ou total (maladie de CRIGLER-NAJAR).

La glycurono-conjugaison peut être bloquée par un antibiotique, la novobiocine. Elle peut être augmentée par diverses substances inductrices.

### **Sulfo-conjugaison**

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique (sous forme d'ions sulfate). Elle intéresse les phénols surtout, les alcools parfois, donnant naissance à un ester sulfurique ; rarement des amines aromatiques sont converties ainsi en sulfamates. La réaction est catalysée par une sulfokinase.

Les phénols peuvent être donc glycurono ou sulfoconjugués et il existe un certain balancement entre les deux processus selon l'espèce ; chez l'homme, sauf cas particulier (morphiniques), le premier est le plus important.

### **Acétylation**

L'acétylation est la conjugaison avec une molécule d'acide acétique (sous forme d'acétate). Elle intéresse les amines secondaires. C'est un processus important car de nombreux médicaments sont porteurs de cette fonction. A la différence de la règle générale, le conjugué est souvent moins hydrosoluble que le corps initial. Elle fait intervenir des acétylases dont le taux est soumis à des variations génétiques.

### **Méthylation**

La méthylation est la fixation d'un radical méthyle (celui-ci provient d'un donneur, la méthionine) ; la réaction est catalysée par les méthyltransférases. La fixation du méthyle peut se faire sur un azote (N-méthylation des amines), un oxygène (O-méthylation des phénols), un soufre (S-méthylation du sulfhydryle).

## Glycyl-conjugaison

Dans la glycyl-conjugaison, l'agent conjuguant est le glycoColle ou glycine. Elle se fait par la fonction amine avec un acide aromatique, avec formation d'une liaison amide. La fonction acide du glycoColle reste libre. Le conjugué est donc un acide, auquel on donne le suffixe- urique (par exemple : l'acide salicylique est conjugué en acide salicylurique) ; fortement soluble dans l'eau, il est facilement éliminé par les urines.

## Glutathion-conjugaison

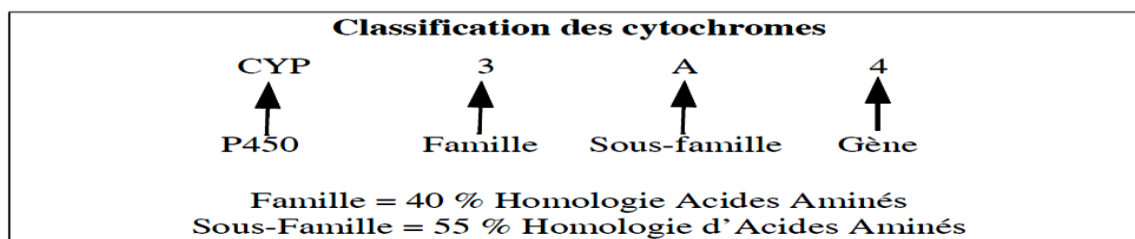
Dans la glutathion-conjugaison, l'agent conjuguant est la N-acétyl-cystéine qui dérive du glutathion. La conjugaison se fait par la fonction sulfhydrile tandis que la fonction acide reste libre. Le conjugué est donc un acide fort, hydrosoluble, dénommé acide mercapturique.

Cette conjugaison a un siège essentiellement hépatique. Elle a une capacité limitée. Elle est débordée en cas d'afflux massif de métabolites à conjuguer. Ceux-ci restent alors libres et peuvent léser le foie (l'exemple principal est celui de l'intoxication aiguë par le paracétamol).

## Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments (liste de molécules et de cytochromes non exhaustive)

	<b>CYP1A2</b>	<b>CYP2C9*</b>	<b>CYP2D6*</b>	<b>CYP3A4</b>
<b>Substrat</b>	théophylline caféine	Phénytoïne Diclofenac Warfarine	codéine captopril imipramine fluoxétine metoprolol	ciclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam statine
<b>Inhibiteur</b>	cimétidine quinolones fluvoxamine	Isoniazide ritonavir	quinidine fluoxetine	macrolides naringénine (jus pamplemousse) Antifongiques azolés Antiprotéases
<b>Inducteur</b>	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoïne phénobarbital Millepertuis (tisanes...)

\* = polymorphisme génétique avec retentissement fonctionnel



## **ELIMINATION DES MEDICAMENTS**

Les médicaments sont éliminés par l'organisme suivant divers émonctoires qui forment les «Voies d'élimination » des médicaments. La substance initiale et chacun de ses métabolites sont éliminés séparément.

N.B. : le terme de disparition sera utilisé ici pour l'ensemble formé du métabolisme et de l'élimination des médicaments. C'est ce que l'on entend parfois par élimination qui est alors l'ensemble du métabolisme et de l'excrétion.

### **ELIMINATION RENALE**

Les reins sont les principaux organes d'élimination. La condition essentielle de passage dans les urines, milieu aqueux dépourvu de protéines, est l'hydrosolubilité. La plupart des transformations que subissent les médicaments (oxydations et conjugaisons en particulier) augmentent celle-ci et accroissent leur aptitude à être rejetés par voie urinaire. Les mécanismes d'élimination urinaire des médicaments sont similaires à ceux des substances physiologiques.

#### **Filtration glomérulaire**

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Le plus souvent les médicaments ou leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure à 5000 et sont de ce fait **filtrés par le glomérule**. Seule la partie non fixée est filtrée.

C'est une simple diffusion passive par filtration. Les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 64 000 passent dans le filtrat. C'est le cas de la fraction libre des médicaments dans le plasma (la fraction liée aux protéines n'est pas filtrée, donc plus la molécule est liée, plus la filtration est lente).

Ce phénomène est fonction de l'état du glomérule et du flux sanguin rénal ; il est mesuré par la clairance de la créatinine endogène.

#### **Sécrétion tubulaire**

Une **sécrétion** active est également observée pour quelques molécules, entre autres des cations ou anions qui sont sécrétés dans la **lumière du tubule** par des systèmes de transport spécifiques, consommant de l'énergie et à capacité saturable. On peut donc observer des phénomènes de compétition.

#### **Réabsorption tubulaire**

La **réabsorption tubulaire** intervient tout au long du néphron. Il s'agit le plus souvent d'un processus passif qui est influencé par le degré d'ionisation du médicament : seule la fraction non ionisée au Ph urinaire est réabsorbée. Cette propriété est utilisée dans

certaines surdosages pour accélérer l'élimination du médicament en alcalinisant les urines pour bloquer la réabsorption. Le tubule rénal peut réabsorber certains médicaments selon deux mécanismes d'importance très inégale, diffusion non ionique surtout, diffusion facilitée ou transport actif accessoirement.

### **ELIMINATION HEPATIQUE ET BILIAIRE**

Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire.

Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle **entéro-hépatique**.

- **Conditions**

L'élimination biliaire n'est en règle que partielle (exceptions : vert d'indocyanine, rifamycines).

Il faut que :

- le poids moléculaire soit important, au minimum 300
- la molécule soit amphipathique, c'est-à-dire qu'elle comporte à la fois une partie polaire fortement hydrosoluble et une partie lipophile.

- **Mécanismes**

Les étapes successives du passage du médicament du plasma dans la bile sont complexes. En règle générale, le médicament traverse l'hépatocyte :

- au pôle vasculaire de la cellule hépatique, les processus de captation sont multiples (diffusion non ionique ou, pour certains produits, diffusion facilitée et transport actif)
- dans l'hépatocyte, le médicament peut être stocké ; la possibilité de fixation sur les protéines cytoplasmiques explique que certaines substances se concentrent fortement dans le foie. Le médicament peut être aussi métabolisé ou conjugué. Il peut revenir dans le plasma par un processus inverse de la captation. Il peut enfin être transporté d'un pôle à l'autre de la cellule, dans certains cas grâce à des protéines de transport
- au pôle biliaire, le médicament est rejeté dans le canalicule par des mécanismes actifs (la concentration biliaire est habituellement supérieure à la concentration parenchymateuse), tels le système de la P glycoprotéine (Pgp). On décrit quatre types:
  - le mécanisme de transport des sels biliaires (ce phénomène est à la base de la

- majeure partie de la cholérèse par effet osmotique) et des stéroïdes engénéral
- le mécanisme de transport des acides forts (anions) d'un pK inférieur à 5 ; il intéresse de nombreuses substances dont les glycurono- etsulfo-conjugués
- le mécanisme de transport des bases fortes (cations) intéressant, par exemple, les ammoniumsquatérinaires
- le mécanisme de transport des glucosides neutres (exemple : ouabaine). Des phénomènes de compétition sontpossibles
- dans le canalicule, puis au niveau de la vésicule et des voies biliaires :
  - des phénomènes de réabsorption partielle ne sont pas exclus
  - des transporteurs d'efflux apicaux, le système de la P glycoprotéine peuvent rejeter des substances ou leursmétabolites.

### **CYCLEENTERO-HEPATIQUE**

Les substances éliminées par la bile gagnent l'intestin.

Elles peuvent ensuite :

Soit être éliminées dans les selles directement ; c'est le cas des substances les plus fortementpolaires

Soit être réabsorbées lorsqu'elles remplissent les conditions de l'absorptionintestinale.

Cas particulier : les conjugués sont souvent hydrolysés par des enzymes d'origine bactérienne, libérant ainsi les substances initiales moins hydrosolubles et capables donc de franchir la barrière intestinale. Dans ce cas, apparaît un cycle entéro-hépatique qui prolonge la présence du médicament dans l'organisme.

L'existence d'un cycle entéro-hépatique augmente la durée d'action d'un médicament.

### **ELIMINATIONRESPIRATOIRE**

L'élimination respiratoire des médicaments concerne les substances volatiles (c'est-à-dire à forte tension de vapeur) qui sont rejetées dans l'air expiré. Il peut s'agir du médicament lui-même ou d'un de ses métabolites ; il n'est pas forcé qu'il ait été administré par voie pulmonaire ni sous forme gazeuse.

L'élimination se fait par diffusion passive à travers la paroi alvéolaire en fonction des différences de pressions partielles entre le plasma et le gaz alvéolaire. L'expiration rejetant la vapeur médicamenteuse à l'extérieur, sa pression partielle dans l'alvéole tend constamment à diminuer et l'équilibre à se rompre. Suivant le gradient, le médicament est ainsi rejeté à l'extérieur. Le processus peut être long pour les produits très solubles dans le plasma.

### **ELIMINATION PAR LES GLANDESMAMMAIRES**

L'élimination des médicaments par les glandes mammaires présente des risques particuliers:

- en cas d'allaitement, les médicaments ainsi rejetés peuvent intoxiquer l'enfant
- les produits administrés au bétail en médecine vétérinaire peuvent être insidieusement absorbés par l'homme avec les produits laitiers.

Le passage du plasma dans le lait se fait par filtration à travers les pores de la membrane épithéliale pour les substances d'un poids moléculaire inférieur à 200 (urée, alcool, nicotine...) et par diffusion non ionique pour les autres. Le lait étant légèrement plus acide que le plasma (pH = 6,5, dans l'espèce humaine), les bases faibles ont tendance à s'y concentrer, à l'inverse des acides faibles. La forte teneur du lait en matières grasses explique de plus que les substances très lipophiles s'y dissolvent en grandes quantités.

### **AUTRES VOIES D'ELIMINATION**

Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique.

- **Les glandes salivaires** éliminent électivement les métaux (l'isotop de BERTON de leurs intoxications chroniques), certains alcaloïdes (diagnostic du dopage des chevaux de course), certains antibiotiques (macrolides). Ces substances peuvent être ensuite avalées.

Les prélèvements de salive ne sont pas invasifs et peuvent être facilement répétés. Il est donc très tentant de les utiliser pour le contrôle des traitements. Pour cela, il faut qu'il y ait une corrélation étroite entre les taux plasmatiques et salivaires chez tous les sujets. Malheureusement, pour de multiples raisons, il en est rarement ainsi.

- **Les glandes sudoripares, lacrymales, bronchiques, génitales**, éliminent le même type de substances mais en faibles quantités ; les glandes bronchiques éliminent les iodures.
- **Les glandes** concentrent certains métaux et métalloïdes (arsenic) ainsi qu'un antibiotique (griséofulvine).
- **L'estomac** rejette les bromures et certains alcaloïdes (morphine).
- **Le gros intestin** élimine certains métaux lourds, ce qui peut entraîner des rectites. On trouve en outre dans les selles des substances administrées par voie orale et non absorbées ainsi que des métabolites éliminés par la bile.

## 8. QUANTIFICATION DU METABOLISME ET DE L'ELIMINATION

### Notion de clairance

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min.

La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :

- la biotransformation du composé parent en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.),
- l'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.).

On peut aussi définir la clairance d'un organe qui traduit la capacité de cet organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. On s'intéresse plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale.

### Notion de coefficient d'extraction

Pour un organe on a :

Clairance = Débit sanguin(Q) × Coefficient d'extraction de l'organe

et

concentration sanguine artérielle(Ca) – concentration sanguine veineuse(Cv)

$E = \frac{\text{concentration sanguine artérielle}(Ca) - \text{concentration sanguine veineuse}(Cv)}{\text{concentration sanguine artérielle}(Ca)}$

La capacité d'un organe à éliminer un médicament est ainsi exprimée par la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée du médicament par unité de temps. Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction E.

Les médicaments peuvent ainsi être divisés en plusieurs groupes selon leur comportement au niveau de l'organe. On définit classiquement les médicaments en :

- fortement extraits si  $E > 0,7$
- moyennement extraits quand  $0,3 < E < 0,7$



— faiblement extraits quand  $E < 0,3$

Lorsque la molécule est totalement extraite du sang lors de son passage à travers l'organe, la clairance

(Cl) du médicament est égale au débit sanguin à travers ce même organe :

$$E = \frac{Ca - 0}{Ca} = 1$$

Or  $Cl = Q \times E$  donc ici  $Cl = Q$ .

**Exemple** : D'une façon simple, la clairance hépatique indique le volume virtuel de sang perfusant le foie qui est totalement débarrassé du médicament par unité de temps. Le flux sanguin hépatique est normalement de 1,5 l/mn chez l'adulte de 70 kg. Si le médicament est essentiellement éliminé sous forme de métabolites par le foie et que son coefficient d'extraction est de 0,50, la clairance hépatique de ce produit sera donc de 0,75 l/mn pour ce sujet. A contrario, un coefficient d'extraction proche de zéro signifie que la clairance hépatique est très faible et donc qu'il ne participe pas à l'élimination de ce médicament.

### **Classification de différents médicaments selon leur coefficient d'extraction hépatique (Eh) ou rénal (Er)**

	<i>faiblement extrait</i> $0 < E < 0,3$	<i>moyennement extrait</i> $0,3 < E < 0,7$	<i>Fortement extrait</i> $0,7 < E < 1$
Extraction hépatique (Eh)	phénytoïne diazépam théophylline	codéine nortriptyline quinidine aspirine	désipramine morphine propranolol
Extraction rénale (Er)	Furosémide	pénicillines	Glucuronoconjugués

### **Clairance hépatique**

La clairance hépatique se décompose en deux :

— clairance métabolique

— clairance biliaire

### **Clairance métabolique**

Elle dépend d'une part de la clairance intrinsèque qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs (débit sanguin par exemple). Elle traduit la fonction brute du foie.

Elle dépend d'autre part de la fraction libre plasmatique du médicament qui est fonction du degré de fixation protéique.

On peut alors distinguer 2 situations :

- Lorsque le foie extrait fortement un médicament ( $E_h > 0,7$ ), l'élimination métabolique est dite débit-dépendante. En effet  $E_h$  tend vers 1 alors  $Cl_h = Q_h \times E_h = Q_h$ . Tous les facteurs qui influenceront le débit hépatique (cf infra) modifieront donc l'élimination de ce médicament.
- Lorsque le foie extrait faiblement un médicament ( $E_h < 0,3$ ), l'élimination dépend de la clairance métabolique (fraction libre du médicament et clairance intrinsèque)

### **Clairance biliaire**

C'est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament. Ce système élimine principalement les molécules de forte masse moléculaire. La sécrétion biliaire est le plus souvent active par le biais de transporteurs.

### **Facteurs influençant la clairance hépatique**

- Modification du débit sanguin hépatique : Insuffisance cardiaque ; Shunt porto-cave, repas, médicaments (béta-bloquants, verapamil...)
- Modification de la clairance intrinsèque : Induction & Inhibition enzymatique (cf supra) ; polymorphismes génétiques ; insuffisance hépato-cellulaire ; hypoxie ; âge
- Modification de la fraction libre : cf distribution
- Modification de la clairance biliaire : cholestase intra et extra-hépatique

### **Clairance rénale**

On a par définition  $Cl_r = Q_r \times E_r$

Mais aussi :

$Cl_{rénale} = Cl_{filtration} + Cl_{sécrétion} - Cl_{réabsorption}$

### **Facteurs influençant la clairance rénale**

- Modification du débit de filtration glomérulaire : Insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge
- Modification de la sécrétion tubulaire : Insuffisance rénale ; insuffisance cardiaque ; âge ; interaction médicamenteuse
- Modification de la réabsorption tubulaire : pH, débit fraction filtrée, âge
- Modification de la fraction libre : cf distribution

### **Calcul de la clairance**

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}}$$

où F est la biodisponibilité

### Remarque

Si l'on ne pondère pas par la fraction F, cela revient à surestimer la clairance ; à l'extrême si la molécule n'est que peu résorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, les concentrations sanguines seront très faibles, la surface sous la courbe tendra vers zéro et la clairance sera très élevée, donnant l'illusion d'une grande capacité d'élimination d'une dose de médicament alors qu'en fait ce médicament n'a jamais atteint la circulation.

La clairance rénale est aussi facilement calculable puisque l'on peut doser dans les urines la quantité de médicament éliminé.

Par contre, la clairance hépatique est difficile à quantifier (la clairance biliaire nécessiterait de réaliser des prélèvements biliaires, la clairance intrinsèque est difficile à mesurer...).

On peut alors la déduire en considérant :

$$\text{Clairance totale} = \text{Clairance rénale} + \text{Clairance non rénale (= hépatique notamment)}$$

### Demi-vie d'un médicament

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : la **demi-vie**. La  $t_{1/2}$  correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. Le facteur de proportionnalité, entre la dose administrée et la concentration plasmatique, est le **volume de distribution**. Une autre manière d'exprimer la même notion est de considérer la  $t_{1/2}$  comme le temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose.

Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e} \text{ et } K_e = \frac{\text{Log}(C_1/C_2)}{t_2 - t_1}$$

C1 est la concentration au temps 1 et C2 la concentration au temps 2.

L'élimination de la molécule inchangée ne peut se faire qu'à partir des organes d'élimination, en contact avec le sang ou le plasma. Comme par ailleurs la quantité de médicament dans le sang ou le plasma à tout moment dépend du volume de distribution, la vitesse de disparition du médicament dépendra à la fois de la clairance et du volume de distribution. D'où :

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

Pour une clairance élevée, les molécules à petit volume de distribution, donc à concentrations plasmatiques élevées, seront éliminées avec une demi-vie courte et réciproquement. La t1/2 n'est ainsi qu'un résumé de deux paramètres physiologiques caractéristiques de chaque molécule, la clairance et le volume de distribution.

La demi-vie n'est donc pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la distribution et à l'élimination de celui-ci.

Ainsi, des situations cliniques existent où la t1/2 reste constante alors que l'élimination du médicament est altérée. Mais Cl et Vd ont varié de la même proportion dans le même sens (c'est le cas chez l'insuffisant rénal pour certains médicaments).

Les études pharmacocinétiques chez les malades qui n'utilisent que la demi-vie comme l'indicateur de l'élimination se trouvent parfois faussées car elles négligent le fait qu'une pathologie donnée puisse modifier la clairance et/ou le volume de distribution : si l'on est dans le cas où Vd et Cl sont diminués, tous les deux de la même proportion, la t1/2 calculée selon l'équation restera inchangée mais les concentrations plasmatiques du médicament auront augmenté et ce de façon potentiellement importante. Les risques de toxicité peuvent augmenter en même temps.

En pratique, la t1/2 intervient dans la réflexion pour établir le rythme posologique. Elle permet d'estimer le temps mis pour atteindre le **plateau d'équilibre (5t1/2 dans tous les cas)** et la fluctuation de concentrations entre les prises. Lorsqu'un médicament est administré en chronique, le profil des concentrations dépendra du rapport entre la t1/2 et l'intervalle entre les prises.



Il est de plus très vraisemblable que chez l'homme l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une diminution du flux sanguin mésentérique et intestinal. Chez l'animal (chien) par exemple, la vitesse de résorption de la digoxine est expérimentalement modifiée lors des changements de débit sanguin intestinal.

On distingue néanmoins 2 grandes pathologies modifiant la pharmacocinétique des médicaments :

### **L'insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale a des conséquences cardiaques et métaboliques : il y a souvent diminution de la fixation aux protéines plasmatiques du fait de la modification de structure des protéines, l'hypoalbuminémie, la compétition avec les substances endogènes.

L'élimination urinaire diminue parallèlement à la filtration glomérulaire. Les médicaments fortement éliminés par la rein nécessiteront donc une adaptation posologique. Deux options sont alors possibles :

- diminuer la dose en conservant le rythme d'administration : cette méthode a pour effet de diminuer la concentration au pic mais d'augmenter la concentration résiduelle
- augmenter l'intervalle d'administration de la même dose

L'estimation de la clairance de la créatinine est le moyen le plus simple et le plus sûr d'estimer la fonction rénale.

Selon la formule de Cockcroft :

$$\text{Cl créatinine} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kgs)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l)}} \begin{matrix} 1.03 \text{ pour les femmes} \\ 1.24 \text{ pour les hommes} \end{matrix}$$

### **L'insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique, même si elle est beaucoup plus difficile à quantifier que l'insuffisance rénale, reste assurément une des pathologies les plus importantes quant à la répercussion qu'elle peut avoir sur la pharmacocinétique d'un médicament. Néanmoins, les modifications induites sont plus complexes car :

- la sévérité de la maladie est difficile à appréhender et donc le niveau de la clairance intrinsèque
- il existe de nombreuses perturbations de la synthèse de protéines plasmatiques
- l'excrétion biliaire est difficilement quantifiable...

Enfin l'âge est un facteur important de modification de la pharmacocinétique des médicaments en modifiant l'excrétion rénale & hépatique.

## CHAPITRE 2 : TOXICOCINETIQUE

### TABLES DES MATIERES

<b>1. DEFINITIONS .....</b>	<b>55</b>
<b>2. INTOXICATIONS CHRONIQUE ETAIGUË.....</b>	<b>58</b>
<b>2.1 La toxicité aiguë (à court terme).....</b>	<b>58</b>
<b>2.2 La toxicité chronique (à long terme) .....</b>	<b>59</b>
<b>3. COMMENT EST-ON EXPOSE A UN TOXIQUE ? .....</b>	<b>60</b>
<b>3.1 La voie respiratoire (inhalation .....</b>	<b>60</b>
<b>3.2 La voie cutanée (peau.....</b>	<b>60</b>
<b>3.3 La voie orale (ingestion) .....</b>	<b>61</b>
<b>3.4 Les autres voies.....</b>	<b>61</b>
<b>4. QUEL EST LE CHEMINEMENT D'UN TOXIQUE DANS</b>	
<b>L'ORGANISME ?.....</b>	<b>61</b>
<b>4.1 L'entrée (ou l'absorption).....</b>	<b>62</b>
<b>4.2 Le transport et la distribution (ou la répartition) .....</b>	<b>64</b>
<b>4.3 la biotransformation (ou le métabolisme) .....</b>	<b>65</b>
Le métabolisme ou biotransformation desxénobiotiques.....	Erreur ! Signet non défini.
<b>4.4 L'excrétion.....</b>	<b>72</b>
<b>5. QU'EST-CE QU'UN EFFET TOXIQUE ? .....</b>	<b>72</b>
<b>5.1 L'effet toxique .....</b>	<b>72</b>
<b>5.2 Comment survient et évolue un effet toxique.....</b>	<b>73</b>
5.2.1 La notion d'exposition .....	73
5.2.2 L'atteinte toxique .....	74
5.2.3 La gravité de l'intoxication.....	74
5.2.4 Les effets fonctionnels et lésionnels .....	74
5.2.5 Les organes cibles.....	75
5.2.6 La réversibilité et l'irréversibilité .....	75
5.2.7 La spécificité de l'intoxication.....	75

<b>5.3 La classification des effets toxiques .....</b>	<b>76</b>
<b>6. QU'EST-CE QUE LA DOSE ET QUELLES SONT SES RELATIONS AVEC LES EFFETS TOXIQUES .....</b>	<b>76</b>
<b>7. QUELS FACTEURS PEUVENT INFLUENCER LES EFFETS TOXIQUES ? .....</b>	<b>77</b>
<b>7.1 La toxicité .....</b>	<b>77</b>
<b>7.2 L'individu .....</b>	<b>78</b>
<b>7.3 L'environnement.....</b>	<b>79</b>
<b>8. COMMENT EVALUER UN EFFET TOXIQUE ? .....</b>	<b>80</b>
<b>9. QUELLES SONT LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS TOXIQUES ? .....</b>	<b>81</b>
<b>9.1. L'irritation et la corrosion .....</b>	<b>82</b>
<b>9.2. La cancérogénicité (effet cancérogène) .....</b>	<b>82</b>
<b>9.3. La mutagénicité (effet mutagène) .....</b>	<b>83</b>
<b>9.4. L'allergie (la sensibilisation) .....</b>	<b>84</b>
<b>9.5. Les effets sur la reproduction et le développement .....</b>	<b>85</b>
<b>10. Description des manifestations par systèmes biologiques et organes cibles.....</b>	<b>86</b>
<b>10.1. L'hépatotoxicité.....</b>	<b>86</b>
<b>10.2. La néphrotoxicité.....</b>	<b>86</b>
<b>10.3. La neurotoxicité.....</b>	<b>86</b>
<b>10.4. La dermatotoxicité .....</b>	<b>87</b>
<b>10.5. La toxicité de l'appareil respiratoire.....</b>	<b>88</b>
<b>10.6. La toxicité cardiovasculaire .....</b>	<b>88</b>



## 10.1. DEFINITIONS

### Qu'est-ce que la toxicologie ?

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant **la science des poisons**. Elle étudie les effets **nocifs des substances chimiques** sur **les organismes vivants**.

La toxicologie est **la science qui décrit et étudie les risques et les effets liés à l'exposition à un toxique**. Cette dernière peut être soit **environnementale** ou **professionnelle** (industrie chimique, réactifs de laboratoire).

Une des difficultés est bien sûr de répertorier ces expositions. Ainsi, il existe **des listes régulièrement mises à jour** qui identifient **les composés toxiques**, leur toxicité, leurs risques.

La toxicologie fait appel à une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine : **l'agriculture, l'alimentation, l'industrie pharmaceutique, l'environnement, les milieux de travail**, etc.

### 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) ou **artificielle** (ex. : urée formaldéhyde), ou de **nature chimique** (ex. : acétone) ou **biologique** (ex. : aflatoxines, anthrax).

### Qu'est-ce qu'un xénobiotique ?

Un **xénobiotique** est une substance **étrangère à l'organisme**. Cependant xénobiotique ne veut pas forcément dire toxique, toute fois il est vrai que la plupart des substances toxiques sont des xénobiotiques mais tous les xénobiotiques ne sont pas nécessairement des produits toxiques.

### Qu'est-ce que la pharmacodynamie/toxicodynamie ?

La pharmacodynamie/toxicodynamie permet de suivre l'action **du médicament/toxique** dans **l'organisme**.

### Qu'est-ce que la pharmacocinétique/toxicocinétique ?

La pharmacocinétique/toxicocinétique permet de suivre l'action **de l'organisme** sur le

**médicament/toxique.**

### **Qu'est-ce qu'une actions locale et systémique ?**

L'organisme doit être exposé à un produit toxique pour qu'un effet nocif se manifeste. Dans ce cas, le produit peut agir au point de contact (**effet local**) ou pénétrer dans l'organisme (**effet systémique**).

Certains produits agissent pendant leur contact avec la surface exposée, soit la peau ou les yeux, par exemple les acides qui causent des brûlures chimiques graves.

D'autres doivent pénétrer dans l'organisme pour provoquer des effets nuisibles.

- **Action locale** : à l'endroit du contact entre la substance et l'organisme (précis).

- **Action systémique** : à l'écart de l'endroit initial de contact, il s'agit de tous les composés qui peuvent être **absorbés** et qui vont entraîner **des pathologies** après circulation dans l'organisme (exemple : pathologie hépatique après contact avec un solvant chloré. La voie d'administration est ici l'inhalation mais la pathologie se révèle au niveau hépatique).

En fonction du type de composé, il va y avoir des affinités particulières possibles pour un organe ou un tissu dans l'organisme qui pourrait être plus ou moins éloigné de l'endroit de contact

## **11.2. INTOXICATIONS CHRONIQUE ET AIGUË**

En toxicologie, on fait aussi la différence entre la notion d'intoxication **chronique** et **aiguë**.

**Le temps et la fréquence** du contact entre **le toxique** et **l'organisme** caractérisent le type d'intoxication :

### **A. 2.1 La toxicité aiguë (à court terme)**

Une façon pratique de caractériser la toxicité d'une substance consiste à déterminer sa dose létale 50 (DL50). Cette dose permet d'identifier les symptômes de l'intoxication et de comparer les substances entre elles quant à leur potentiel toxique.

Elle sert souvent de point de départ des études de toxicité, car elle fournit un minimum de connaissances.

**La DL50** correspond à la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions d'expérimentation précises. On administre généralement le produit à des rats ou à des souris répartis en plusieurs groupes, et ce, à des

doses croissantes suffisantes pour obtenir un pourcentage de mortalité s'échelonnant entre 0 % et 100 %.

Lorsqu'il s'agit d'un toxique qui est inhalé, on parle de **concentration létale 50 (CL50)** pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré qui cause la mort de 50 % des animaux.

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.

Il existe d'autres méthodes d'étude de la toxicité, par exemple les tests d'irritation et de corrosion de la peau et des yeux, qui font généralement partie d'un programme d'évaluation toxicologique.

Donc l'**intoxication Aiguë** : après une **seule administration, contact ponctuel, en une seule fois, à forte dose.**

(Méthodes de mesures/calculs d'apparition pour évaluer la toxicité des substances : DL50, CL50 qui reflètent la notion de dose à partir de laquelle il y a un effet) Contact suffisant même s'il est unique pour entraîner un effet toxique.

## **B. 2.2 La toxicité chronique (à long terme)**

Certains effets néfastes peuvent prendre plusieurs semaines ou de nombreuses années avant d'être diagnostiqués et éventuellement se révéler irréversibles (ex. : la neurotoxicité de l'hexane).

L'évaluation de la toxicité aiguë ne permet pas de prédire ce type de toxicité d'une substance. Des études destinées à évaluer la toxicité chronique doivent donc être effectuées. Celles-ci durent plusieurs mois ou années et supposent l'administration de plus d'une dose à des intervalles variant selon la méthode employée.

Le terme chronique caractérise bien l'objet de ce type d'évaluation. Ces études, qualifiées de pluridisciplinaires, sont généralement effectuées par plusieurs chercheurs spécialisés dans

différents aspects de la toxicologie, par exemple l'immunotoxicologie et la cancérogénicité. Elles supposent généralement la collaboration de chercheurs de divers domaines scientifiques, comme la chimie, la biochimie, la biologie et la médecine.

**Donc l'intoxication Chronique** : contacts **répétés, plusieurs fois à petites doses**, on parle de toxicité à **long terme** (tout ce qu'on ingère : alimentation, exposition professionnelle, environnementale)

- Effet chronique qui se manifeste par accumulation.

### 12.3. COMMENT EST-ON EXPOSE A UN TOXIQUE ?

Les principales façons de les absorber sont l'inhalation (voie respiratoire), l'absorption par la peau (voie cutanée) et l'ingestion (voie digestive).

#### 3.1 La voie respiratoire (inhalation)

**Les poumons** sont les organes où se font les échanges gazeux entre l'air des alvéoles et le sang des vaisseaux capillaires qui tapissent les alvéoles pulmonaires. Ils sont le siège de la respiration, qui permet l'absorption et l'élimination des gaz.

Dans la majorité des milieux de travail, la voie respiratoire représente la principale voie d'entrée des contaminants. La forte possibilité que l'air ambiant soit contaminé par des **vapeurs, des gaz, des fumées, des poussières**, etc. explique cette situation. Il suffit de penser notamment à l'inhalation de **fumées de soudure**.

De nombreux facteurs sont à considérer dans l'absorption d'un produit par les poumons.

Pour les gaz et les vapeurs, il s'agira de la concentration, de la durée d'exposition, de la solubilité dans l'eau et les tissus, de la réactivité et du débit sanguin, et, pour les particules (ex. : poussières, fibres, fumées, brouillards, brume, pollen, spores), il s'agira des caractéristiques physiques (le diamètre, la forme, etc.) et de l'anatomie de l'arbre respiratoire.

#### 3.2 La voie cutanée (peau)

**La peau** est une barrière imperméable qui recouvre toute la surface du corps et qui le protège. Cette enveloppe protectrice fait obstacle à la pénétration de nombreux contaminants. Toutefois, cette barrière n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base des poils et les pores.

C'est un passage important, puisque plusieurs toxiques peuvent pénétrer dans l'organisme en traversant la peau à la suite d'un contact avec un liquide, un solide ou des vapeurs (ex. : certains solvants employés pour nettoyer des pièces mécaniques ou encore des diluants ou des décapants qui sont utilisés sans protection).

L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant physico-chimiques (ex. : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex. : hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex. : endroit du corps mis en contact avec le toxique).

### **C. 3.3 La voie orale (ingestion)**

En milieu de travail, l'ingestion n'est généralement pas considérée comme une voie d'exposition importante.

Il ne faut cependant pas la négliger, car des méthodes de travail inadéquates peuvent conduire à une ingestion accidentelle. De plus, de mauvaises habitudes peuvent également être à l'origine d'une exposition par ingestion, notamment manger, boire ou fumer dans des lieux de travail contaminés.

### **D. 3.4 Les autres voies**

Il existe d'autres voies d'entrée, appelées **parentérales**, d'une importance généralement moindre et propres à certains milieux de travail, par exemple les injections accidentelles d'un médicament et les piqûres d'aiguilles en milieu hospitalier.

## **4. QUEL EST LE CHEMINEMENT D'UN TOXIQUE DANS L'ORGANISME ? (TOXICOCINETIQUE)**

Les composés toxiques vont donc avoir un devenir tel que celui-ci avec plusieurs étapes qui diffère selon les voies d'administration (Ex : si les substances sont absorbées, elles vont subir un certain nombre de modifications) :

- L'**absorption** ou une **autre voie d'introduction dans l'organisme**.
- La **distribution**. Elle varie en fonction du type de produit (lipophile, hydrophile).
- La **biotransformation** par les systèmes « de défense » de l'organisme contre ces produits toxiques (détoxification). Les composés subissent des modifications et peuvent éventuellement retourner dans des cycles de circulation/distribution
- L'**excrétion** (bile, sueur, urines, selles) qui dépend aussi du composé et ne peut concerner qu'une partie du composé.

A un instant donné, on a des fractions de composés dont certaines sont circulantes et certaines devenues métabolites.

Les étapes de distribution et biotransformation se font au niveau des **sites d'action** des molécules.

Tout cela est pris en compte pour évaluer le mécanisme d'action des composés ainsi que leurs cibles dans l'organisme. La notion prenant en compte tous ces facteurs est appelée **toxicocinétique** (en pharmaco pour les médicaments, on parle de **pharmacocinétique**).

Elle consiste à savoir ce qu'il se passe une fois que l'organisme est exposé à un **xénobiotique**.

On va d'abord trouver **une quantité dans la circulation sanguine**. Mais cette quantité va également circuler et va pouvoir subir des modifications par des phénomènes **d'absorption et de stockage** dans les tissus.

Enfin, on aura également des interactions avec des **sites d'actions** où le produit va perturber des fonctions métaboliques par exemple (=mécanisme d'action du produit : on détermine dans quels organes le produit engendre des effets néfastes dans le cas de la toxicologie).

Il faut également tenir compte qu'une partie du composé va subir un phénomène de **métabolisation**, les métabolites pouvant également agir au niveau de sites d'action et être stockés. Tout cela est ainsi en équilibre avec **l'élimination**.

L'élimination vs la distribution du produit détermine **la demie-vie** du composé dans l'organisme.

Cependant, **la biotransformation** peut conduire à des métabolites aussi toxiques que la molécule initiale, voire plus toxiques. C'est ce que l'on appelle : **l'activation métabolique**.

#### E. 4.1 L'entrée (ou l'absorption)

On appelle absorption le processus de **pénétration** d'un produit dans l'organisme. Il s'agit d'une étape importante, car, tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, un produit ne peut causer d'action toxique systémique, c'est-à-dire à des endroits éloignés du point de contact initial.

Divers facteurs peuvent influencer le processus d'absorption d'un produit : sa nature, sa solubilité, la perméabilité des tissus biologiques au point de contact, la durée et la fréquence de l'exposition, etc.

La contamination peut se faire par :

- **inhalation** (bouche, nez) : substances volatiles

- **ingestion**

- **passage transcutané**

- **muqueuse** (œil...)

Chaque voie d'introduction dans l'organisme va avoir ses particularités.

→ **L'absorption cutanée** va dépendre de :

- la liposolubilité de la substance (une molécule liposoluble est plus facilement absorbée car elle traverse la barrière cutanée, la peau étant le contact initial)

- la surface de contact - la présence de blessures

- la concentration de la substance

- la température de la peau

- l'hydratation

- le pH

Ces paramètres permettent de déterminer quelle quantité de composé pourra traverser la barrière cutanée.

→ **L'absorption pulmonaire** : (par inhalation)

- Gaz et vapeurs sont absorbés par diffusion passive. La quantité absorbée augmente avec la solubilité du gaz dans le sang.

- Aérosols : poussières (solides - mécanique) qui peuvent être toxiques en elles-mêmes ou qui véhiculent des composés toxiques, fumées (solides - thermique), brouillards (liquide – condensation, dispersion) avec brumisation de composés.

Cela concerne la population en général dans son environnement quotidien.

**A noter** : L'inhalation des poussières est fonction de la taille des particules (micropoussières mieux inhalées que les macropoussières) et l'absorption des solvants est fonction de la solubilité (en particulier dans le sang). Il est donc important de connaître la voie de contamination pour pouvoir déterminer les quantités de composés qui peuvent passer dans l'organisme.

→ **L'absorption orale** peut se faire par :

- Accidents (ingestion)

- Empoisonnement (qui peut être volontaire)

- Manque d'hygiène notamment dans le milieu professionnel

- ne pas se laver les mains

- manger au travail
- fumer au travail
- Accidents industriels qui contaminent les aliments

#### F. 4.2 Le transport et la distribution (ou la répartition)

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme.

C'est ce qu'on appelle la **distribution**.

En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques.

Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres.

La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose.

La distribution correspond à la **répartition** du produit dans l'organisme **grâce à la circulation sanguine**.

Le mécanisme de distribution est fonction de la bonne administration.

Il existe différents types de circulations. Ex : dans le cas de **l'inhalation**, on peut shunter le **premier passage hépatique** alors que pour **l'ingestion**, le produit suit le procès de tout ce qui est ingéré et subit un **effet de premier passage hépatique** où le foie contribue à une première dégradation du produit.

Par absorption, le produit se retrouve dans l'organisme, puis dans la circulation sanguine (directement/ ou après effets de digestion et de modification) où il se retrouve **sous forme libre ou liée à des protéines plasmatiques dans le plasma**. Dans le plasma, le produit est distribué par phénomènes d'accumulation non spécifiques dans les tissus mais également par des phénomènes d'interactions avec la **biophase** (qui engendre un effet direct : par exemple, un composé interagissant avec un récepteur sur certaines cellules

□ cela donne un effet toxique ou bénéfique).



Parallèlement à cette distribution, on a aussi des mécanismes qui contribuent à essayer **d'éliminer des composés** par des phénomènes de métabolisme qui aboutissent à **l'excrétion rénale** par exemple ; mais l'excrétion varie selon les composés.

Un endroit important: **le foie, organe équipé des systèmes de détoxification les plus performants** (systèmes qui existent dans d'autres organes mais de manière minimale).  
Détoxification et stockage.

L'exposition à l'agent toxique entraîne une réponse toxique qui peut être directement atteignant un tissu cible, mais qui souvent va également résulter d'une redistribution par la circulation atteignant d'autres cibles. L'effet toxique augmente ainsi de cette façon.

Enfin, tous les phénomènes d'élimination et de distribution entraînent la formation de métabolites qui se rajoutent à cette réponse toxique d'interaction et qui dépend de la concentration dans **la biophase**.

#### **G. 4.3 La biotransformation(ou le métabolisme)**

Pendant ou après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme qui ont la capacité de le transformer.

L'ensemble des réactions de la transformation métabolique est appelée **biotransformation**, tandis que les produits de la biotransformation sont appelés métabolites. Il peut en résulter un produit moins toxique (détoxification) ou plus toxique (activation), l'accumulation ou l'élimination du produit et de ses métabolites.

La transformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, véritable laboratoire chimique de l'organisme, qui contient une multitude d'enzymes (substance protéique qui catalyse une réaction chimique dans l'organisme). Il enrichit le sang d'éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant beaucoup de substances. D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent aussi transformer des toxiques.

Il y a des mécanismes de **biotransformation** lorsqu'on a une substance dans l'organisme. Ceux-ci résultent du métabolisme général de l'individu, sachant que beaucoup de cellules et d'organes sont équipés pour transformer des composés. Ce sont des systèmes utilisés pour transformer tout ce qui est physiologique, mais également tout ce qui est considéré comme xénobiotique (étranger à l'organisme). Il s'agit de la transformation d'un composé pour en général donner :

- **un composé moins toxique**
- **un composé plus facilement éliminable (donc à caractère hydrophile).**

Par contre, ce sont souvent des systèmes non spécifiques et qui peuvent entraîner l'effet contraire, le fait de subir cette transformation peut entraîner la formation de métabolites beaucoup plus toxiques que le produit initial. □ **Activation métabolique (le composé devient alors toxique).**

La biotransformation est **importante dans le foie**, mais se retrouve aussi dans d'autres organes comme le **tractus digestif**. Les systèmes de détoxification sont plus ou moins spécifiques.

Rappel : **xénobiotique** = composé étranger à l'organisme (donc non physiologique)

Dans le cas de la toxicologie, **un xénobiotique est un composé toxique** mais dans le cas de la pharmacologie, **un xénobiotique** peut être **un médicament** (car non naturel à l'organisme)

Le métabolisme des xénobiotiques fait intervenir un ensemble de **systèmes enzymatiques**. Il peut se reproduire en théorie dans tous les tissus mais il est prépondérant dans le **foie** (=organe de détoxification). C'est là où on aura le plus haut niveau d'expression ainsi qu'une grande variété de ces enzymes impliquées.

L'utilité de cette biotransformation est principalement la **protection de l'organisme contre les toxiques**. Mais ceci est aussi à considérer pour les médicaments puisque ce sont aussi des xénobiotiques : il y aura transformation du médicament par les mêmes mécanismes. On analyse ainsi la posologie du médicament et on détermine les potentiels effets secondaires. Dans le développement du médicament on cherche le devenir du médicament s'il donne des composés toxiques.

Le mécanisme classique du métabolisme est **l'oxydation** des xénobiotiques en particulier lipophiles (car ce sont ceux qui persistent le plus facilement dans l'organisme, les composés plus solubles sont plus faciles à éliminer) afin d'augmenter leur **polarité** et donc leur **hydrosolubilité** pour faciliter l'élimination. Il y a 2 ou 3 groupes de systèmes et chaque composé, suivant sa nature, va nécessiter le passage par 1 ou 2 ou 3 passage(s) pour aboutir à ces transformations et augmenter la solubilité.

Tout cela fait appel à un ensemble de groupe d'enzymes. **Certaines des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des xénobiotiques sont aussi impliquées dans des fonctions endogènes, de l'organisme** (exemple : CYP450 rôle de détoxification mais aussi rôle physiologique de métabolisme stéroïdes et AG)

Cela s'adresse le plus souvent des composés lipophiles qui subissent des transformations

(les composés hydrophiles subissent une élimination rapide sans passer par ces mécanismes)  
L'objectif par la métabolisation est d'obtenir des **métabolites hydrophiles** à partir de ce composé « parent ».

**Remarque : certaines molécules sont métabolisées par plusieurs voies en même temps !**

Ces phénomènes sont donc censés diminuer l'activité biologique du composé et augmenter son excrétabilité. On va avoir plusieurs systèmes qui seront mis en jeu lors de cette détoxification, ainsi on peut décomposer ces phases du métabolisme des xénobiotiques en deux phases :

**Phase I : phénomènes plutôt oxydatives.**

Il en résulte des métabolites qui peuvent être directement éliminables ou qui ne sont que partiellement éliminés et nécessitent une réaction phase II qui donnera une 2<sup>ème</sup> série de métabolites et finira le travail.

Remarque : Durant cette phase, on va pouvoir avoir un effet de **détoxification** (production de composés moins actifs). En revanche, on va pouvoir également observer un phénomène appelé la bioactivation, c'est à dire qu'au lieu de diminuer l'activité biologique, on peut avoir une augmentation de l'activité biologique et donc une augmentation de la toxicité du produit.

□ Normalement, l'objectif de cette phase est d'augmenter la polarité mais cette phase peut parfois aussi augmenter la fonctionnalité du composé.

**Phase II : phénomènes de type synthèse.**

Poursuite de la détoxification : réactions de conjugaison qui permettent d'amener/transporter le métabolite vers les voies d'éliminations. Il peut cependant encore y avoir dans certains cas très particuliers la production de composés qui sont encore toxiques (même s'il s'agit d'un problème moins important qu'en phase I).

**Toxicité des xénobiotiques :**

Ce sont des produits qui vont perturber les fonctions cellulaires normales par différents moyens :

- **perturbation des fonctions cellulaires normales (récepteurs, transporteurs)**
- **fixation et lésions de protéines (en modifiant leur structure, enzymes)**
- **fixation et lésions ADN (mutations)**
- **fixation et lésions lipides**
- **réaction avec l'oxygène pour former des «radicaux libres »avec attaque des lipides,**

## **protéines et ADN**

Exemples :

→ Mort : arsenic, cyanure (perturbation de la respiration mitochondriale □ effet général et léthal)

→ Lésions organes : ozone, plomb (seulement au niveau de certains organes)

→ Mutagénèse : UV

→ Carcinogénèse : benzène, amiante

→ Tératogénèse : thalidomide

### **Organes cibles : exemples**

Juste retenir qu'il y a **une grande variété des composés** (noms des composés pas forcément à connaître)

- SNC : plomb

- Système immunitaire : isocyanates

- Foie : éthanol, acétaminophène (autre nom du paracétamol)

- Système respiratoire : tabac, amiante, ozone

- Yeux : UV (soleil)

- Reins : métaux

- Peau : UV, nickel

-Système reproducteur : dibromochloropropane

### **Tout dépend de la transformation et de la circulation dans l'organisme**

#### **Distribution des enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques :**

On distingue des groupes **d'enzymes extrahépatiques dites microsomaux** (situées au niveau du **RE**). On retrouve ces enzymes de façon assez **ubiquitaire dans l'organisme**. Elles permettent de lutter à minima contre les produits toxiques. Mais leur activité est moins importante qu'au niveau **hépatique** où l'on retrouve des enzymes microsomaux au niveau du RE des cellules hépatiques (quand on fractionne des cellules, on arrive à récupérer cette partie du RE sous forme de vésicules, appelées microsomes qu'on peut conserver à l'état fonctionnel). Ces enzymes sont capables des réactions **d'oxydation et de conjugaison**.

Il existe aussi un groupe **d'enzymes non microsomaux** toujours au niveau hépatique qui vont permettre des **réactions diverses** : acétylation, sulfatation, conjugaison au glutathion, déshydrogénation de l'atome d'aldéhyde, hydrolyse.

Un produit absorbé par voie orale peut d'abord entrer dans le système de la circulation avec les voies de digestion et de distribution. Il va ensuite être relargué à partir de l'intestin dans la circulation et passer par le foie. Ainsi, c'est **surtout au niveau des passages par le foie** que l'on va avoir une grande activité de biotransformation, mais celle-ci peut aussi commencer au passage dans d'autres organes de l'organisme. Tout n'est pas cependant biotransformé : une partie peut franchir un premier passage hépatique, mais une autre partie peut ne pas subir forcément tout de suite une dégradation. La partie non dégradée est dite **biodisponible**. Et la partie qui va être biotransformée va donc former des métabolites toxiques ou non avec une élimination réussie et une diminution de la partie active du produit ou une augmentation de la toxicité (dans le cas où les métabolites vont être toxiques).

### **Les facteurs importants dans la métabolisation des xénobiotiques :**

- **Type de tissu cible** : facilité et rapidité du produit à rejoindre le tissu
- **Génétique** : variations d'un individu à l'autre dans l'efficacité des systèmes enzymatiques de transformation
- **Espèce concernée** : suivant les espèces, on trouve un certain nombre de différences (équipement différent pour l'élimination et dépend également du produit), un certain nombre d'études faites chez les animaux sont validées chez l'Homme mais pas tout le temps, pas forcément
- **Co-administration d'autres substances** (inhibiteur, activateur sur systèmes de détoxification) = accélération/limitation de la dégradation
- **Propriété d'auto-induction** : le produit lui-même à un **effet inducteur** sur son système de détoxification
- **Régime alimentaire** : effet binding qui diminue la quantité de produit disponible
- **Maladie** (surtout hépatique qui altère la détoxification ou rénale qui altère élimination)
- **Fixation sur des protéines** : modification de la biodisponibilité et la fraction qui pourrait être dégradée
- **Age**
- **Sexe**
- **Voie d'administration**

Tout cela peut modifier la métabolisation des xénobiotiques

### **Métabolisme des xénobiotiques:**

Les enzymes qui interviennent sont classées en **2 grands groupes** selon le type de réaction :

- **Enzymes de phase I** : un groupe fonctionnel (exemple : hydroxyle) est **ajouté ou démasqué** (oxydation, réduction, hydrolyse).

- **Enzymes de phase II** : **conjugaison** de la molécule et/ou de son/ses métabolite(s) résultant de la phase I. Implique un substrat endogène polaire capable de réagir avec le groupe fonctionnel résultant des réactions de phase I.

NB : Le passage successif phase I à phase II n'est pas indispensable car si des composés introduits dans l'organisme ont déjà des groupes fonctionnels compatibles avec les réactions de conjugaison, ils arrivent directement vers la phase II et subissent la conjugaison et vont aller vers l'élimination. Des composés peuvent ainsi **shunter** la phase I et passer directement à la phase II.

Ce système sert normalement à la détoxification, mais peut aboutir à un effet non recherché et inversé : Les produits peuvent devenir toxiques et difficiles à éliminer. C'est ce qu'on appelle l'activation métabolite.

Peut perturber le fonctionnement de la cellule et si la cible devient de l'ADN, il y aura des risques mutagène et cancérigène.

### **Enzymes de phase I chez l'homme :**

**Cytochromes P450** majoritairement (on ne les connaît pas tous, certains

- sont induits uniquement en présence de certains composés ; certains plus spécifiques que d'autres)

- **Estérases**

- **Amylases**

- **Hypoxylehydrolase**

- **Alcool déshydrogénase**

- **Aldéhyde-déshydrogénase**

### **Enzymes de phase II chez l'homme :**

- Glucuronosyl-transferase

- Histaminéméthyl-transferase

- Thiopurinéméthyl-transférase

- Catéchol-Ométhyl-transférase

- Sulfo-transferase

- **Glutathion-Stranférase**: groupe de plusieurs enzymes +/- spécifiques

□ D'une manière générale des méthyl-transférase Enzymes de phase II :

Ces enzymes peuvent entraîner la génération d'un nombre +/- important de métabolites. Composé toxique administré sous forme **d'acetanilide** qui va donner de **l'aniline** (toxique). L'acetanilide est aussi transformée en **acétaminophène (métabolite actif** = a une action propre toxicologique ou pharmacologique) qui sera pris en charge par différents types d'enzymes avec des résultats divers.

Une partie du composé peut être **efficacement détoxifiée** et l'autre partie peut s'engager dans une autre voie (ici passage par CYP2E1) pour donner un composé **toxique** (ici par le biais de NAPQI ; le nom n'a pas d'importance). Tout ceci peut alors donner des études relativement complexes. Ce composé peut :

- Soit se conjuguer avec glutathion = **ELIMINATION**
- Soit se conjuguer avec protéines = **TOXICITE (adduits sur protéines)**

#### **Métabolisme hépatique = métabolisme le plus important**

Dans les hépatocytes, il y a beaucoup d'enzymes de phase 1 et 2.

Sur ce schéma on voit les hépatocytes : ceux-ci contiennent notamment dans leur RE les cytochromes CYP (c'est la fraction enzyme des microsomes).

Il y a un certain nombre de transformation dans ces  $\phi$  par des CYP, par des enzymes de phase 1.

#### **Le devenir des métabolites :**

- Une partie des métabolites peut être éliminée directement dans labile,
- D'autres fractions (2eme flèche) sont reléguées dans l'espace sinusoïdale pour aller recirculer dans l'organisme

→ On voit donc la complexité de ces voies métaboliques mises en jeu

#### **Comparaison Phase I/Phase II:**

<b>Enzyme</b>	<b>Phase I</b>	<b>Phase II</b>
<b>Type de réactions</b>	Hydrolyse Oxydation Réduction	Conjugaison
<b>Augmentation hydrophilie</b>	Faible	Forte (favoriser élimination des composés)

<b>Mécanisme général</b>	Groupe fonctionnel exposé (démasqué) ou rajouté	Composé polaire ajouté au groupe fonctionnel
<b>Conséquences</b>	<b>Activation métabolique possible</b> (on peut générer des composés plus toxiques)	Facilite l'élimination/excrétion

## H. 4.4 L'excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme.

L'**excrétion** peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait).

Par exemple, le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits.

Le mode d'excrétion est variable suivant le toxique de départ :

- par l'**urine** (en particulierité pour les molécules polaires, hydrophiles)
- par les **féces**
- par l'**air expiré**
- par les **cheveux et ongles** (souvent utilisés pour suivre un certain nombre de composés, exemple : l'intoxication aux métaux lourds comme l'arsenic qui se retrouve dans les cheveux)
- par la **sueur**
- par le **lait maternel**

Ce sont des choses qu'on caractérise lorsqu'on étudie la toxicité d'un produit ou d'un médicament. Il faut donc connaître le mode pour évaluer les risques.

## 13.5. Qu'est-ce qu'un effet toxique ?

### I. 5.1 L'effet toxique

Lorsqu'un individu absorbe des produits chimiques, divers effets biologiques peuvent se produire et se révéler bénéfiques (ex. : l'amélioration de la santé après l'administration d'un



médicament) ou néfastes (ex. : une atteinte pulmonaire suivant l'inhalation d'un gaz corrosif). La notion d'effet toxique suppose des conséquences nocives pour l'organisme.

Le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement un effet toxique. Par exemple, le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est un métabolite du corps humain expiré par les poumons qui se trouve également dans l'environnement. Il cause l'asphyxie s'il est présent en quantité suffisante dans un espace clos ou mal ventilé. Paradoxalement, l'absorption d'une substance en faible quantité peut s'avérer très toxique et provoquer des lésions graves, tandis que l'absorption en grande quantité d'une autre substance peu toxique peut produire un effet bénin. L'effet toxique est ainsi lié à la notion de toxicité.

La **toxicité** englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse.

L'effet néfaste est lié à la **dose**, à la **voie d'absorption**, au **type** et à la **gravité** des lésions ainsi qu'au **temps** nécessaire à l'apparition d'une lésion.

Un **effet aigu** se fait sentir dans un temps relativement court (minutes, heures, jours), tandis qu'un **effet chronique** ne se manifeste qu'après un temps d'exposition relativement long et de façon permanente (semaines, mois, années). Un **effet local** survient au point de contact, tandis qu'un **effet systémique** survient à un endroit éloigné du point de contact initial.

L'effet toxique est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner une série de réactions physiologiques et métaboliques.

## J. 5.2 Comment survient et évolue un effet toxique

### 5.2.1 La notion d'exposition

La majorité des toxiques doivent généralement pénétrer dans l'organisme pour produire des effets néfastes, sauf ceux causant des effets locaux.

Généralement, pour qu'un effet toxique puisse se produire, il faut que l'organisme soit exposé à un toxique, que ce toxique y pénètre et que l'organisme en absorbe une quantité suffisante pour perturber son fonctionnement. La figure 6 résume la séquence de ces événements.

### **5.2.2 L'atteinte toxique**

Les organismes fonctionnent dans des conditions relativement constantes (pH, oxygène, autres). C'est ce que l'on appelle l'homéostasie ou la constance du milieu intérieur. Les organismes vivants cherchent à maintenir cet équilibre afin de conserver un degré optimal de fonctionnement. Le corps humain est un ensemble de systèmes finement rodés qui peut s'adapter à de nombreuses situations d'agression, tant biologiques que physiques ou chimiques. Les processus d'adaptation de l'organisme fonctionnent continuellement pour veiller à maintenir cet équilibre.

Quand cet équilibre est perturbé, cela entraîne un dysfonctionnement, c'est l'effet toxique. Il y a alors mobilisation d'une partie de l'organisme et parfois de tout l'organisme ; des réactions diverses sont déclenchées pour répondre à l'agression et rétablir l'équilibre rompu.

L'organisme peut résister à une agression toxique en autant qu'elle s'effectue à l'intérieur des limites de ses mécanismes de détoxification, d'homéostasie et de réparation. Au delà, les mécanismes de compensation ne peuvent suffire à la tâche. Le système de défense ne peut alors contrer les effets toxiques et des manifestations, réversibles ou non, peuvent s'ensuivre.

### **5.2.3 La gravité de l'intoxication**

La gravité, l'intensité et la nature des symptômes liés à une exposition à un toxique varient en fonction de plusieurs facteurs tels que la toxicité du produit, la dose reçue, la voie d'exposition et la susceptibilité de l'organisme. L'évaluation et le pronostic sont très variables et sont liés aux symptômes ainsi qu'à leur évolution.

### **5.2.4 Les effets fonctionnels et lésionnels**

Les effets causés par un toxique peuvent se traduire en changements fonctionnels ou lésionnels (morphologie).

Les premiers touchent l'atteinte transitoire d'une fonction de l'organisme ou d'un organe (ex. : une modification de la fréquence respiratoire au cours de l'exposition à un asphyxiant simple) sans créer de lésions et ils sont généralement réversibles. Les seconds causent une lésion à un ou à plusieurs tissus ou organes (ex. : fibrose pulmonaire causée par l'exposition chronique à la silice cristalline) sans que le sujet présente des signes cliniques et sont souvent irréversibles. Enfin, des altérations biochimiques peuvent également se produire sans être accompagnées de changements morphologiques apparents (ex. : l'inhibition des cholinestérases causée par les insecticides organophosphorés).

### **5.2.5 Les organes cibles**

Les toxiques ne produisent pas des effets de même intensité sur tous les organes (ex. : le rein) ou les tissus (ex. : le sang). Ils s'attaquent à des organes en particulier, les organes cibles, pour des raisons qui ne sont pas toujours comprises. Il peut y avoir plusieurs raisons, dont une sensibilité plus grande de ces organes, une concentration plus élevée du toxique et/ou de ses métabolites, etc. Par exemple, le foie est un organe cible pour le chlorure de vinyle.

### **5.2.6 La réversibilité et l'irréversibilité**

Certains effets toxiques sont **réversibles** (ils disparaissent plus ou moins rapidement après l'arrêt de l'exposition) tandis que d'autres sont **irréversibles** (ils persistent ou s'aggravent après l'arrêt de l'exposition).

Des changements adaptatifs causés par un produit chimique dans un tissu ou un organe peuvent être accompagnés de changements fonctionnels et morphologiques. De tels changements peuvent être réversibles si on prévient ou arrête l'exposition.

Cependant, dans certains cas, l'interruption de l'exposition n'est pas suivie d'une récupération.

Il s'agit alors de changements irréversibles.

Ainsi, pour un tissu tel que celui du foie, qui a une importante capacité de régénération, la majorité des atteintes sont réversibles ; au contraire, elles sont généralement irréversibles lorsqu'il s'agit d'une atteinte du système nerveux central, les neurones ne pouvant pas être facilement remplacés. Des effets tels que la cancérogénicité et la tératogénicité sont généralement considérés comme des effets irréversibles.

### **5.2.7 La spécificité de l'intoxication**

Les intoxications ne sont pas toujours imputables au travail. Par exemple :

- de nombreux toxiques sont utilisés sans précautions au cours de loisirs tels que le bricolage (ex. : solvants, colles) et le jardinage (ex. : insecticides, herbicides) ;
- l'intoxication par le plomb peut être causée par de l'eau potable contaminée; et
- l'intoxication par le monoxyde de carbone peut être causée par un système de chauffage défectueux (ex. : poêle au gaz propane).

### 5.3 La classification des effets toxiques

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

- la durée : aiguë, chronique;
- le type d'action : locale, systémique;
- le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur ;
- la voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive;
- le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique);
- la nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène;
- l'utilisation : pesticides, savons, solvants ;
- l'étiquetage : matière corrosive; et
- la famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

La classification des toxiques est donc abordée de plusieurs points de vue. Elle dépend souvent du domaine d'application, de l'objectif poursuivi par un organisme ou même du champ d'activité d'un individu.

### 6. Qu'est-ce que la dose et quelles sont ses relations avec les effets toxiques ?

Un principe important en toxicologie veut que **toutes les substances chimiques soient toxiques**, car il existe toujours une dose pouvant causer un effet nocif. Mais le fait d'inhaler, de toucher et même d'ingérer des substances chimiques n'entraîne pas nécessairement l'apparition d'un tel effet.

La **dose** est la quantité d'une substance à laquelle un organisme est exposé. Des doses croissantes résultent généralement en une augmentation de l'intensité et de la diversité des effets toxiques.

C'est ce qu'on appelle la **relation dose-effet** ou **exposition-effet** (relation entre l'exposition et l'intensité d'un effet). L'exemple suivant illustre bien cette relation : si une personne inhale accidentellement une substance très volatile, la manifestation des effets toxiques dépend de la quantité de vapeurs inhalées et du seuil d'apparition de ces effets. Ainsi, au delà de la dose

seuil, les effets seront d'autant plus toxiques que la personne aura inhalé davantage de vapeurs.

La notion de seuil toxique est importante, car elle peut servir à fixer des normes. La valeur seuil représente la quantité minimale sous laquelle il ne se produit pas d'effet. Au-dessus de ce seuil, l'effet observé dépend de la dose, et ce, bien qu'il y ait théoriquement des exceptions : par exemple, les cancérogènes génotoxiques. Ce seuil s'explique par le fait que le corps humain est constitué d'un grand nombre de cellules, de tissus et d'organes ayant une sensibilité variable et qu'il possède des mécanismes de défense ou d'adaptation.

Le même principe s'applique à une population d'individus, car l'effet ou les nombreux effets possibles peuvent se manifester différemment chez plusieurs personnes exposées à une même dose d'un toxique. C'est ce qu'on appelle la **relation dose-réponse** ou **exposition-réponse**, soit la relation entre l'exposition et le nombre d'individus qui présentent un effet donné. Ainsi,

- une augmentation de la dose peut entraîner une augmentation des effets chez un individu ; et
- la proportion des individus affectés par une dose donnée devrait augmenter avec l'accroissement de la dose.

## **14.7. Quels facteurs peuvent influencer les effets toxiques ?**

### **K. 7.1 La toxicité**

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité. Certains ont une faible toxicité, même si on les absorbe en grande quantité, par exemple le sel de table, tandis que d'autres ont une forte toxicité, même si on en absorbe de faibles quantités, notamment les dioxines. On peut en partie expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances.

Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme.

De plus, les caractéristiques physico-chimiques, par exemple la grosseur des poussières, la volatilité et la solubilité dans l'eau, interviennent également dans la réponse toxique. Ainsi, la connaissance des caractéristiques physico-chimiques des toxiques proprement dits se révèle importante pour en évaluer la toxicité.

## **L. 7.2 L'individu**

La population humaine est un groupe hétérogène au sein duquel il existe une grande variabilité entre les individus. Ceux-ci peuvent être affectés différemment par une même dose toxique, et une personne peut y réagir différemment selon le moment (relation dose-réponse).

Deux principales catégories de facteurs contribuent à expliquer la nature et l'intensité des effets toxiques.

### **Facteurs génétiques :**

Des différences génétiques peuvent intervenir dans la capacité des individus à transformer des toxiques.

### **Facteurs physiopathologiques :**

- L'âge

La sensibilité aux effets toxiques est habituellement plus grande chez les enfants et les personnes âgées.

- Le sexe

Il existe des différences entre les hommes et les femmes, notamment en ce qui concerne le métabolisme des toxiques.

- L'état nutritionnel

La toxicité peut être influencée par la masse de tissus adipeux, la déshydratation, etc.

- L'état de santé

Les individus en bonne santé sont plus résistants, car ils métabolisent et éliminent les toxiques plus facilement que ceux qui souffrent de maladies hépatiques ou rénales.

- La grossesse

Il se produit des modifications de l'activité métabolique des toxiques au cours de la grossesse.

Nos connaissances sur l'interaction de tous ces facteurs et de nombreux autres aspects demeurent incomplètes. En effet, il est souvent difficile, sinon impossible, d'évaluer la

sensibilité d'un individu ou d'une population et de prédire quelle sera la réponse biologique d'un organisme à une exposition à un toxique.

### **M. 7.3. L'environnement**

Certains facteurs environnementaux, c'est-à-dire les éléments extérieurs à l'individu, peuvent influencer la toxicité. La lumière et la température peuvent notamment modifier les effets d'un toxique.

Mentionnons comme exemple la réaction photo allergique au cours de laquelle la peau exposée à l'éthylène diamine peut devenir plus sensible à la lumière.

En milieu de travail, l'exposition à des mélanges de produits chimiques est une réalité et figure parmi les problèmes les plus importants à prendre en considération.

Les mélanges y sont souvent complexes et peuvent être constitués de composés similaires, de produits de transformation, de produits de réaction ou de résidus (déchets). L'exposition simultanée ou séquentielle à plusieurs produits peut entraîner des conséquences imprévues qui peuvent différer de la somme des réponses causées par chacun des composants du mélange. C'est ce que l'on appelle une **interaction toxicologique**. Les interactions toxicologiques peuvent être néfastes (augmentation de la toxicité d'un autre produit) mais aussi, dans certaines situations, avantageuses (réduction des effets toxiques d'un autre produit). Par exemple, l'ingestion d'alcool éthylique augmente les effets toxiques du trichloréthylène ; en revanche, administrer de l'alcool éthylique en cas d'intoxication permet de diminuer la toxicité de l'alcoolméthylique.

Il existe différents termes pour décrire les interactions toxicologiques : addition, synergie, potentialisation ou antagonisme.

- Addition (additivité) : la réponse est égale à la somme des réponses des substances prises individuellement, il n'y a pas d'interaction.

- Synergie : la réponse est supérieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

Potentialisation : elle se produit lorsqu'une substance ayant peu ou pas de toxicité augmente la réponse d'une autre substance.

- Antagonisme : la réponse est inférieure à la somme des réponses des substances prises individuellement.

### **15.8. 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; et
- les études théoriques par modélisation (ex. :structure-activité).

On utilise fréquemment une terminologie pratique mais arbitraire pour désigner les diverses formes d'intoxication selon la fréquence et la durée de l'exposition. Cependant, la distinction entre exposition aiguë et effet aigu ainsi qu'entre exposition chronique et effet chronique est souvent difficile à faire. Certains effets sont également difficiles à classer dans une catégorie, puisqu'une exposition aiguë peut causer un effet chronique. Ainsi, le pronostic entre l'exposition et l'effet n'est pas nécessairement prévisible.

### **Plusieurs tests adaptés pour évaluer un composé en fonction de ses effets possibles (voir TD1).**

#### **- Toxicité aiguë:**

- Dose Létale 50 (ou DL50), Concentration Létale 50 (ouCL50)
- Test d'irritation (effet allergène)
- Test de sensibilisation réaction de type allergie

→ Car il peut y avoir des réactions de type  
allergies

#### **- Toxicité chronique :**

- Mutagénicité (bactéries,...)
- Cancérogénicité



→Car il peut y avoir des effets potentiels sur

L'ADN

**- Toxicité reproductive:**

- Tératogénèse
- Atteintes de cellules germinales

**Toxicité quantifiée par la létalité :**

Ces études peuvent également être basées sur l'évolution de la mortalité en fonction de la dose avec détermination de Dose Létale 50 (DL50) ou la Concentration Létale 50 (CL50).

**La Dose Létale 50 (DL50) ou la Concentration Létale 50 (CL50):** dose ou concentration à la quelle on observe une mort de 50% de la population exposée. Il s'agit donc d'une relation **dose-réponse** pour **l'effet mortalité** (on fait varier la dose sur un ensemble de sujets). Ce sont des tests standardisés réalisés classiquement pour des produits sur des rats, souris, cultures cellulaires

**Objectif :** déterminer la dose pour laquelle on observe une mortalité dans 50% de la population.

La DL50 est une mesure couramment utilisée.

Pour la liste d'agents potentiellement toxiques, on va déterminer leur dose létale 50 ce qui permet de les classer en différentes catégories (**très toxique, moyennement toxique, peu toxique**).

**A titre d'exemple :**

Dans le domaine des produits chimiques, c'est quelque chose qui se fait très classiquement : on a ici des exemples de détermination de ces valeurs de DL50 exprimées en **mg/kg** pour un certain nombre de composés. On indique l'espèce chez laquelle l'expérience a été réalisée. On voit également les différents types de molécules qui sont classées par **ordre de toxicité croissante**. On comprend que suivant les produits, les variations sont importantes. Ainsi, **la dioxine** et **la toxine botulique** sont extrêmement toxiques puisque des **faibles quantités** de ces produits entraînent l'observation de DL50.

## **16.9. Quelles sont les principales manifestations toxiques ?**

### **Description des manifestations selon différents types d'effets toxiques**

## **N. 9.1. L'irritation et la corrosion**

**L'irritation** est une réaction réversible de la peau ou des muqueuses à des produits (figures 14 et 15). 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 œdème pulmonaire et de la difficulté à respirer); et • les voies digestives (l'ingestion accidentelle d'eau de javel peut causer des brûlures d'estomac).

**La corrosion** consiste en des dommages irréversibles causés à des tissus par suite du contact avec un produit. On qualifie de corrosifs les produits qui peuvent causer la destruction des tissus vivants et de matériaux tels que les métaux et le bois.

- Le contact de l'acide fluorhydrique avec la peau peut causer une ulcération profonde, un blanchiment et une nécrose.
- Le contact de l'acide chlorhydrique avec les yeux peut causer une brûlure qui se manifeste par un larmolement, une conjonctivite et une possibilité de lésions permanentes de la cornée.

## **O. 9.2. 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. Le cancer est une maladie qui se caractérise par une croissance et une multiplication incontrôlée de cellules anormales dans un organe ou un tissu de l'organisme. En se multipliant, ces cellules anormales forment une masse appelée tumeur. Il existe deux types de tumeurs : la tumeur bénigne et la tumeur maligne. On appelle tumeur bénigne la tumeur qui n'envahit pas le tissu d'origine ou qui ne se propage pas dans d'autres organes. On appelle tumeur maligne celle qui peut envahir et détruire les tissus sains avoisinants ou se répandre dans le corps. C'est cette dernière que l'on qualifie de tumeur cancéreuse. Un agent qui cause le cancer est qualifié de cancérogène. Une tumeur maligne qui se répand (dissémination) forme ce que l'on appelle des métastases.

La métastase est une cellule cancéreuse qui quitte le foyer de croissance initial et s'attaque aux tissus avoisinants, emprunte la circulation lymphatique pour atteindre les ganglions, passe dans le sang et colonise d'autres organes, formant ainsi des foyers secondaires.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse peut survenir à n'importe quel moment de la vie de la cellule. Cette transformation peut être la conséquence d'une agression par un cancérigène. Généralement, une telle transformation suppose une cascade d'événements biologiques dont l'ensemble du processus peut s'échelonner sur une longue période au cours de la vie d'une personne. Chaque type de cancer est différent et la progression d'un même cancer est différente d'une personne à l'autre.

Plusieurs causes sont reliées au cancer : l'alimentation, le tabac, l'exposition prolongée au soleil, certains virus et certains produits chimiques. Parmi ces derniers, mentionnons : le benzène (cancer du sang), le chlorure de vinyle (cancer du foie) et la bêta-naphtylamine (cancer de la vessie).

### **P. 9.3. 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 (acide désoxyribonucléique). L'ADN se trouve à l'intérieur du noyau de la cellule et constitue le support matériel de l'hérédité. Son rôle est essentiel pour la transmission de l'information génétique d'une cellule à la génération suivante. Les conséquences des modifications dépendront du type de cellules modifiées. Il existe deux types de cellules susceptibles d'être affectées : la cellule somatique et la cellule germinale. Les cellules somatiques comprennent toutes les cellules du corps (ex. : cellules hépatiques, neurones), sauf les cellules germinales. Les cellules germinales sont les spermatozoïdes et les ovules.

Un agent mutagène est celui qui va induire une mutation. Si la mutation se produit dans une cellule somatique, il pourra en résulter la mort de la cellule, un cancer ou d'autres effets néfastes. Si la mutation se produit dans une cellule germinale, elle pourra avoir des conséquences sur la descendance. Toutefois, si une cellule est transformée par un mutagène, il n'en résultera pas nécessairement une conséquence néfaste, car tous les mutagènes ne causent pas nécessairement d'effet biologique décelable. De plus, l'organisme peut réparer une partie plus ou moins importante des altérations. Il existe des tests permettant de repérer les produits ayant un potentiel mutagène (ex. : aberration chromosomique, dominance létale). Les résultats de ces tests facilitent l'identification et la classification des agents mutagènes de nature chimique (ex. : acrylamide, cyclophosphamide) ou physique (ex. : radiations ionisantes).

### **Q. 9.4. L'allergie (la sensibilisation)**

L'organisme humain possède divers systèmes de défense qui lui permettent de reconnaître les substances favorables à son bon fonctionnement. Lorsque l'organisme répond d'une façon excessive ou exagérée à des produits chimiques étrangers qui ne provoquent habituellement pas de réaction immunologique, on parle d'allergie. L'allergie est une réaction indésirable de l'organisme à des agents chimiques, physiques ou biologiques généralement inoffensifs pour la plupart des gens. La réaction allergique survient lorsque le système immunitaire de l'individu reconnaît par méprise une substance comme étrangère, appelée alors allergène. L'organisme la reconnaît et fabrique des substances pour la neutraliser et l'éliminer, ce sont des anticorps. Le système de défense peut toutefois se dérégler et en venir à fabriquer des anticorps contre des substances inoffensives pour qu'il y ait allergie, il faut :

- un contact entre l'allergène et l'organisme; et
- une faculté particulière à se sensibiliser, qui peut être héréditaire ou qui peut se développer par suite de l'action de nombreux facteurs. Le contact de la substance avec l'organisme déclenche un mécanisme qu'on appelle sensibilisation.

Le terme sensibilisant qualifie les agents susceptibles de causer une telle réaction. L'exposition qui provoque la sensibilisation ne correspond pas nécessairement à la première exposition, car un individu peut être exposé pendant une longue période à un allergène avant que la sensibilisation ne se manifeste. On ne naît pas allergique. On le devient par un contact prolongé ou répété avec une substance.

Les allergènes peuvent emprunter plusieurs voies : la voie aérienne, la voie cutanée, l'ingestion et l'injection. Les deux premières sont les plus fréquentes en milieu de travail et créent également beaucoup de problèmes dans la vie courante :

- Les allergènes aériens (moisissures, poils d'animaux, pollen de l'herbe à poux) peuvent causer de l'écoulement nasal, des éternuements, de la congestion, du larmoiement, du picotement et le gonflement des yeux. Si ces symptômes nous apparaissent surtout comme incommodants, n'oublions pas qu'ils peuvent s'aggraver et conduire à des complications médicales ; de plus, l'inhalation d'allergènes (tels que les isocyanates qu'on trouve dans certaines peintures) peut être dangereuse et causer de l'asthme.
- Les allergènes de contact (herbe à puce, nickel) peuvent causer des éruptions et des démangeaisons.

- Les allergènes injectés (morsures, piqûres d'insectes) peuvent causer des éruptions, de la fièvre, des nausées, des vomissements et des crampes d'estomac.
- Les allergènes ingérés (aliments et leurs constituants, tels que les oeufs et les arachides) peuvent être la cause d'éruptions et d'une manifestation allergique violente (telle qu'un choc anaphylactique).

### **R. 9.5. Les effets sur la reproduction et le développement**

De nombreuses personnes s'interrogent sur la possibilité que des produits chimiques, présents dans leur milieu de travail, puissent avoir des répercussions sur leur capacité à concevoir et avoir des enfants en bonne santé. La toxicologie de la reproduction s'intéresse aux troubles de la reproduction, aux effets non héréditaires sur l'embryon et le fœtus, ainsi qu'à ceux pouvant affecter l'enfant de la naissance à la puberté. La gamme des effets observés peut être sommairement regroupée comme suit :

- les effets sur la fertilité; 50
- les effets sur le développement (prénatal et postnatal); et
- les effets durant la lactation. Les effets toxiques peuvent affecter la fertilité, tant chez l'homme que chez la femme. Les atteintes de la libido, du comportement sexuel, de la spermatogenèse, du développement ovulaire (oogenèse) ou de la capacité de fécondation sont parmi les effets néfastes possibles qui peuvent se manifester (ex. : les anomalies spermatiques causées par l'exposition au dibromo-1,2 chloro-3 propane ou DBCP).

La toxicité sur le développement peut apparaître à la suite d'une exposition, avant, pendant ou après la conception et peut prendre diverses formes.

Les malformations congénitales représentent les effets qui sont les plus publicisés et qui apparaissent comme étant les plus dramatiques, et souvent les plus visibles. Cependant, il peut également y avoir d'autres atteintes in utero, telles que des retards de développement et des troubles fonctionnels de l'embryon et du fœtus. Ils peuvent alors être regroupés sous les termes d'embryotoxique ou fœtotoxique et d'effet postnatal en fonction du stade de développement (embryon ou fœtus) selon qu'ils se produisent avant la naissance (prénatale) ou après la naissance (postnatale). Par exemple, l'exposition au monoxyde de carbone, présent dans les gaz d'échappement des moteurs à combustion interne et dans les gaz d'émission s'il y a combustion incomplète des matières combustibles, peut produire des effets

embryotoxiques ou fœtotoxiques ainsi que de la toxicité postnatale. La lactation est une étape importante durant la période postnatale.

En effet, l'allaitement maternel présente un avantage nutritionnel important pour le bébé, puisque le lait maternel est un aliment naturel qui contient les nutriments essentiels à son développement (acides gras, vitamines, minéraux, etc.). Il est donc important que ce soit un aliment sain. Bien qu'il existe plusieurs données relativement aux effets des médicaments sur le lait et l'allaitement, il y a cependant peu d'études relatives à la contamination du lait maternel par des substances chimiques présentes en milieu de travail. Plusieurs substances sont excrétées dans le lait (ex. : aldrine, perchloroéthylène, plomb, toluène), mais les conséquences sur le bébé allaité et sur l'allaitement sont encore très peu documentées.

## **17.10. Description des manifestations par systèmes biologiques et organes cibles**

### **S. 10.1. L'hépatotoxicité**

C'est une atteinte du foie. Le foie est un organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il remplit de multiples fonctions et son rôle est très important dans le maintien de l'équilibre général. Il participe à la digestion, à l'emmagasinage des aliments ainsi qu'à la détoxification, en aidant l'organisme à se débarrasser de ses poisons, et à l'élimination. Il a un rôle important dans la transformation des substances circulant dans le sang, dont les substances toxiques qui y sont véhiculées et qui dans plusieurs cas peuvent y être neutralisées. C'est une cible pour de nombreux toxiques à cause de son important débit sanguin et de sa situation par rapport à la circulation sanguine (ex. : le tétrachlorure de carbone, le diméthylformamide, l'ingestion chronique abusive d'alcool éthylique).

### **T. 10.2. La néphrotoxicité**

C'est un effet toxique sur le rein. Le rein est l'organe d'élimination responsable de la sécrétion de l'urine. Il joue un rôle dans la régulation de l'équilibre des liquides du corps et contribue à débarrasser le sang de ses impuretés, et notamment de certains toxiques (ex. : le cadmium, le chloroforme).

### **U. 10.3. La neurotoxicité**

C'est un effet toxique sur le système nerveux. Le système nerveux est un ensemble de cellules spécialisées ou non dont l'unité fondamentale est le neurone. Les neurones assurent le transfert de l'information (influx nerveux) d'une partie du corps à une autre afin d'assurer le

fonctionnement interne de l'organisme et ses relations avec le milieu extérieur. Le système nerveux est formé de deux ensembles, le système nerveux central (dont l'abréviation courante est S.N.C.) et le système nerveux périphérique (S.N.P.).

Le système nerveux central comprend l'encéphale, lequel est constitué des organes situés dans la boîte crânienne (cerveau, cervelet et tronc cérébral) et de la moelle épinière. Le système nerveux périphérique est quant à lui constitué par les nerfs et leurs renflements (ganglions nerveux). Il existe diverses catégories d'effets neurotoxiques. Donnons comme exemples :

- la dépression du système nerveux central, dont les symptômes sont des maux de tête, des nausées, des vomissements, des étourdissements, etc. qui se manifestent à la suite d'une exposition à des solvants tels que le toluène et le xylène;
- la neuropathie périphérique (affection du système nerveux périphérique) qui peut être produite par des solvants tels que le n-hexane;
- le tétanos, qui consiste en des contractures musculaires et qui est causé par une toxine biologique produite par le *Clostridium tetani*. Cette dernière peut pénétrer dans l'organisme à la suite d'une lésion de la peau ou des muqueuses (ex. : blessure avec un clou) ou à l'occasion de travaux agricoles; et
- la paralysie musculaire causée par une toxine biologique produite par le *Clostridium botulinum* et qui peut résulter de l'ingestion de certains aliments avariés ou de la contamination d'une plaie faite au moment de la manipulation d'un objet contaminé.

#### **10.4. La dermato toxicité**

On regroupe sous ce terme l'ensemble des effets toxiques des substances sur la peau (dermatose, sensibilisation cutanée). On utilise généralement l'expression dermatoses professionnelles pour les affections de la peau (dermatoses) pour lesquelles un lien a été établi entre la cause et le milieu de travail. Ce sont :

- les dermatoses qui proviennent exclusivement du milieu de travail, à l'occasion d'un contact cutané avec des produits, irritants et corrosifs, ou qui sont consécutives à une intoxication systémique, comme dans le cas de la chloracnée causée par des dioxines (que l'on trouve comme contaminant dans certains produits à base de biphenylespolychlorés ou BPC); et
- les dermatoses aggravées par le milieu de travail, comme celles qui peuvent être aggravées par un travail en milieu humide.

## **10.5. La toxicité de l'appareil respiratoire**

L'appareil respiratoire est constitué des voies aériennes supérieures (nez, pharynx ou gorge), de la trachée, des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires. L'humain est exposé par inhalation à divers agents qui existent sous plusieurs formes (gaz, vapeur, gouttelettes, fines particules) et en diverses tailles et qui ont leur toxicité et leurs caractéristiques physiques propres. Les toxiques présents dans l'air inspiré sont absorbés dans l'organisme par les voies respiratoires pour ensuite se distribuer dans d'autres tissus et y exercer un effet systémique (dépression du système nerveux central causée, par exemple, par l'inhalation de fortes doses de toluène ou d'essence). Outre les effets de certains gaz et de certaines vapeurs, signalons également la pneumoconiose, maladie pulmonaire causée par l'inhalation prolongée de poussières, la silicose, causée par l'inhalation de silice cristalline (maladie qui apparaît généralement après plus de 20 ans d'exposition), l'emphysème et le cancer du poumon, causés par la fumée de cigarette, et l'asthme, induit par des spores de moisissures (ex. : aspergillus) ainsi que par certains enzymes contenus dans des détergents (ex. : les subtilisines).

### **V. 10.6. La toxicité cardiovasculaire**

Ce sont les effets sur le cœur et les vaisseaux sanguins. L'exposition aiguë à des doses élevées de certains fréons, comme le fréon 113, peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, tels qu'un ralentissement des battements du cœur (bradycardi



## **BIBLIOGRAPHIES**

1. GILLES LAPOINTE

**NOTIONS DE TOXICOLOGIE**

2004

[www.reptox.csst.qc.ca](http://www.reptox.csst.qc.ca).

ISBN 2-551-22538-8

2. JEAN-CLAUDE AMIARD

**LES RISQUES CHIMIQUES ENVIRONNEMENTAUX**

**METHODES D'EVALUATION ET IMPACTS SUR LES ORGANISMES**

2017

ISBN : 978-2-7430-2234-1

3. JACQUES DANGOUMAU, NICHOLAS MOORE, MATHIEU  
MOLIMARD, ANNIE FOURRIER-REGLAT KARIN LATRY,  
FRANÇOISE HARAMBURU, GHADA MIREMONT-  
SALAME, KARINE TITIER

**PHARMACOLOGIE GENERALE**

2006

ISBN N° 2-909176-24-X