

Toxicité aiguë Et toxicité chronique

I. Toxicité aiguë :

1)-Détermination de la dose toxique : on exprime la toxicité aiguë d'un corps par la dose en mg/kg de poids nécessaire pour tuer 50% des animaux en expérimentation. C'est la DL50.

2)-Pratique de détermination de DL50 :

Trouver l'intervalle où il y a une action : intervalle d'activité

On prend des lots d'animaux : de même poids même sexe et l'animal de choix c'est la souris blanche.

A chacun de ces lots on injecte une dose du produit à tester

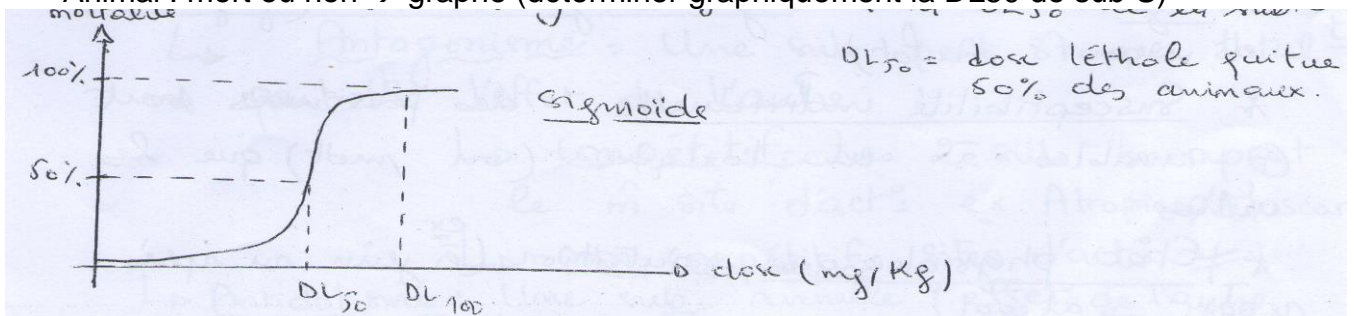
***Méthode de TREVANS :**

Nombre de lots 5 ou 6

// D'animaux par lot : 10-20/ lot

Chaque lot reçoit une dose croissante de sub S

Animal : mort ou non → graphe (déterminer graphiquement la DL50 de sub S)



Inconvénients : - manque de précision (il faut tracer 1 courbe ; pas une ligne droite)
- coût et éthique (consomme bcp d'animaux donc chère)

***Méthode de BLISS : droite**

Traite mathématiquement la courbe de trevans

On a besoin de 2 lots minimum

en ordonnée : unités probité ; en abscisse : log (dose)

exp : 10% d'animaux morts=3.7

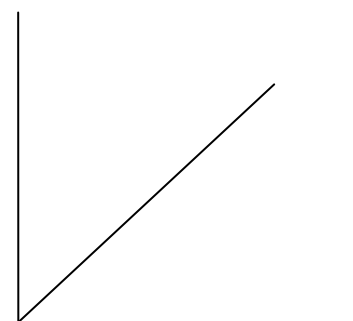
30% d'animaux morts=4.5

50% d'animaux mort=5

70% d'animaux morts=5.52

90% d'animaux morts=6.3

L'avantage il suffit d'avoir un seul lot pour avoir une droite pratique et moins cher



3)- facteurs influençant la dose toxique : (DL50)

a-liée au sujet : (animal ou homme) :

***espèce animale :**

Chaque espèce réagit différemment ; la sensibilité à de nombreux poisons change.

Le lapin est insensible à l'atropine

Le chat, chien et l'homme \Rightarrow la mort même a quelques mg d'atropine.

en expérimentation utiliser par ex 1 lot de rats et un lot de cobayes

*** race :**

Les sujets de race jaune (asiatique) ou noire étaient moins sensibles aux dérivés nitrés

Chez la race noire est plus sensible aux dérivés de la quinine.

Cela est expliqué par la déficience de G6PD

***Sexe :**

Les rats mâles étaient beaucoup plus sensibles à l'action du lithium que les rats femelles

La femme est beaucoup plus résistante à l'alcool \Rightarrow elle possède un coefficient d'éthyle oxydation plus important.

*** poids :**

Les animaux les plus lourds sont plus sensibles

Rapport = surface corporelle / poids corporels

Métabolisme d'élimination \uparrow quand ce rapport est grand

Métabolisme d'élimination \downarrow quand ce rapport est faible (grande toxicité)

*** âge :** Nouveau-né ou âgés réagissent de façon différente (âge équivalent dans un même lot) ; sont plus sensibles à l'action des toxiques

Certains toxiques touchant le système neurologique \Rightarrow sont contre-indiqués chez les enfants

(Ne pas donner de barbiturique aux enfants).

*** susceptibilité individuelle :** des personnes sont + sensibles à un toxique (ou médicament que les autres)

Idiosyncrasie, allergie à l'aspirine, aflatoxine ; chez certains individus œdème de Quinck.

*** état physiologique :** nutrition (ex à jeun ou après repas \rightarrow alcool)

***Etat pathologique :** ex I.R ou Insuffisance hépatique ou Insuffisance respiratoire réagit différemment qu'une personne saine

b- influence de mode d'administration :

*** voie d'administration :**

Le mode d'administration est très important

L'injection de poison directement dans le sang augmente la toxicité et l'efficacité du médicament.

Par voie orale la DL50 est plus élevée que par voie IV

*** nature du véhicule :**

Selon les cas il peut augmenter ou diminué l'absorption du principe actif (PA)
Un même médicament peut être retrouvés sous différentes formes et a des action retardé

Ex :

- médicaments mélangés à l'éthanol par VO pénètrent plus vite que si seuls
- toxiques liposoluble + huile d'olive par VO → se solubilisent et passent plus vite la barrière intestinale vers la circulation gl

*** vitesse d'administration :** V ↑ → DL50 ↓ → Toxicité ↑↑

*** conditions extérieur :** ex T° (le mercure s'évapore si T° ↑ → thermomètre cassée → Hg inhalée → intox → + dangereux pr Nné et âgées)

C – introduction de plusieurs substances (associations)

Si une substance S est introduite seule ou avec une autre ; l'organisme réagit ≠

Soit des phénomènes de **synergie** : deux substance au même temps

Soit des phénomènes d'**antagonisme**

Synergie :

*** synergie additive :** sommation : effet globale est la somme des effets partiels
Effet AB = effet A + effet B

*** synergie renforçatrice :** effet AB < effet A + effet B

L'alcool et les barbituriques ⇒ potentialisent l'effet sédatif.

Les salicylés et les anticoagulants oraux (Sintrom) ⇒ favorise l'hémorragie.

Antagonisme :

*** antagonisme et antidotisme :**

Effet AB < effet A + effet B

- **antagonisme** : une sub peut stopper totalement ou partiellement : l'effet de l'autre

→ Compétitif : les 2 sub occupent le mm site d'action ; ex : atropine / muscarine

→ Non compétitif : sites d'actions différent

-**antidotisme** : une sub annule l'effet de l'autre

D- administration antérieur de la drogue :

*** Accoutumance :** pour avoir un même effet ; l'organisme doit a chaque fois augmenter la dose d'1 substance S

*** Intolérance acquise :** réponse exagérée de l'organisme vis-à-vis d'1 sub administrée pr la 2eme fois

Certaines substances se comportent comme des haptènes formant des complexes immunologique ce qui induit la formation d'intolérance acquise.

II. La toxicité chronique

-1) Définition :

- L'absorption de petites doses même très faible de certains poisons de façon répétée (plusieurs fois)
- Pendant une longue période ,produisant une intoxication beaucoup plus insidieuse ,car apparaissant sans aucun signe d'alarme ,c'est le cas des poisons cumulatifs type :Arsenic ,mercure(Hg),argent(Ag),Plomb(pb) ou des poisons dont l'effet s'accumule ,on fait appel à des normes ;certaines substances dites cancérigènes n'ont pas de normes et ils sont interdites d'usage.

Exemple : pour un fumeur il y'a un risque d'avoir un cancer par rapport à une personne qui a été fumeur et qui a arrêté, lequel qui a un risque plus élevé par rapport à une personne non-fumeur.

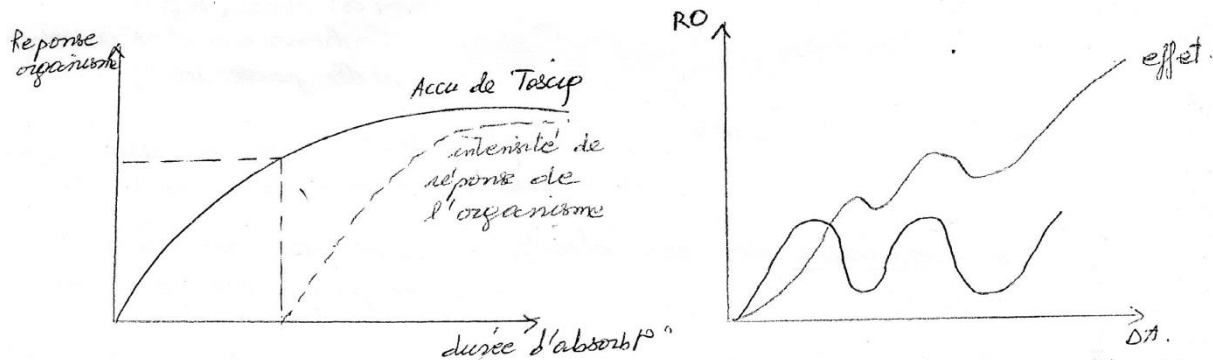
Il y'a un risque d'accumulation de toxique qui peut toucher des générations suivantes et peut produire une tare génétique que le porteur transmettra aux descendances

Exemple : effet tératogène du « Thalidomine »

-2) Apparitions des effets :

Il y'a 2 possibilités :

- soit après accumulation des toxiques dans l'organisme
- soit après accumulation des effets



Accumulation → [] critique → symptômes cliniques Cas d'intoxication / poisons cumulatifs

. Poisons cumulatifs :

. thiol prives : Pb ; As ; Hg ; F

toxique pénètre → disparaître → pénètre
→ disparaître ; mais les effets : on a 1^e
Sommeation d'effet → le toxique s'élimine.
Mais l'effet s'accumule (ex : éthanol ;
Benzène ; solvants coloré

Dans les deux cas il faut une dizaine d'année

a- Toxiques cumulatifs :

Produits s'accumulent dans l'organisme selon leur activité chimique, physique ou leur actions sur la filtration rénale qui ne peuvent pas le traversé

Poison dont la quantité éliminée est inférieure à la quantité absorbée.

L'absorption de petites doses provoquent à un certain moment une symptomatologie très variable : Symptômes d'intoxication chronique.

b- Accumulation des effets des toxiques :

Les effets s'accumulent alors que le toxique a été déjà éliminé.

Exemple : Le paracétamol est un toxique hépatique et dont l'évolution de la cytolysse hépatique ne disparaît pas avec l'élimination.

Certains ATB néphrotoxique ,à la longue problème de reins.

Des éléments qui rentrent dans les intoxications chroniques :

1-L'air : essentiellement la pollution de l'air qui apporte des toxiques (provient des usines ex : asmidal rejeter par les cimenteries) avec le temps on observe développement de certaines maladies surtout chez la population très fragile (enfants, vieux)

2-Leau : rejet des usines, certains laboratoires

3-Les aliments : transmission de certains toxique par le biais des aliments

Ex : intoxication par le plomb(Pb) (conservateurs, les colorants, certains adjuvant.....exct)

L'utilisation de certains produits en agriculture pour améliorer les rendements, sauf que ces produits vont persister dans la nature.⇒Présence de résidus toxique.

La toxicité chronique est un peu plus difficile à étudier, des études très longue et il faut surveiller plusieurs paramètres liés à l'individu, ces études comprennent :

- Rendement.
- Troubles de croissances.
- Etude anatomo-pathologique.
- Etude de la fertilité et la foeto-toxicité.
- Etude de tératogénèse, cancérogénèse.

Plusieurs méthodes :

- méthodes sur travailleurs témoins
- méthodes sur travailleurs exposé

La mutagénicité :étudier par le test d'Ames

La teratogénicité : malformation congénital non héréditaire par exposition a un produit toxique

Différents types d'intoxications :

Il y'a trois types qui sont :

1/Toxicité aigue :

-Empoisonnement criminel.

- Suicides.

-Empoisonnement accidentels :

-Par erreur

-alimentaire

-Intoxication médicamenteuse :

=certaines substances comme l'aconitine et la colchicine ont une marge étroite entre les doses toxiques et la zone thérapeutique

=Certains médicaments antiparasitaires qui doivent être en principe toxique pour les parasites donc ces médicaments antiparasitaires doivent avoir un index thérapeutique très faible.

$$\text{Index thérapeutique} = \frac{C}{T}$$

=Intoxication poly médicamenteuse

2/Toxicité chronique :

Intoxication professionnelle ; ce sont les pathologie retrouvés dans 'industrie lorsqu'il y a un problème de sécurité

=Les maladies professionnelles sont :

Toutes manifestations morbides aigue ou chronique d'origine toxique, microbien ou mécanique, présente habituellement chez des sujets occupés par certains travaille

3-Maladie professionnelles :

Sont défnit dans des tableaux et des normes, les accidents de travail sont défnit comme étant des occasionnels subi et imprévu

-organes hématopoïétiques : benzène ; Pb ; rayon x ; drogue de chimiothérapie et radiomimétique

-neurotoxiques : Hg organique (méthyle Hg) ; les repro-toxiques ; benzène ; hydrocarbures

-cancérogènes (cancérogénicité) CIRC : agence international de recherche sur le cancer; il 20 grp cancérogènes

-immun toxicité : beaucoup de toxique agissent soit sur les organes de l'immunité / sur la biologie de l'immunité

-hépto-toxicité : comme le foie est le carrefour principale de passage dans les molécules il arrive que 60 parenchyme soit ses fonctions léser

-néphrotoxicité : le rein est le carrefour de tous les toxiques hydrosoluble ; ils vont passer vers les urines → filtrer par le rein qui va altérer le parenchyme ou chimisme du rein

-système endocrinien : peut-être aussi léser par des agents toxiques

Dimanche 22/10/2013
Lundi 27/10/2013
Séances : 02 x 1h30

Dr.A.Abdi

Conclusion :

Tous les organes peuvent être touché par des toxiques et entrainer des perturbations soit au niveau biologique ; chimique et par la une Insuffisance cardiaque si elle dure dans le temps