

TOXICOLOGIE

Pharmacie galénique - Pharmacocinétique, par L'Association francophone des enseignants de pharmacie galénique (AFEPG) et le Groupe des enseignants de pharmacocinétique (GEPK), 2022.

Parasitologie – Mycologie, par l'ANOFEL, 2022.

Hématologie, par l'Association des enseignants d'hématologie, d'immunologie et de biothérapies des UFR de pharmacie (ASSHIB), 2022.

Bactériologie – Virologie, par l'Association des enseignants de microbiologie des facultés de pharmacie (AEMIP), 2022.

Médicaments, par l'AEFPF, 2022.

Hématologie, par l'AssHIB, 2022.

Santé publique - Statistiques, par l'Aspep/ABIOPM, 2023.

Physiologie, Physiopathologie, Biochimie, par l'AEFPF/AE2BM, 2023.

Chimie analytique, chimie organique, biophysique, par l'AESAP, AECOP, ABIOPM, 2023.

Collection Les cours de L2-M2 Pharma

Pharmacognosie – Obtention et propriétés des substances actives médicamenteuses d'origine naturelle, par E. Poupon, S. Boutefnouchet, C. Girard, T. Hennebelle, É. Sequin, 2020, 504 pages.

Physiologie, par B. Lacour, J.-P. Belon, 2015, 512 pages.

Bases fondamentales en pharmacologie – Sciences du médicament, par S. Faure, M. Guerriaud, N. Clère, 2014, 248 pages.

Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique, – Sciences du médicament, par S. Faure, N. Etienne-Selloum, 2015, 480 pages.

Collection Objectif Internat Pharmacie
Dirigée par Sébastien Faure et Jean-Paul Belon

TOXICOLOGIE

Coordonné par
Gaël Le Roux

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Toxicologie, de Gaël Le Roux.

© 2023, Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-77977-0

e-ISBN : 978-2-294-78114-8

Tous droits réservés.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Table des matières

Retrouvez toute l'actualité relative à la collection Objectif Internat Pharmacie en vous connectant à l'adresse suivante : <https://www.elsevier.com/fr-fr/internat-pharmacie>

Liste des auteurs	VI	ITEM 47.2 Toxicologie du paracétamol	64
Liste des abréviations	VII	ITEM 47.3 Toxicologie des morphinomimétiques	68
Programme de l'internat de pharmacie	IX	SECTION III SCIENCES DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT	
Avant-propos	XIII	ITEM 16.1 Toxicomanies aux opiacés	74
Valeurs biologiques usuelles humaines	XIV	ITEM 16.2 Toxicomanie au LSD	75
		ITEM 16.3 Toxicomanie à la cocaïne	77
		ITEM 16.4 Toxicomanie aux amphétaminiques	81
		ITEM 16.5 Toxicomanie au cannabis	85
		ITEM 16.6 Toxicologie de l'éthanol	88
		ITEM 16.7 Tableau synoptique des drogues	92
I PRINCIPES GÉNÉRAUX		III TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE ET INDUSTRIELLE	
SECTION V SCIENCES DU MÉDICAMENT		SECTION III SCIENCES DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT	
ITEM 44 Méthodes d'évaluation de la toxicité d'un médicament	4	ITEM 11.2 Toxicologie du méthanol et de l'éthylène glycol	96
ITEM 45.1 Mécanismes d'action toxique au niveau hématologique	8	ITEM 11.3 Toxicologie des éthers deglycols	100
ITEM 45.2 Mécanismes d'action toxique au niveau hépatique	11	ITEM 12.1 Toxicologie du benzène	103
ITEM 45.3 Mécanisme d'action toxique au niveau rénal	15	ITEM 12.2 Toxicologie du toluène	106
ITEM 45.4 Mécanismes d'action toxique au niveau cardiovasculaire	18	ITEM 12.3 Toxicologie des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des dioxines	109
ITEM 45.5 Mécanismes d'action toxique au niveau pulmonaire	24	ITEM 12.4 Toxicologie des solvants chlorés aliphatiques	113
ITEM 49 Principes généraux de prise en charge des intoxiqués – antidotes	28	ITEM 13 Toxicologie des insecticides organophosphorés et carbamates	116
		ITEM 14.1 Hémolyses d'origine toxique	120
		ITEM 14.2 Toxicologie du monoxyde de carbone	123
		ITEM 14.3 Toxicologie du plomb	128
		ITEM 14.4 Toxicologie des agents méthémoglobinisants	133
		ITEM 15 Toxicologie des radioéléments	137
II INTOXICATION PAR LES MÉDICAMENTS, ADDICTOLOGIE		Index	
SECTION V SCIENCES DU MÉDICAMENT		141	
ITEM 48.1 Toxicologie de la digoxine	38		
ITEM 48.2 Toxicologie de la chloroquine	42		
ITEM 46.1 Toxicologie du lithium	45		
ITEM 46.2 Toxicologie des benzodiazépines	48		
ITEM 46.3 Toxicologie des carbamates	52		
ITEM 46.4 Toxicologie des neuroleptiques	53		
ITEM 46.5 Toxicologie des antidépresseurs	57		
ITEM 47.1 Toxicologie des salicylés	61		

Liste des auteurs

Coordonné par Gaël Le Roux

Bruneau Chloé, Pharmacien, Toxicologie clinique, Centre antipoison et toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers

Caré Weniko, Médecin, Toxicologie clinique, Médecine interne, Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé, Centre antipoison et toxicovigilance de Paris, Hôpital Fernand-Widal, AP-HP

Cellier Morgane, Pharmacien, Toxicologie clinique, Centre antipoison et toxicovigilance Grand Ouest, Centre régional de pharmacovigilance, CHU d'Angers

Chauveau Philippe, Médecin, Toxicologie clinique, Service des urgences, Centre hospitalier de Château-Gontier, Centre antipoison et toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers

Deguigne Marie, Pharmacien, Toxicologie clinique, Centre antipoison et toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers

Evrard Marion, Pharmacien, Toxicologie clinique, Centre antipoison et toxicovigilance Est, CHU de Nancy

Laval Lauren, Médecin, Toxicologie clinique, Centre antipoison de Toulouse, CHU de Toulouse

Le Roux Gaël, Pharmacien, Toxicologie clinique, Faculté de santé, Université d'Angers, Centre antipoison et toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers

Lecot JérémY, Pharmacien, Toxicologie clinique, Centre antipoison et toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers

Legeay Marion, Pharmacien, Toxicologie clinique, Centre antipoison et toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers

Liste des abréviations

3-MMC	3-méthylmethcathinone	CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
11-OH-THC	11-hydroxy-Δ9-tétrahydrocannabinol	CL50	concentration létale 50
%HbCO	taux de carboxyhémoglobine	CMR	cancérogène, mutagène, reprotoxique
γGT	gamma glutamyl transférase	CN⁻	cyanure
AChE	acétylcholinestérase	CO	monoxyde de carbone
ADH	alcool déshydrogénase	CO₂	dioxyde de carbone
ADN	acide désoxyribonucléique	COCl₂	oxychlorure de carbone
AEG	acétate d'éthylglycol	CoA	coenzyme A
AhR	<i>Aryl Hydrocarbon Receptor</i>	COV	composé organique volatil
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	COX-2	cyclo-oxygénase-2
AIP	<i>Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein</i>	CPG	chromatographie en phase gazeuse
ALA	acide δ-aminolévulinique	CPK	créatine phosphokinase
ALAT	alanine aminotransférase	CRP	protéine C réactive
ALA-U	acide δ-aminolévulinique urinaire	CSAPA	centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie
ALDH	acétaldéhyde déshydrogénase		
AMG	acétate de méthylglycol	CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
AMM	autorisation de mise sur le marché	CYP1A1	cytochrome P450 1A1
AMP	adénosine monophosphate	CYP2D6	cytochrome P450 2D6
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	CYP2E1	cytochrome P450 2E1
		CYP3A4	cytochrome P450 3A4
		CYP450	cytochrome P450
AQP2	aquaporine-2	DA50	dose active 50
ARAI	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2	DCI	dénomination commune internationale
ARNm	acide ribonucléique messager	DE50	dose efficace 50
ARNT	<i>Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Transcriptor</i>	DEGDME	diéthylène glycol diméthyl éther
ASAT	aspartate aminotransférase	DFG	débit de filtration glomérulaire
ASP	abdomen sans préparation (radiographie)	DiMG	diméthyl glycol
ATA	atmosphère absolue	DJA	dose journalière acceptable
ATP	adénosine triphosphate	DL50	dose létale 50
ATV	aire tegmentale ventrale	DMF	N, N-diméthylformamide
AVC	accident vasculaire cérébral	DSI	dose supposée ingérée
BAL	<i>British Anti-Lewisite</i>	ECG	électrocardiogramme
BAV	bloc auriculo-ventriculaire	ECMO	oxygénation par membrane extracorporelle
BB	bloc de branche	ECVM	European Center for Validation of Alternative Methods
BD	biodisponibilité		
BHE	barrière hémato-encéphalique	EDTA	acide éthylène diamine tétra acétique
BTP	bâtiment et travaux publics	EEG	électro-encéphalogramme
BZD	benzodiazépine	EER	épuration extrarénale
BZE	benzoylecgonine	EES	entraînement électrosystolique
C₂H₂Cl₄	tétrachloroéthane	EG	éthylglycol
CB1	cannabinoïde 1	EGBE	éthylène glycol butyl éther
CB2	cannabinoïde 2	EGDME	éthylène glycol diméthyl éther
CBD	cannabidiol	EGEE	éther monoéthylique
CCD	charge corporelle en digoxine	EGME	éthylène glycol méthyl éther
CCl₄	tétrachlorométhane	EME	ecgonine méthyl ester
Cd	cadmium	EMIT	<i>Enzyme Multiplied Immunoassay Technique</i>
CDT	<i>Carbohydrate Deficient Transferrine</i>	ENaC	canal sodique épithélial
CEE	choc électrique externe	EPO	érythropoïétine
CEH	cycle entérohépatique	ESM	effet stabilisant de membrane
CH₂Cl₂	chlorure de méthylène	ESV	extrasystole ventriculaire
CH₃Cl	chlorure de méthyle	FC	fréquence cardiaque
CHCl₃	chloroforme	FID	ionisation de flamme
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer	FMN	flavine mononucléotide
		FPIA	<i>Fluorescence Polarization Immunoassay</i>

FV	fibrillation ventriculaire	NAC	N-acétyl-cystéine
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase	NAD	nicotinamide adénine dinucléotide
GABA	acide γ-aminobutyrique	NADH	nicotinamide adénine dinucléotide réduit
GABA-A	acide γ-aminobutyrique de type A	NAD(P)	nicotinamide, adénine dinucléotide (phosphate)
GC/MS	chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse	NAPQI	N-acétyl-p-benzoquinone imine
GSK-3	glycogène synthase kinase 3	NFS	numération formule sanguine
GSK-3β	glycogène synthase kinase 3 bêta	NMDA	acide N-méthyl-D-aspartique
H₂S	hydrogène sulfuré	NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
HAP	hydrocarbure aromatique polycyclique	NTE	<i>Neuropathy Target Esterase</i>
HAS	Haute Autorité de santé	O₂	dioxygène
HbCO	carboxyhémoglobine	OAP	œdème aigu pulmonaire
HPLC	chromatographie liquide haute performance	OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
HRCG/HRSM	chromatographie gazeuse haute résolution couplée à la spectrographie de masse haute résolution	OMS	Organisation mondiale de la santé
Hsp90	<i>Heat Shock Protein</i>	PA	potentiel d'action
HTA	hypertension artérielle	PAS	pression artérielle systolique
ICH	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain	Pb	plomb
ICP-MS	spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif	PCB	polychlorobiphényles
IDLH	<i>Immediately Dangerous to Life or Health</i>	PCDD	polychlorodibenzo-p-dioxine
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion	PCDF	polychlorodibenzofurane
IgG	immunoglobuline G	PEG	polyéthylène glycol
IgM	immunoglobuline M	PGE2	prostaglandine E2
IMAO	inhibiteur de la monoamine oxydase	PGtBE	propylène glycol butyl éther
InCa	inhibiteur calcique	pH	potentiel hydrogène
IRA	insuffisance rénale aiguë	PNN	polynucléaire neutrophile
IRC	insuffisance rénale chronique	POP	polluant organique persistant
IRM	imagerie par résonance magnétique	PPZ	protoporphyrine zinc
IRSN	antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	PVC	polychlorure de vinyle
ISRS	antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	QSAR	<i>Quantitative Structure Activity Relationship</i>
KCI	chlorure de potassium	SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
LCR	liquide céphalorachidien	SN	substance noire
LDH	lactate déshydrogénase	SNC	système nerveux central
LMR	limite maximale de résidus	sulfHb	sulfhémoglobine
LOAEL	<i>Low Observed Adverse Effect Level</i>	TA	pression/tension artérielle
LPP	liaison aux protéines plasmatiques	TCA	trouble des conduites alimentaires
LSD	<i>LysergSäureDiethylamid</i>	TCDD	2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (dioxine de Seveso)
LT	lymphocyte T	TDI	diisocyanate de toluylène
MAO	monoamine oxydase	TDM	tomodensitométrie (scanner)
MARS	<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>	TEF	facteur d'équivalence toxique
MDA	3,4-méthylènedioxyamphétamine	TEGDME	triéthylène glycol diméthyl éther
MDEA	3,4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine	TEQ	équivalent toxique
MDMA	3,4-méthylènedioxymétamphétamine, ecstasy	THC	Δ9-tétrahydrocannabinol
MEOS	<i>Microsomal Ethanol Oxidizing System</i>	THC-COOH	11-nor-9-carboxy-Δ9-tétrahydrocannabinol
MetHb	méthémoglobine	TP	taux de prothrombine
MG	méthylglycol	TV	tachycardie ventriculaire
MS	spectrométrie de masse	US-EPA	Agence de protection de l'environnement américaine
		Vd	volume de distribution
		VGM	volume globulaire moyen
		VLE	valeur limite d'exposition
		VTR	valeur toxicologique de référence
		Xb	xénobiotique
		XRE	<i>Xenobiotic Response Element</i>

Programme de l'internat de pharmacie

« Les items du programme abordés dans cet ouvrage sont précédés par ** »

SECTION I. – Sciences mathématiques, physiques et chimiques (questions 1 à 18)

PRINCIPES ET APPLICATIONS DE :

1. Méthodes de séparation fondées sur l'extraction (solide-liquide et liquide-liquide).
2. Spectrophotométries d'émission et d'absorption atomiques.
3. Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible.
4. Spectrofluorimétrie moléculaire.
5. Méthodes chromatographiques : chromatographie en phase gazeuse; chromatographie liquide (exclusion-diffusion, échange d'ions, partage).
6. Méthodes électrophorétiques y compris les principes des détecteurs.
7. Méthodes redox électrochimiques d'analyse y compris les principes des détecteurs : potentiométrie, ampérométrie.
8. Pression osmotique : osmolarité, osmolalité.
9. Analyse des composés chiraux.
10. Principales propriétés structurales et physico-chimiques des fonctions organiques : alcool, phénol, amine, thiol, aldéhyde, cétone et acide carboxylique. Applications à la dérivation. Stéréo-isoméries.
11. Rayons X et rayonnements émis par les principaux radio-isotopes utilisés in vivo et in vitro.
12. Les ions en solution :
 - équilibre acide-base en solution aqueuse, pH, pK_a, solutions tampons;
 - réactions et équilibres de complexation.
13. Protométrie en milieu non aqueux.
14. Critères de validité d'une méthode d'analyse : précision, exactitude, linéarité, spécificité, limites de détection et de quantification.
15. Méthodes utilisant la réaction antigène-anticorps.
16. Statistique descriptive : estimation des paramètres d'une population, intervalle de confiance d'une moyenne et d'une proportion.
17. Tests paramétriques de comparaison :
 - Comparaison unilatérale ou bilatérale :
 - de deux variances observées;
 - d'une moyenne observée à une valeur théorique;
 - de deux moyennes observées.
 - Comparaison unilatérale ou bilatérale dans le cas de grands échantillons :
 - d'une proportion observée à une proportion théorique;
 - de deux proportions observées.

18. Tests de liaison :
 - régression linéaire : estimation et intervalle de confiance de la pente et de l'ordonnée à l'origine. Comparaison à une valeur théorique de la pente et de l'ordonnée à l'origine;
 - corrélation linéaire : estimation et test du coefficient de corrélation (r);
 - test du chi-deux d'indépendance.

SECTION II. – Sciences de la vie (questions 1 à 31)

CETTE SECTION EXCLUT L'ÉTUDE DE TOUTE PATHOLOGIE.

1. Structure, organisation, dynamique et polymorphisme du génome humain.
2. Régulation de l'expression des gènes codant les protéines chez les eucaryotes.
3. Les différents modes de transmission des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques.
4. Méthodes d'identification des mutations délétères à l'origine des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques.
5. Mécanismes et conséquences des mutations délétères à l'origine des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques.
6. Le caryotype et les anomalies chromosomiques constitutionnelles.
7. Mesure d'une activité enzymatique, applications.
8. Ammoniogenèse et uréogenèse.
9. Structure, biosynthèse et catabolisme des hémoglobines.
10. Structure et propriétés des acides nucléiques, des lipoprotéines.
11. Régulation de la glycémie.
12. Métabolisme des acides gras, des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines.
13. Cétogenèse.
14. Neurotransmetteurs : acétylcholine, acide gamma-aminobutyrique, adrénaline, dopamine, noradrénaline, sérotonine, glutamate.
15. Physiologie cardiovasculaire.
16. Physiologie de la respiration.
17. Physiologie digestive.
18. Physiologie rénale.
19. Physiologie des corticosurrénales.
20. Physiologie de la thyroïde.
21. Cycle menstruel et physiologie de la grossesse.
22. Physiologie de la douleur.
23. Physiologie osseuse, régulation de la calcémie et de la phosphatémie.
24. Physiologie des lignées myéloïdes.

25. Groupes sanguins A, B, O, systèmes Rhésus et Kell.
26. Physiologie de l'hémostase primaire, de la coagulation, de la fibrinolyse.
27. Structure et propriétés des immunoglobulines.
28. Immunité innée et inflammation.
29. Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène.
30. Organes et cellules de la réponse immunitaire.
31. Réponses immunitaires humorales et cellulaires et leur régulation.

SECTION III. – Sciences de la santé publique et de l'environnement (questions 1 à 16)

1. Surveillance sanitaire et vigilances : définition, objectifs et organisation.
2. Prévention et promotion de la santé.
3. Politique vaccinale : élaboration, recommandations et évaluation.
4. Conduites addictives : prévention et prise en charge.
5. Méthodologie épidémiologique :
épidémiologie descriptive : objectifs, enquêtes, indicateurs;
épidémiologie étiologique : objectifs, enquêtes, indicateurs;
épidémiologie évaluative et dépistage.
6. Médicaments et dispositifs médicaux : définitions, statuts et aspects socio-économiques à l'hôpital.
7. Etablissements de santé, structures de tutelle, pharmacies à usage intérieur.
8. Droits des patients.
9. Risque iatrogène. Risque nosocomial.
10. Risques sanitaires liés aux caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques des eaux.
- ** 11. Toxicologie de l'éthanol, du méthanol, de l'éthylène-glycol et des éthers de glycols.
- ** 12. Toxicologie des hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, hydrocarbures aromatiques polycycliques), des solvants chlorés aliphatiques et des dioxines.
- ** 13. Toxicologie des produits phytosanitaires : organophosphorés, carbamates.
- ** 14. Poisons hémolytiques. Poisons de l'hémoglobine : oxyde de carbone, plomb, méthémoglobinisants.
- ** 15. Toxicologie des radioéléments.
- ** 16. Toxicomanies : opiacés, LSD, cocaïne, amphétamines, cannabis.

SECTION IV. – Éléments de séméiologie et de pathologie. – Biologie appliquée à la clinique

INFECTIONS BACTÉRIENNES ET VIRALES (QUESTIONS 1 À 11)

Bases physiopathologiques et principaux signes cliniques des infections les plus courantes; principes du diagnostic biologique, du traitement, de la prévention et du suivi des infections d'origine bactérienne et virale suivantes :

1. Infections du système nerveux central.
2. Bactériémies et endocardites.
3. Infections urinaires.
4. Infections du tube digestif.
5. Infections ORL et bronchopulmonaires.
6. Infections sexuellement transmissibles.
7. Infections et grossesse.
8. Infections virales hépatiques.
9. Infections de l'immunodéprimé.

Cela comprend une description sommaire des bactéries (morphologie, caractères culturels, caractères d'identification, à l'exclusion des caractères biochimiques d'espèce) et des virus (classification, structure, identification) suivants : *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, virus de l'herpès simplex, cytomégalovirus, entérovirus, rotavirus, papillomavirus, virus de la grippe, virus de la rubéole, virus des hépatites A, B et C, virus de l'immuno-déficience humaine.

10. Principe de la détermination de la sensibilité et de la résistance des bactéries et des virus aux agents anti-infectieux.
11. Mécanismes de résistance aux agents anti-infectieux.

PARASIToses ET MYCOSES (QUESTIONS 12 À 21)

Étude de l'épidémiologie, des principaux signes cliniques, des bases du diagnostic biologique, du traitement, de la prophylaxie et du suivi des parasitoses et des mycoses suivantes :

12. Protozooses intestinales : amibiase (entamoebiose), giardiose.
13. Trichomonose urogénitale.
14. Paludisme.
15. Toxoplasmose.
16. Leishmaniose à *Leishmania infantum*.
17. Helminthoses intestinales et hépatiques : fasciolose à *Fasciola hepatica*, bilharziose à *Schistosoma mansoni*, téniasis à *Taenia saginata*, hydatidose à *Echinococcus granulosus*, oxyurose, anguillulose.
18. Infections à levures (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*).
19. Infections à *Aspergillus fumigatus*.
20. Infections à dermatophytes (*Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*).
21. Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*.

Cette étude comprend notamment une description sommaire des parasites et des champignons responsables, à l'exclusion des caractères biochimiques d'espèce.

HÉMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE (QUESTIONS 22 À 38)

Etiologie, principaux signes cliniques, bases du diagnostic biologique, du traitement et de l'évolution des affections suivantes :

22. Anémies carencielles. Anémies hémolytiques.
23. Polyglobulies.
24. Leucémie myéloïde chronique.
25. Hémophilies. Maladie de Willebrand.
26. Hémoglobinopathies : drépanocytose, thalassémies.
27. Myélome et dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée.
28. Leucémies aiguës et syndromes myélodysplasiques (hors classifications).
29. Hyperlymphocytoses : syndromes mononucléotiques, leucémie lymphoïde chronique, lymphomes (hors classifications).
30. Cytopénies médicamenteuses.
31. Thrombopénies.
32. Asthme et allergies.
33. Maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde et lupus systémique.
34. Déficits immunitaires congénitaux.
35. Exploration des réactions inflammatoires.
36. Diagnostic d'un allongement du temps de Quick et/ou du temps de céphaline avec activateur.
37. Surveillance biologique d'un traitement par les héparines et les antivitaminés K.
38. Les produits sanguins labiles : définition, indications, conduite prétransfusionnelle.

AUTRES AFFECTIONS (QUESTIONS 39 À 53)

Bases physiopathologiques, principaux signes cliniques, bases du diagnostic biologique, du traitement et du suivi des affections suivantes :

39. Diabète de types 1 et 2.
40. Hyperlipoprotéïnémies.
41. Troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.
42. Troubles de l'équilibre acidobasique.
43. Troubles du métabolisme osseux.
44. Cholestase, cytolysé hépatique, insuffisance hépatocellulaire.
45. Troubles du métabolisme du fer.
46. Insuffisances rénales, syndrome néphrotique.
47. Accidents coronariens aigus, insuffisance cardiaque.
48. Hyperuricémies.
49. Pancréatite aiguë.
50. Dysfonctionnements corticosurrénaux.
51. Dysfonctionnements thyroïdiens.
52. Dénutrition protéino-énergétique.
53. Affections neurologiques et neurodégénératives : épilepsie, migraines, algies faciales – maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques.

GÉNÉTIQUE (QUESTIONS 54 ET 55)

54. Examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.
55. Diagnostic prénatal des maladies génétiques.

SECTION V. – Sciences du médicament (questions 1 à 59)

DEVENIR DU MÉDICAMENT DANS L'ORGANISME :

1. Principales étapes : résorption, distribution, biotransformation, excrétion.
2. Facteurs influençant le sort des principes actifs : facteurs physiologiques, états pathologiques, xénobiotiques associés.
3. Biodisponibilité : définition, principe des méthodes d'étude et facteurs de variation.
4. Principaux paramètres pharmacocinétiques : mécanismes et modalités d'action des médicaments.
5. Cibles des médicaments, caractéristiques des liaisons aux récepteurs, méthodes d'études.
6. Courbe effet-dose, dose efficace 50, notion de marge thérapeutique : structure générale, dénomination commune internationale, relations structure-activité, mécanisme d'action, propriétés pharmacologiques, pharmacocinétique, indications (limitées à celles de l'autorisation de mise sur le marché), formes galéniques, précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses des médicaments appartenant aux classes suivantes.
7. Médicaments des affections neurologiques et neurodégénératives : épilepsie, migraines, algies faciales, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaques.
8. Antalgiques.
9. Antipsychotiques.
10. Anxiolytiques et médicaments des troubles du sommeil.
11. Antidépresseurs. Normothymiques.
12. Médicaments de l'insuffisance cardiaque.
13. Anti-angoreux.
14. Anti-hypertenseurs.
15. Diurétiques.
16. Médicaments des troubles de l'hémostase : anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires, thrombolytiques.
17. Solutés de remplissage vasculaire.
18. Médicaments des troubles du rythme cardiaque.
19. Antiasthmatiques et antiallergiques.
20. Anti-inflammatoires.
21. Médicaments de la goutte.
22. Antidiabétiques : antidiabétiques oraux et insulines.
23. Sulfamides antibactériens et associations.
24. Lactames.
25. Macrolides et apparentés.

26. Cyclines.
27. Aminosides.
28. Glycopeptides.
29. Quinolones.
30. Antituberculeux.
31. Antirétroviraux.
32. Antiviraux actifs contre les virus des hépatites, les virus grippaux et les virus du groupe herpès.
33. Antifongiques par voie générale.
34. Antiprotozoaires intestinaux et anthelminthiques intestinaux.
35. Antimalariques.
36. Médicaments de l'ulcère gastro-duodénal.
37. Antiémétiques.
38. Immunosuppresseurs.
39. Facteurs de croissance hématopoïétiques. Cytokines et antagonistes.
40. Médicaments des dysfonctionnements thyroïdiens.
41. Normolipémiants.
42. Anticancéreux : classification et mécanismes d'action, principes de leur utilisation thérapeutique et traitements associés.

A noter que les traitements associés (thérapeutiques adjuvantes) sont traités dans d'autres sous-sections de la section V.

43. Médicaments de l'ostéoporose.

** Effets toxiques des médicaments :

- ** 44. Méthodes d'évaluation de la toxicité d'un médicament.
- ** 45. Toxicologie systémique : mécanismes et manifestations d'une action toxique hématologique, hépatique, rénale, cardio-vasculaire ou pulmonaire.
- ** 46. Toxicologie des psychotropes : lithium, benzodiazépines, carbamates, neuroleptiques, antidépresseurs.

- ** 47. Toxicologie des antalgiques : salicylés, paracétamol et morphinomimétiques.
- ** 48. Médicaments cardiotoxiques : digoxine, chloroquine.
- ** 49. Principes généraux des méthodes de traitement des intoxications. Antidotes.

Mise en forme et valorisation du médicament :

50. Stérilisation et conditionnement aseptique des médicaments.
51. Formes à libération conventionnelle destinées aux voies orale et parentérale.
52. Formes à libération et/ou distribution modifiées destinées aux voies orale et parentérale.
53. Préparations de nutrition parentérale.
54. Formes destinées aux voies nasale et pulmonaire.
55. Formes destinées aux voies cutanée (y compris transdermique) et oculaire.

Principes de production et d'utilisation des :

56. Médicaments dérivés du plasma : albumine, facteurs de l'hémostase et immunoglobulines.
57. Vaccins : hépatite B, ROR (rubéole-oreillons-rougeole), tétanos, grippe.
58. Anticorps monoclonaux.
59. Cellules souches hématopoïétiques.

Les épreuves de QCM et d'exercices d'application portent sur l'ensemble du programme défini dans les sections I à V.

Les dossiers thérapeutiques et biologiques pouvant inclure des questions rédactionnelles de connaissances générales (QRCG) portent sur les sections II, III, IV et V.

Les valeurs biologiques pouvant être demandées dans les dossiers thérapeutiques et biologiques ne concernent que les adultes. Ce sont celles éditées par le Conseil scientifique en pharmacie.

Valeurs biologiques usuelles humaines

UNITÉS DU SYSTÈME INTERNATIONAL (SI) ET CORRESPONDANCES

ABRÉVIATIONS DES MILIEUX DANS LESQUELS LES CONSTITUANTS ONT ÉTÉ DOSÉS

Se : Sérum; PI : Plasma; LCR : Liquide céphalorachidien dU : Urines de 24 h; Sg : Sang veineux; SgA : Sang artériel

DES ABRÉVIATIONS PEUVENT ÊTRE PLACÉES ENTRE PARENTHÈSES

(H) : Homme; (F) : Femme

(8 h) : Prélèvement réalisé à 8 heures

SYMBOLES DES MULTIPLES ET SOUS-MULTIPLES UTILISÉS DANS LA LISTE DES VALEURS USUELLES

G : giga = 10^9 ; T : téra = 10^{12}

m : milli = 10^{-3} ; μ : micro = 10^{-6} ; n : nano = 10^{-9} ; p : pico = 10^{-12} ; f : femto = 10^{-15}

Nota bene : Les valeurs biologiques usuelles humaines doivent être connues dans les deux systèmes d'unités.

CONSTITUANTS AZOTES NON PROTEIQUES

(H)	Se ou PI Créatinine	60 – 115 $\mu\text{mol/L}$	7 – 13 mg/L
(F)	Se ou PI Créatinine	45 – 105 $\mu\text{mol/L}$	5 – 12 mg/L
(H)	Se ou PI Urate	180 – 420 $\mu\text{mol/L}$	30 – 70 mg/L
(F)	Se ou PI Urate	150 – 360 $\mu\text{mol/L}$	25 – 60 mg/L
	Se ou PI Urée	2,5 – 7,5 mmol/L	0,15 – 0,45 g/L
(H)	dU Créatinine	10 – 18 mmol	1100 – 2000 mg
(F)	dU Créatinine	9 – 12 mmol	1000 – 1350 mg
	dU Urate	2,4 – 4,8 mmol	400 – 800 mg
	dU Urée	300 – 500 mmol	18 – 30 g
Clairance rénale mesurée de la créatinine relative à la surface corporelle de référence (1,73 m ²)		1,50 – 2,30 mL/s	90 – 140 mL/min

ELECTROLYTES - ELEMENTS MINERAUX

PI Sodium	135 – 145 mmol/L	
PI Potassium	3,5 – 4,5 mmol/L	
PI Chlorure	95 – 105 mmol/L	
PI Bicarbonate	23 – 27 mmol/L	
PI Osmolalité	295 – 310 mmol/kg d'eau	295 – 310 mOsm/kg d'eau
PI Ammonium	25 – 40 $\mu\text{mol/L}$	0,45 – 0,70 mg/L
Se ou PI Calcium	2,20 – 2,60 mmol/L	88 – 104 mg/L
Se ou PI Fer	10 – 30 $\mu\text{mol/L}$	0,55 – 1,65 mg/L
Se ou PI Saturation de la transferrine	0,20 – 0,40	20 – 40 %
Se ou PI Phosphate (inorganique)	0,80 – 1,40 mmol/L	25 – 45 mg/L (exprimé en P)
dU Calcium	2,5 – 8,0 mmol	100 – 320 mg

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

SgA pH (à 37°C)	7,35 – 7,45	
SgA pCO ₂		35 – 45 mmHg
SgA pO ₂		80 – 100 mmHg
SgA Oxyhémoglobine/Hémoglobine totale (SaO ₂)	0,94 – 1,00	94 – 100 %
SgA Bicarbonate	23 – 27 mmol/L	
SgA CO ₂ total	25 – 30 mmol/L	

ENZYMES

Les valeurs usuelles des activités enzymatiques sont très variables selon les techniques utilisées et dépendent notamment de la température de détermination. Les valeurs retenues ici correspondent aux résultats obtenus par les méthodes de référence IFCC à 37°C.

Limites supérieures de référence	Hommes	Femmes
Se Alanine aminotransférase (ALAT, TGP)	< 45 UI/L	< 34 UI/L
Se Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO)	< 35 UI/L	< 35 UI/L
Se Créatine kinase (CK)	< 171 UI/L	< 145 UI/L
Se Gamma glutamyltransférase (GGT)	< 55 UI/L	< 38 UI/L
Se Lactate déshydrogénase (LDH)	< 248 UI/L	< 248 UI/L

GLUCOSE ET METABOLITES DERIVES

Pl Glucose	3,90 – 5,50 mmol/L	0,70 – 1,00 g/L
Pl Lactate	0,50 – 2,0 mmol/L	45 – 180 mg/L
LCR Glucose	2,50 – 3,50 mmol/L	0,45 – 0,65 g/L

HEMOGLOBINE ET DERIVES

(H)Sg Hémoglobine		130 – 170 g/L
(F)Sg Hémoglobine		120 – 160 g/L
Sg Hémoglobine A2 / Hémoglobine totale	< 0,035	< 3,5 %
Sg Hémoglobine A1c / Hémoglobine totale	< 0,06	< 6 %
Se ou Pl Bilirubine totale	< 17 µmol/L	< 10 mg/L
Se ou Pl Bilirubine conjuguée	0 µmol/L	0 mg/L
Se ou Pl Bilirubine non conjuguée	< 17 µmol/L	< 10 mg/L

HORMONES

Se ou PI Tétraiodothyronine libre (T4L)	10 – 23 pmol/L	8 – 18 ng/L
Se ou PI Hormone thyroïdienne (TSH)	1,8 – 36 pmol/L	0,3 – 6 mU/L
PI (8 h) Cortisol total	275 – 555 nmol/L	100 – 200 µg/L
dU Cortisol libre	80 – 270 nmol	30 – 100 µg

LIPIDES ET LIPOPROTEINES

Bilan lipidique normal chez un patient sans facteur de risque		
Se Cholestérol total	4,10 – 5,20 mmol/L	1,6 – 2,0 g/L
Se Triglycérides	0,40 – 1,70 mmol/L	0,35 – 1,50 g/L
Se Cholestérol HDL	> 1,0 mmol/L	> 0,40 g/L
Se Cholestérol LDL	< 4,1 mmol/L	< 1,60 g/L

Objectifs thérapeutiques :	Valeurs attendues du cholestérol LDL		
En présence d'un seul facteur de risque	< 4,9	mmol/L	< 1,90 g/L
En présence de 2 facteurs de risque	< 4,1	mmol/L	< 1,60 g/L
En présence de plus de 2 facteurs de risque	< 3,4	mmol/L	< 1,30 g/L
En cas d'antécédent cardiovasculaire	< 2,6	mmol/L	< 1,00 g/L

PROTEINES

Se Protéines	65 – 80 g/L
LCR Protéines	0,15 – 0,30 g/L
Se Haptoglobine	1 – 3 g/L
Se orosomucoïde (α1 glycoprotéine acide)	0,4 – 1,3 g/L
Se Protéine C Réactive (CRP)	< 5 mg/L
Se Transferrine	2 – 4 g/L
(H) Se Ferritine	20 – 250 µg/L
(F) Se Ferritine	15 – 150 µg/L
Se Immunoglobulines A (IgA)	0,80 – 3,60 g/L
Se Immunoglobulines G (IgG)	7 – 15 g/L
Se Immunoglobulines M (IgM)	0,5 – 2,3 g/L

PROTEINOGRAMME

Se Albumine		38 – 48 g/L
Se α 1 globulines		1 – 3 g/L
Se α 2 globulines		4 – 9 g/L
Se β globulines		5 – 10 g/L
Se γ globulines		7 – 15 g/L

HEMOSTASE

Sg Temps de saignement		
- technique d'Ivy trois points		2 – 4 min
- technique d'Ivy incision		4 – 8 min
PI Temps de céphaline avec activateur (rapport malade/témoin)		0,80 – 1,20
PI Activité du complexe prothrombinique (taux de prothrombine)		70 – 130 %
PI Fibrinogène		2 – 4 g/L
Sg Plaquettes	150 – 450 G/L	

HEMATOLOGIE CELLULAIRE

(H) Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		2 – 5 mm
(F) Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h)		3 – 7 mm
(H) Volume globulaire par kg de masse corporelle		30 mL
(F) Volume globulaire par kg de masse corporelle		26 mL

HEMOGRAMME

NUMÉRATION GLOBULAIRE (ADULTE)

(H) Sg Erythrocytes	4,5 – 5,7 T/L	
(F) Sg Erythrocytes	4,2 – 5,2 T/L	
(H) Sg Hématocrite	0,42 – 0,54	42 – 54 %
(F) Sg Hématocrite	0,37 – 0,47	37 – 47 %
(H) Sg Hémoglobine		130 – 170 g/L
(F) Sg Hémoglobine		120 – 160 g/L
Sg CCMH		32 – 35 %
Sg TCMH		27 – 32 pg
Sg VGM	80 – 100 fL	
Sg Réticulocytes	20 – 80 G/L	
Sg Leucocytes	4,0 – 10,0 G/L	

FORMULE LEUCOCYTAIRE ET POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES (ADULTE)

	Concentration absolue	
Polynucléaires neutrophiles	2 – 7,5 G/L	
Polynucléaires éosinophiles	0,04 – 0,5 G/L	
Polynucléaires basophiles	< 0,10 G/L	
Lymphocytes	1 – 4 G/L	
Monocytes	0,2 – 1 G/L	
Lymphocytes T CD4	0,5 – 1,6 G /L	
Lymphocytes T CD8	0,4 – 0,8 G/L	

Avant-propos

La collection d'ouvrages pédagogiques **Objectif Internat Pharmacie** a pour but de proposer à l'étudiant des fiches apportant **de façon condensée tous les éléments nécessaires pour une préparation optimale** au concours de l'internat en s'appuyant sur les connaissances habituellement demandées dans les différentes épreuves de l'examen : QCM, exercices, dossiers biologiques et thérapeutiques. Pour préparer efficacement ces épreuves, chaque ouvrage de la collection propose des **fiches de synthèse en conformité stricte avec les items du programme du concours**. Les fiches sont intégralement rédigées par les enseignants pharmaciens et médecins pour le domaine du programme considéré. Les auteurs de cet ouvrage, médecins et pharmaciens toxicologues, travaillent au quotidien dans les centres antipoison français. Son contenu s'appuie donc sur les recommandations et les pratiques actuelles de prise en charge des patients intoxiqués.

Pour chaque *item* du programme, l'étudiant pourra trouver les éléments indispensables à mémoriser grâce à des notes, des encadrés, des algorithmes et des tableaux de synthèse permettant l'assurance de posséder les meilleures connaissances actualisées et suffisantes pour une préparation réussie au concours dans les meilleures conditions pédagogiques avec la certitude d'aucune impasse. Autant que possible, dans cette première édition, des liens transversaux avec les *items* des autres disciplines ont été référencés afin de faciliter l'articulation des fiches intra- et *inter-items*; ces liens seront donc très sensiblement augmentés lors de la publication de la totalité des ouvrages.

Cette collection d'ouvrages offre à l'étudiant – candidat (ou non) au concours – un moyen efficace de réviser de manière synthétique l'enseignement dispensé dans l'ensemble des facultés de pharmacie.

I

Principes généraux

SOMMAIRE

SECTION V SCIENCES DU MÉDICAMENT

ITEM 44	Méthodes d'évaluation de la toxicité d'un médicament	4
ITEM 45.1	Mécanismes d'action toxique au niveau hématologique	8
ITEM 45.2	Mécanismes d'action toxique au niveau hépatique	11
ITEM 45.3	Mécanisme d'action toxique au niveau rénal	15
ITEM 45.4	Mécanismes d'action toxique au niveau cardiovasculaire	18
ITEM 45.5	Mécanismes d'action toxique au niveau pulmonaire	24
ITEM 49	Principes généraux de prise en charge des intoxiqués – antidotes	28

Section V

Sciences du médicament

Méthodes d'évaluation de la toxicité d'un médicament

GÉNÉRALITÉS

L'évaluation de la toxicité correspond à l'évaluation scientifique du potentiel d'une substance ou d'une situation à générer un effet indésirable sur la santé.

Le risque est défini comme la probabilité de survenue d'un événement indésirable, basée sur l'exposition et le potentiel toxique de la substance.

Il existe deux grands groupes de toxicité :

- toxicité lésionnelle : moins fréquemment rencontrée, potentiellement plus dommageable, porteuse d'un risque de séquelles par atteinte de la structure d'un organe de manière permanente. Ex. paracétamol, éthylène glycol ;
- toxicité fonctionnelle : inhibition temporaire d'une fonction normale de l'organisme, la plupart du temps sans séquelle en l'absence de complications. Ex. salicylés, chloroquine.

FACTEURS DE VARIATION DE LA TOXICITÉ

Il existe plusieurs facteurs de variation de la toxicité :

- toxicité sélective :
 - d'une espèce ou d'un groupe d'espèces (p. ex. un antiparasitaire),
 - d'un type de cellules (p. ex. un anticancéreux) ;
- différences interespèces :
 - même au sein d'un groupe d'espèces phylogénétiquement proches (p. ex. entre un cobaye et un hamster, deux rongeurs, la DL50 [dose létale 50] de la TCDD [2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine] diffère d'un facteur 1000),
 - nécessité de prendre des précautions lors de l'extrapolation des études sur l'animal à l'homme ;
- différences interindividuelles :
 - polymorphisme génétique (p. ex. sur le CYP450 [cytochrome P450]),
 - variations écologiques (p. ex. variant plus lent de l'ALDH [aldéhyde déshydrogénase] chez les populations asiatiques) ;
- paramètres toxicocinétiques (tableau 44.1).

Tableau 44.1 Paramètres toxicocinétiques déterminant la toxicité des médicaments

Paramètres	Variations
Vd (volume de distribution), fixation aux protéines plasmatiques et taille de la molécule	Conditionnent la capacité d'élimination et d'épuration
Pic plasmatique (C_{max} ou T_{max})	Détermine le délai d'action de la molécule sur l'organisme. À moduler en cas d'ingestion de plusieurs toxiques qui seraient susceptibles de co-interagir sur le site d'action ou de ralentir le temps d'absorption, donc de décaler le T_{max} .
Demi-vie d'élimination	En situation pathologique, elle permet d'estimer le temps d'élimination de l'organisme. Classiquement on estime que la quasi-totalité du principe actif est éliminée après 5 demi-vies.
Clairance	Rapport entre le débit d'élimination par un organe et la concentration de la substance dans le sang, reflet du fonctionnement de l'organe

IDENTIFICATION DU RISQUE

Quatre types d'études :

- études épidémiologiques : comparaison de plusieurs groupes d'individus ou étude de cas ;
- études théoriques par modélisation structure-activité ;
- études expérimentales *in vitro* : sur culture de tissus ou de cellules ;
- études expérimentales *in vivo* : sur les animaux.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Elles peuvent être prospectives ou rétrospectives (figure 44.1).

ÉTUDES DE MODÉLISATION

Les études de modélisation permettent d'obtenir des informations préliminaires pour mieux cibler les études *in vitro* et *in vivo*, particulièrement longues et coûteuses.

Différentes approches existent :

- approche informatique : résultats douteux ;
- chimie combinatoire ;
- modélisation 3D des interactions ligand-récepteur (plus fiables en pharmacologie qu'en toxicologie) ;
- méthode QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) : méthodes de régression ou de classification des substances, basées sur des modèles mathématiques qui intègrent des données physico-chimiques des molécules et des récepteurs.

ÉTUDES IN VITRO ET EX VIVO

Lignes directrices régies par l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) et l'ICH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain).

Plusieurs justifications aux essais *in vitro* et *ex vivo* :

- éthique : épargne de vie animale ;
- scientifique : pour certains tests, la valeur prédictive et explicative est meilleure que les équivalents *in vivo* ;
- économique : coût élevé à l'achat et à l'entretien des animaux de haut standard de qualité.

Ces méthodes sont mises en œuvre sur :

- des organismes procaryotes (p. ex. test d'Ames) ;
- des cellules eucaryotes en culture : cocultures primaires de cellules, de lignées cellulaires ou cultures en agrégats ;
- des cultures organotypiques de tissus explantés ou de fragments d'organes : peau de rats, cornée de bovins, œil de poulet, etc. ;
- des productions biologiques comme des vertébrés au stade précoce de développement : culture sur œufs embryonnés, embryons entiers, etc. ;
- des membranes macromoléculaires synthétiques.

Tests de cytotoxicité : appréciée avec des critères variables (métabolisme, lésions cellulaires).

Tests de génotoxicité *in vitro* : évaluer les changements occasionnés par une substance sur le matériel génétique et pouvant occasionner une altération de la descendance ou

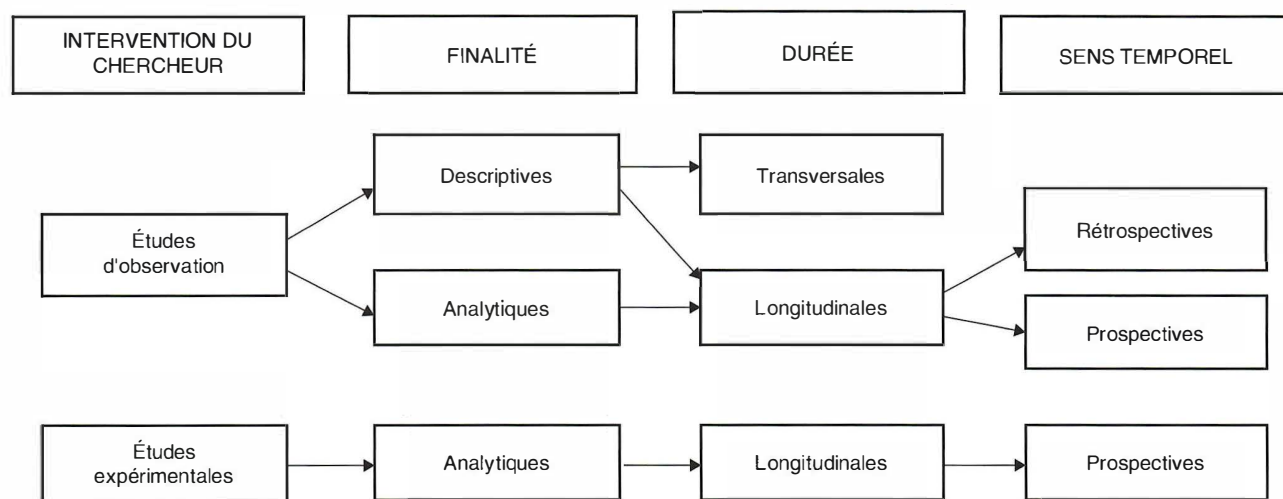


Figure 44.1 Études épidémiologiques

Source : Wikimedecine, https://www.wikimedecine.fr/Eléments_d%27épidémiologie_médicale#/media/Fichier:Epidemio3.png, consulté le 27 février 2023.

l'apparition d'un cancer. Les dommages peuvent être réversibles (donc réparables) ou non. Plusieurs tests de génotoxicité décrits *in vitro* :

- sur bactéries : essai de mutation reverse (OCDE 471);
- sur cellules de mammifère :
 - essai de mutation génique (OCDE 476),
 - essai d'aberrations chromosomiques (OCDE 473),
 - test du micronoyau sur érythrocytes (OCDE 487).

L'objectif des essais *in vitro* est à terme de remplacer le plus possible les essais sur animaux. Un organisme en Europe (Italie) est chargé de valider l'équivalence des tests *in vitro* par rapport aux tests sur l'animal, c'est l'ECVAM (European Center for Validation of Alternative Methods).

ÉTUDES IN VIVO

L'objectif des études expérimentales chez l'animal est d'avoir une bonne connaissance des effets toxiques, des doses toxiques et éventuellement des mécanismes d'action. Deux principes fondamentaux :

- 1-un essai sur l'animal bien mené donnera des résultats extrapolables à l'homme;
- 2-l'exposition des animaux à des doses importantes est considérée comme une méthode valable d'identification du risque chez l'homme. Ce principe est basé sur la notion de dose-réponse quantale.

Une étude est dite « bien menée » quand elle répond à certains critères :

- choix du produit : degré de pureté, caractère physique et chimique de la préparation;
- choix des animaux : espèce, race, sexe, âge, poids.

Règle des 3R

Les protocoles d'expérimentation animale doivent également répondre à la règle des 3R :

1. raffinement des techniques utilisées :

- meilleur gain d'informations (normalisation des protocoles),
- moindre souffrance;

2. réduction du nombre d'animaux utilisés;

3. remplacement des animaux quand ils ne sont pas indispensables.

Plusieurs types d'intoxication sont évalués :

- toxicité aiguë : exposition unique < 24 heures;
- toxicité subaiguë : exposition répétée ≤ 1 mois;
- toxicité subchronique : exposition répétée de 1 à 3 mois;
- toxicité chronique : exposition répétée > 3 mois;
- toxicité spéciale : cancérogénicité, mutagénicité, reprotoxicité, etc.

TOXICITÉ AIGUË

Les objectifs sont, après exposition à une dose unique et élevée, de :

- identifier les manifestations toxiques susceptibles d'apparaître rapidement;
- caractériser la relation entre la dose et l'intensité des phénomènes toxiques observés.

Méthodes d'étude de la toxicité par voie orale :

- la ligne directrice 401, abandonnée en 2002, permettait d'accéder à la DL50;
- méthodes alternatives OCDE :
 - OCDE 420 : méthode de la dose prédéterminée : administrer des doses modérément toxiques en évitant si possible les doses létales, euthanasier en cours d'essais (notion de point limite);