



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
université d'Oran des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf USTO-MB

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département du Vivant et de L'environnement

Travaux Dirigés de Pharmacotoxicologie

A l'usage des étudiants de 3ème Année Licence

TOXICOLOGIE

Présentée par : Dr. TERBECHE Ryme

2021-2022

Contenu de la matière de Travaux Dirigés de Pharmacotoxicologie

TD 1 : Absorption et Distribution :

- Rappel sur la pharmacocinétique: -L'Absorption
 - La distribution-
 - L'élimination
- La Forme ionisée et la forme non ionisée-

TD 2 : Pharmacocinétique :

- Rappel sur, un modèle, un compartiment.
- Définition : et Calcul de différentes constantes : $t_{1/2}$, K_e , V_d , Cl
- Application en exercices et interprétation des résultats obtenus.

TD 3 : Evaluation de l'activité et de la toxicité des médicaments :

- Rappel sur l'effet thérapeutique, effet toxique et l'inefficacité d'un médicament
- Résolution des exercices sur :
 - traçage des droites dose-mortalité-dose efficacité sur papier probit (papier log-probabilité)
 - calcul de la DE50 et de la DL50
 - calcul des intervalles de confiances
 - Calcul de l'effet thérapeutique

Fiche TD4 : présentation des exposés

- le choix des thématiques par les binômes/monômes
- la projection des power point des binômes/ monômes
- la présentation des manuscrits.
- résumé sur chaque thématique.
- débats et questions.

Préambule :

Ce polycopié de TD de pharmacotoxicologie est destiné aux étudiants de 3^{ème} année Licence Toxicologie, et c'est un complément du Cours.

Il vise à appliquer les connaissances, en pharmacocinétique et pharmacodynamie ainsi que la toxicité induite par les médicaments, acquises en cours de Pharmacotoxicologie, par des exercices et des exposés et une sortie pédagogique.

La pharmacotoxicologie donne aux étudiants les notions de la pharmacologie (les médicaments et leurs classes) ainsi les intoxications par ces médicaments.

Les Travaux Dirigés sont divisées selon les chapitres du cours.

Dans chaque fiche TD (4 Fiches) il y un objectif, nous illustrons des définitions, des généralités, des rappels, des calculs et des graphes pour répondre à la fin à l'objectif de note TD.

| | | |
|-------------------|--|----|
| Fiche TD 1 | Absorption et Distribution | 01 |
| Fiche TD 2 | Pharmacocinétique | 03 |
| Fiche TD 3 | Evaluation de l'activité et de la toxicité des médicaments | 05 |
| Fiche TD 4 | présentation des exposés | 09 |

Références bibliographiques

- Pharmacologie, 2002, M. Moulin, A.Coquerel, éd.Masson, 845p.
- Pharmacologie intégrée, 1996, P.Clive, M.J. Curtis et B.Brian Hoffman, éd. De Boeck université, 616p
- Pharmacologie médicale, 2003, M. Neal, éd. De Boeck université,108p
- Abrégé de pharmacologie, 2008, Y.Cohen et C.Jacquot, 6eme édition, éd. Masson, 487p.
- Pharmacologie thérapeutique, 2008, A.Sourogyi, L.Mérian, éd. Elsevier-Masson,
- pharmacologie générale, Toxicologie, mécanismes fondamentaux,2008, I. Claverie et H.Hedde, 2émé édition,ed. Porphyre.
- Atlas de poche de pharmacologie, 2003, K.Mohr, 4eme édition, 2d.Fammarion Medecine- science, 381p.
- Initiation à la connaissance de médicament (cours+exercices), 2001, J.M. Aiache, R. Renoux, 4eme édition, éd. Masson.
- Les voies d'administration des médicaments, 2003, éd. Elsevier-Masson SAS.

FICHE TD 1 : Absorption et Distribution :

- Rappel sur la pharmacocinétique: -L'Absorption
 - La distribution-
 - L'élimination
- La Forme ionisée et la forme non ionisée-

EXERCICE 1 :

Etudier la répartition à l'équation de distribution d'une forme ionisée et non ionisée d'un médicament de $pka= 5$ de part et d'autre de la muqueuse gastrique et intestinale.

- Calculer le facteur de résorption à travers cette muqueuse gastrique et intestinale.
- Qu'en déduisez vous ?

Données : pH gastrique = 1

pH intestinal = 5

pH sang= 7

EXERCICE 2 :

Le Diphényle hydantoïne, est un médicament antiépileptique, se lie à 95% des protéines plasmatiques. Chez un individu normal, elle est administrée à une posologie de 300mg, chez un insuffisant rénal dont la fixation aux protéines n'est que de 85%,

- Qu'elles en seront les conséquences ?

SOLUTION EXERCICE1 :

-Milieu estomac :

$$pH= pka+\log I/NI$$

$$NI/I= 10^4$$

-Milieu sang :

$$pH= pka+\log I/NI$$

$$NI/I= 10^{-2}$$

-Milieu intestin:

$$pH= pka+\log I/NI$$

$$NI/I= 1$$

$$\text{Facteur de résorption (FR)} = \frac{\text{NI/I}}{\text{NI/I}}$$

FR au niveau de l'estomac = 10^6

FR au niveau de l'intestin = 10^2

Meilleure absorption du médicament dans l'estomac

SOLUTION EXERCICE 2:

Chez un individu normal :

-fraction libre = 5%

Chez un insuffisant rénal :

-fraction libre= 15%

Don risque de toxicité, il faut corriger la posologie chez cet insuffisant rénal, donc:

15% → 15mg

100% → X mg

X= 100mg de médicament administré

FICHE TD 2 : Pharmacocinétique :

-Rappel sur, un modèle, un compartiment, l'intérêt.

-Définition : et Calcule de différentes constantes : $t_{1/2}$, K_e , V_d , Cl

EXERCICE :

On administre chez un adulte de 70Kg une dose de 2g de la pipéracilline par voie IV :

On effectue ensuite des prélèvements sanguin à différents temps pour étudier la cinétique plasmatique de ce médicament (dosage: concentration de la pipéracilline dans le sang)

Tableau :

| | | | | | | |
|------------------------|-------|------|------|-----|-----|-----|
| t (h) | 30 mn | 1 | 2 | 4 | 5 | 6 |
| C ($\mu\text{g/ml}$) | 122.8 | 83.4 | 38.5 | 8.2 | 3.6 | 1.7 |

1-Tracez la courbe $\text{Log } C=f(t)$ sur le papier semi-Log.

2-Commentez la courbe.

3-Déterminez graphiquement $t_{1/2}$ et k_e .

4-Calculez la clairance (Cl) et le Volume de distribution (V_d), interprétez V_d .

SOLUTION :

1- **Traçage de la courbe:** (voir le graphe suivant)

2- **Commentaire:** la courbe est droite linéaire représentant le processus d'élimination donc c'est un modèle mono-compartimental de la voie I.V.

3- **Temps demi-vie d'élimination graphiquement ($t_{1/2}$ graphiquement):** voir graphe
 $t_{1/2}= 51 \text{ min}$

$$k_e = -2.303 \times \alpha \quad \text{la pente } \alpha = 0.336 \quad \text{donc } k_e = 0.77.t^{-1} \quad k_e = 0.015 \text{min}^{-1}$$

4- **Calcul de la clairance: Cl**

$$Cl = k_e \times V_d$$

$$V_d = \frac{\text{la dose injectée}}{C_0} \quad V_d = \frac{2}{180 \times 10^{-6}} = 10l \quad \mathbf{V_d = 10 \text{ litres}}$$

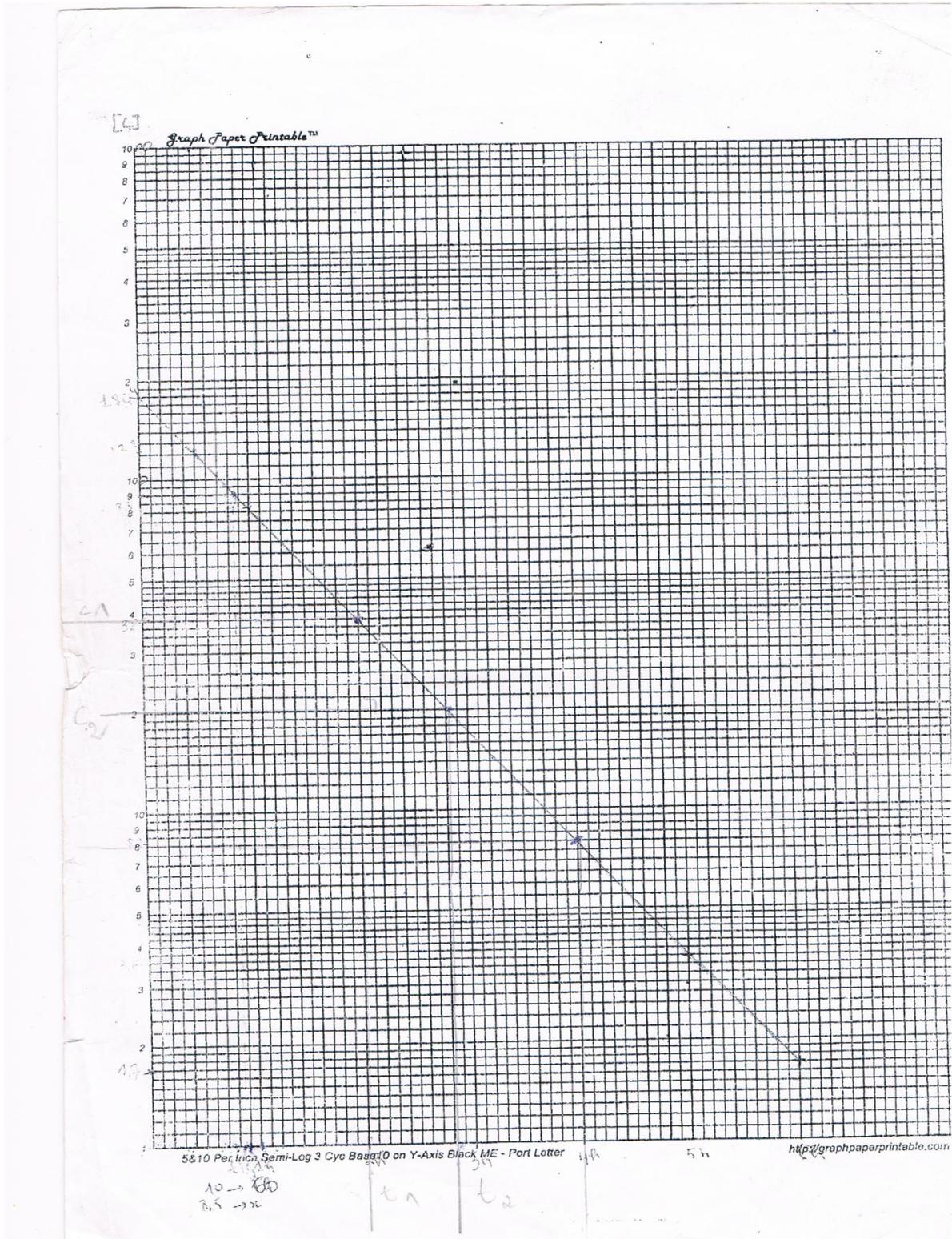
$$\text{D'où } Cl = 0.77 \times 10 = \mathbf{130 \text{ml/min}}$$

Interprétation :

Si $V_d < 0.6l/kg \rightarrow$ on parle de mauvaise distribution du médicament dans l'organisme

Si $V_d > 0.6l/kg \rightarrow$ on parle de mauvaise distribution du médicament dans l'organisme

$V_d/70=10/70= 0.14 \text{ l/kg}$ → il s'agit d'une mauvaise distribution du médicament dans l'organisme



Courbe du processus d'élimination

FICHE TD 3 : Evaluation de l'activité et de la toxicité des médicaments :

-Rappel sur l'effet thérapeutique, effet toxique et l'inefficacité d'un médicament

EXERCICE :

Des doses croissantes de solution d'halopéridol ont été administrées à des lots de souris afin de déterminer la DL₅₀ et de la DE₅₀ de ce produit.

Les résultats obtenus sont exprimés sur les tableaux suivants :

| | | | | | | |
|--------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Doses (mg /Kg) | 7.5 | 12.5 | 21 | 35 | 40 | 65 |
| Nombre d'animaux morts | 0 | 1 | 4 | 7 | 8 | 10 |
| Nombre d'animaux par lot | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| %mortalité | 5% | 10% | 40% | 70% | 80% | 95% |

| | | | | | | |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|
| Doses (mg/Kg) | 0.11 | 0.16 | 0.26 | 0.36 | 0.55 | 0.81 |
| Nombre de souris cataleptiques | 2 | 6 | 11 | 16 | 18 | 20 |
| Nombre d'animaux par lot | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| % efficacité | 10% | 30% | 55% | 80% | 90% | 97.5% |

- 1- Tracer les droites dose-mortalité et dose efficacité sur le papier log-probit ;
- 2- Calculez la DE₅₀ et la DL₅₀ ainsi que leurs intervalles de confiance par méthode graphique ;
- 3- Calculez la DL₅₀ et la DE₅₀ par méthode mathématique ;
- 4- Calculez l'index thérapeutique ;
- 5- Conclure.

SOLUTION :

- 1- **Traçage des deux droites : dose mortalité et dose efficacité:** (voir le graphe suivant)

Avant le traçage des courbes il faut chercher le pourcentage(%) de mortalité et celui de l'efficacité (**rajouter dans les tableaux en rouge**), avec correction de : Y₀ et Y₁₀₀

- a- Dose-mortalité : $Y_0 = 50/n$ $n=10$ $Y_0 = 5\%$ et $Y_{100} = 100 - Y_0$
 $Y_{100} = 95\%$
- b- Dose-efficacité : $Y_{100} = 100 - Y_0$ $Y_{100} = 97.5\%$

2- Calcule de la DE₅₀ et la DL₅₀ par méthode graphique ;

Selon les graphes :

DL50= 25 mg/kg

DE50= 0.24 mg/kg

a- Intervalle de confiance : dose –mortalité :

Ecart type $S = (DL84-DL16)/2$

Selon le graphe: DL84= 45mg/kg

DL16= 14mg/kg

Ecart type $S = 15.5 \text{ mg/kg}$

Ecart à la moyenne $\delta = 2S/\sqrt{2n'}$

n' = le nombre d'animaux dans les lots ayant donnés des % de mortalité entre 7% et 93%. $n'=40$

Ecart à la moyenne $\delta = 3.46 \text{ mg/kg}$

DL50= (25±3.46)mg/kg

b- Intervalle de confiance : dose –efficacité:

Ecart type $S = (DE84-DE16)/2$

Selon le graphe: DE84= 0.45mg/kg

DE16= 0.13mg/kg

Ecart type $S = 0.16 \text{ mg/kg}$

Ecart à la moyenne $\delta = 2S/\sqrt{2n'}$

n' = le nombre d'animaux dans les lots ayant donnés des réponses entre 7% et 93%. $n'=100$

Ecart à la moyenne $\delta = 0.022 \text{ mg/kg}$

DL50= (0.24±0.022)mg/kg

3- Calcule la DL₅₀ et la DE50 par méthode mathématique ;

a- Calcule mathématique de la DL50

DL50= DL100-($\sum a.b/n$)

DL100 : Dose Létale qui tue 100% de la population.

a : différences entre 2 doses successives.

b : moyenne de mort entre 2 doses successives.

n : nombre moyen d'animal par lot.

On remplit le tableau suivant pour facilité les calculs :

| | | | | | | |
|------|-----|-------|-----|------|-----|----|
| dose | 7.5 | 12.5 | 21 | 35 | 40 | 65 |
| a | 5 | 8.5 | 14 | 5 | 25 | / |
| b | 0.5 | 2.5 | 5.5 | 7.5 | 9 | / |
| a.b | 2.5 | 21.25 | 77 | 37.5 | 225 | / |

DL50= 65-(363.32/10)= 28.67 mg/kg

b- Calcule mathématique de la DE50

$$DE50 = DE100 - (\sum a.b/n)$$

DE100 : Dose Efficace qui tue 100% de la population.

a : différences entre 2 doses successives.

b : moyenne d'efficacité entre 2 doses successives.

n : nombre moyen d'animal par lot

On utilise les données du tableau efficacité et par la même méthode que pour DL50 on fait nos calculs

DE50 = 0.28mg/kg.

4- Calcule de l'index thérapeutique (IT) graphiquement :

$$IT = DL50/DE50 \quad IT = 104.16$$

5- Conclusion:

IT > 100 → **Index thérapeutique Large** → ce médicaments (l'halopéridol) ne nécessite pas de suivie thérapeutique (**Toxicité faible**)

TD4 : présentation des exposés sur les thématiques suivantes :

- la projection des ppt.
- la présentation du manuscrit.
- résumé sur chaque thématique.
- débats et questions

Tableau des thématiques :

| Les groupes | Thématique |
|-------------|--|
| 1 | - Stabilité des Médicaments |
| 2 | - Tolérance aux médicaments et pharmacodépendance |
| 3 | - Effets Indésirables et Effet Nocebo |
| 4 | -Quantification de l'effet des médicaments |
| 5 | -Pharmacovigilance |
| 6 | -Essais des médicaments chez l'homme (dispo) |
| 7 | -L'allergie provoquée par l'hypersensibilité aux médicaments |
| 8 | -Développement pharmaco-toxicologique des médicaments |
| 9 | -Les Concepts de danger et de risque des médicaments |
| 10 | -Biodisponibilité et Bioéquivalence des médicaments |