



Toxicologie en sciences forensiques 1/5

Concepts de toxicodynamie et toxicocinétique

**DE Criminalistique et sciences forensiques
UFR Droit et Science Politique**

25 janvier 2022

Olivier MATHIEU

MCU-PH, PharmD, PhD, expert inscrit près la CA de Montpellier

Département de pharmacologie médicale et toxicologie
Responsable du laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie
UFR Médecine – CHU de Montpellier

Domaines d'activités du laboratoire

- ✓ Suivi Thérapeutique Pharmacologique
- ✓ Toxicologie hospitalière
- ✓ Toxicologie médico-légale

Histoire et étymologie

Pharmakos (homme)

Pharmakon (substance, antidote ou poison)

→ Pharmacie, pharmacien, pharmacologie ...



Toxikon (poison de chasse, flèches)

→ Toxicologie



Philip Theophrastus Bombast von Hohenheim
dit [Paracelse \(1493-1541\)](#), Bâle

Sole dosis fecit venenum

Tout est poison, rien n'est sans poison, c'est la dose qui fait le poison

Investigation toxicologique

Prise en compte :

- ✓ Propriétés physico-chimique des toxiques (gaz/monoxyde de carbone, liquide, ...)
- ✓ Mécanisme d'action (**toxicodynamie**)
- ✓ Devenir dans l'organisme (**toxicocinétique**)
- ✓ Stabilité du composé (cyanures)
- ✓ Détection analytique
- ✓ Identification / quantification (qualitatif = dépistage / confirmation = dosage)
- ✓ Corrélation concentration / réponse (paracétamol, alcool, opiacés)
- ✓ Moyens préventifs et curatifs contre nocivité (antidote ?, épuration ?, ...)

Concepts de toxicodynamie et toxicocinétique

Objectifs pédagogiques (*être capable de*) :

- Définir le domaine de la pharmacodynamie / toxicodynamie
- Définir le domaine de la pharmacocinétique / toxicocinétique
- Définir les paramètres PK/PD et TK/TD clés
- Appliquer les concepts à des situations forensiques simples

Mise en situation pédagogique

Deux individus se partagent une même quantité d'héroïne (2 gélules).

Le premier, nerveux, habitué, se l'injecte, il se détend instantanément et ressent une sensation de bien être intense.

Le second, débutant, hésitant devant la seringue, préfère avaler l'héroïne. Rien ne se passe, puis il ressent des nausées, des vertiges, il se sent mal, perd connaissance.

Le premier veut lui venir en aide et lui injecte son traitement de substitution aux opiacés, de la buprénorphine, ce qui provoque le réveil du second.

L'analyse toxicologique réalisée dans le sang des deux individus ne retrouve pas d'héroïne mais de la morphine.

- ✓ Quel était le produit consommé ?
- ✓ Pourquoi une telle différence d'effet avec le même produit ?
- ✓ Pourquoi le traitement de substitution réveille le second ?

Opiacés et opioïdes

Opiacés : composés apparentés chimiquement à la morphine

Opioïdes : ligands des récepteurs aux opioïdes, dont μ

Opiacés

Pavot=*Papaver somniferum*

Morphine ([Sertürner](#), 1806)

Latex \rightarrow Opium

Composés naturels :

- **Morphine**
- **Codéine**
- Papavérine

Hémisynthèse :

- Héroïne = diacétylmorphine



Opiacés, buprénorphine, méthadone, tramadol sont des **opioïdes**

Morphinomimétique, morphinique = principe actif agoniste des R. opioïdes

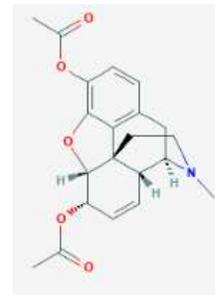
Aspects pharmacocinétiques

Cascade métabolique simplifiée de l'héroïne / codéine

Réactions enzymatiques

Phase I

Héroïne



Plasma
qq min

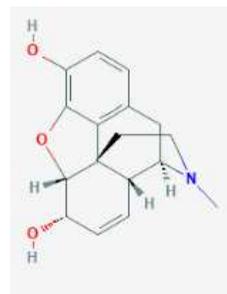
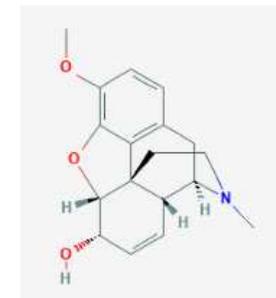
6MAM (6-mono-acétyl-morphine)

Foie
qq min

CYP450 2D6

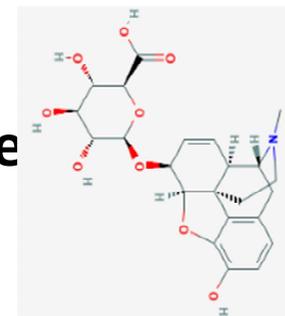
Morphine

Codéine

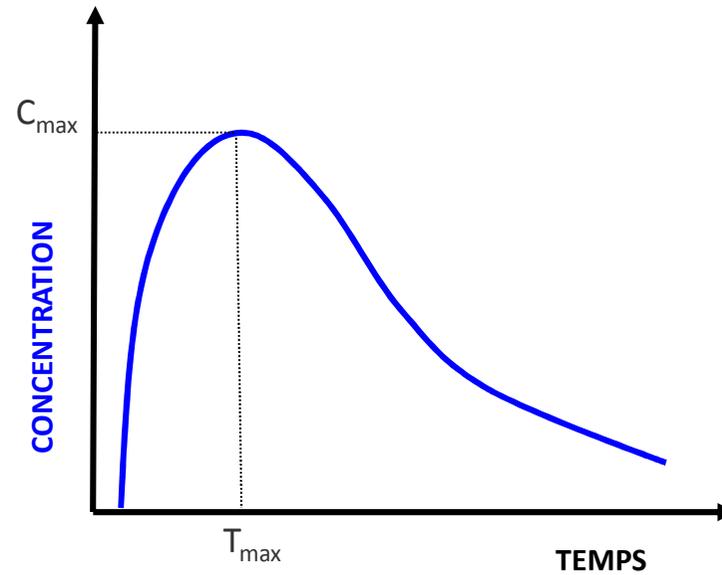


Foie, qq h

Morphine-glucuroconjuguée



Phase II



Notions de Pharmacocinétique*

*Etude du devenir des médicaments
dans l'organisme

A D M E

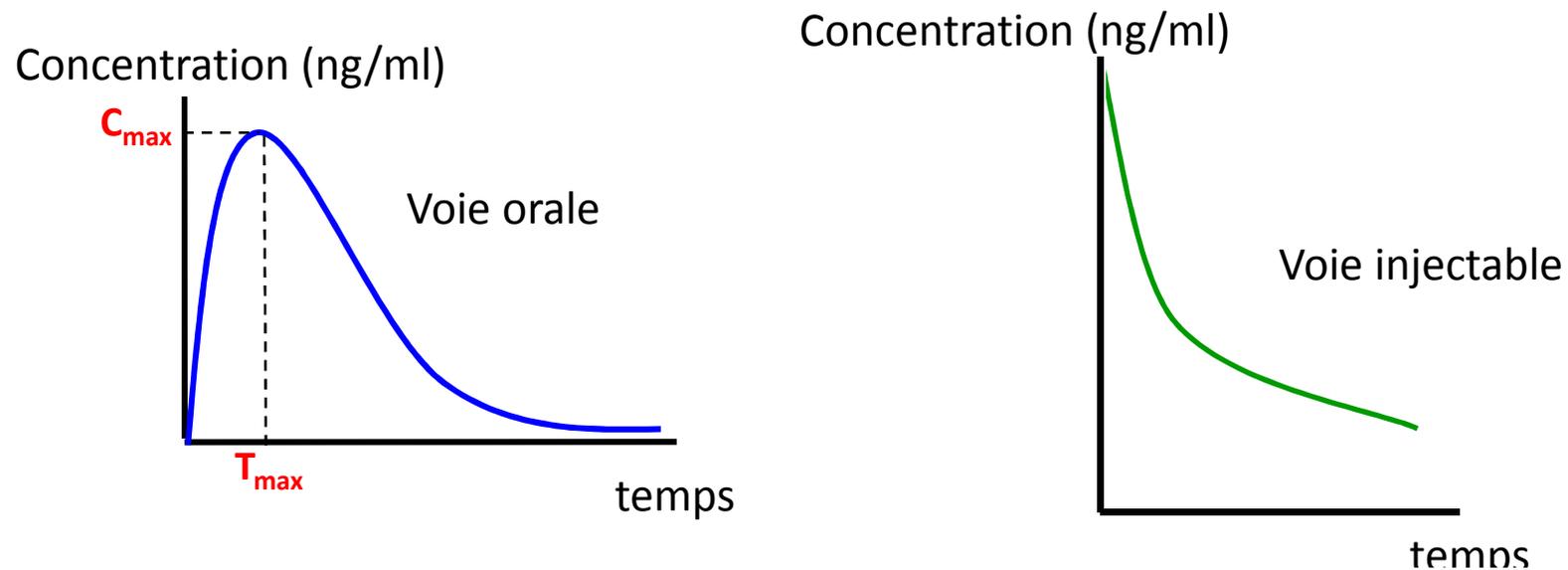
- Absorption

Passage (résorption) du principe actif de son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine.

La *biodisponibilité* est la fraction (F) de la dose administrée qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique.

Par exemple $F=50%$: la moitié de la dose ne parvient pas dans le sang.

On lui adjoint la notion de vitesse de résorption.

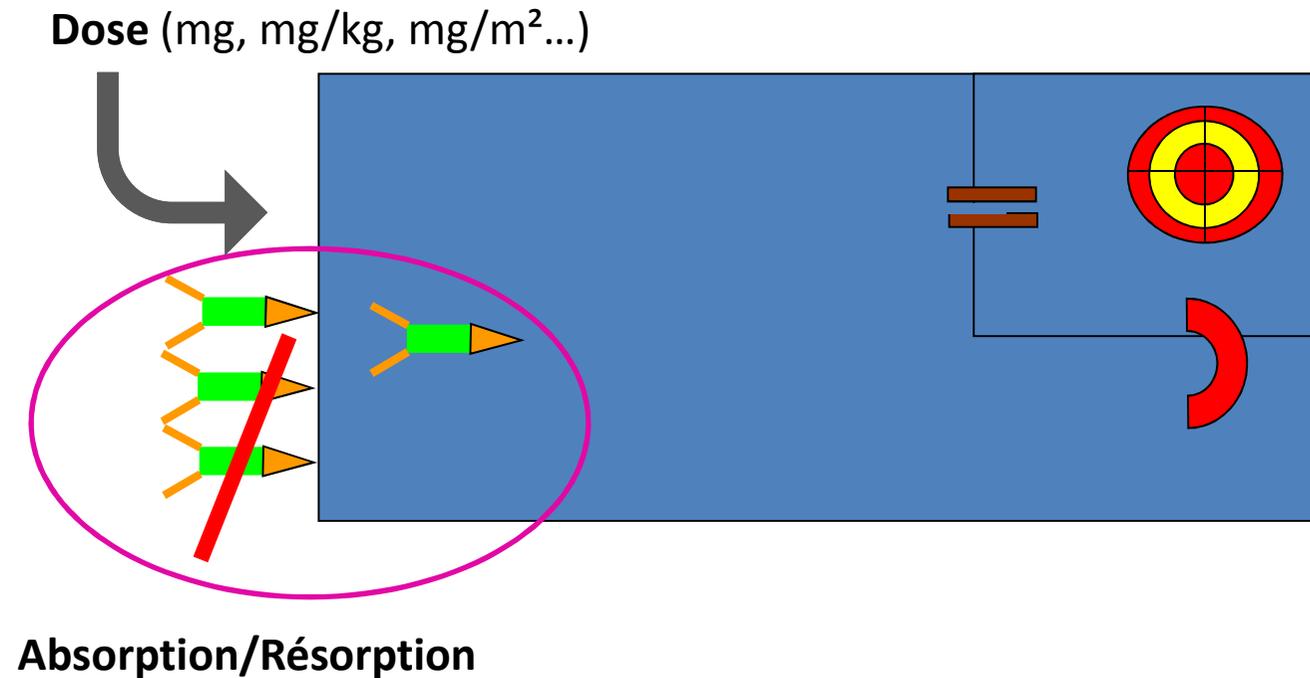


A D M E

- Distribution

Répartition du principe actif dans l'ensemble des compartiments de l'organisme (phase plasmatique, *fraction libre* et phase tissulaire)

Le *volume de distribution* (V_d) est le volume fictif dans lequel se serait distribué le principe actif en supposant que sa concentration soit homogène dans tout l'organisme et identique à celle du plasma.

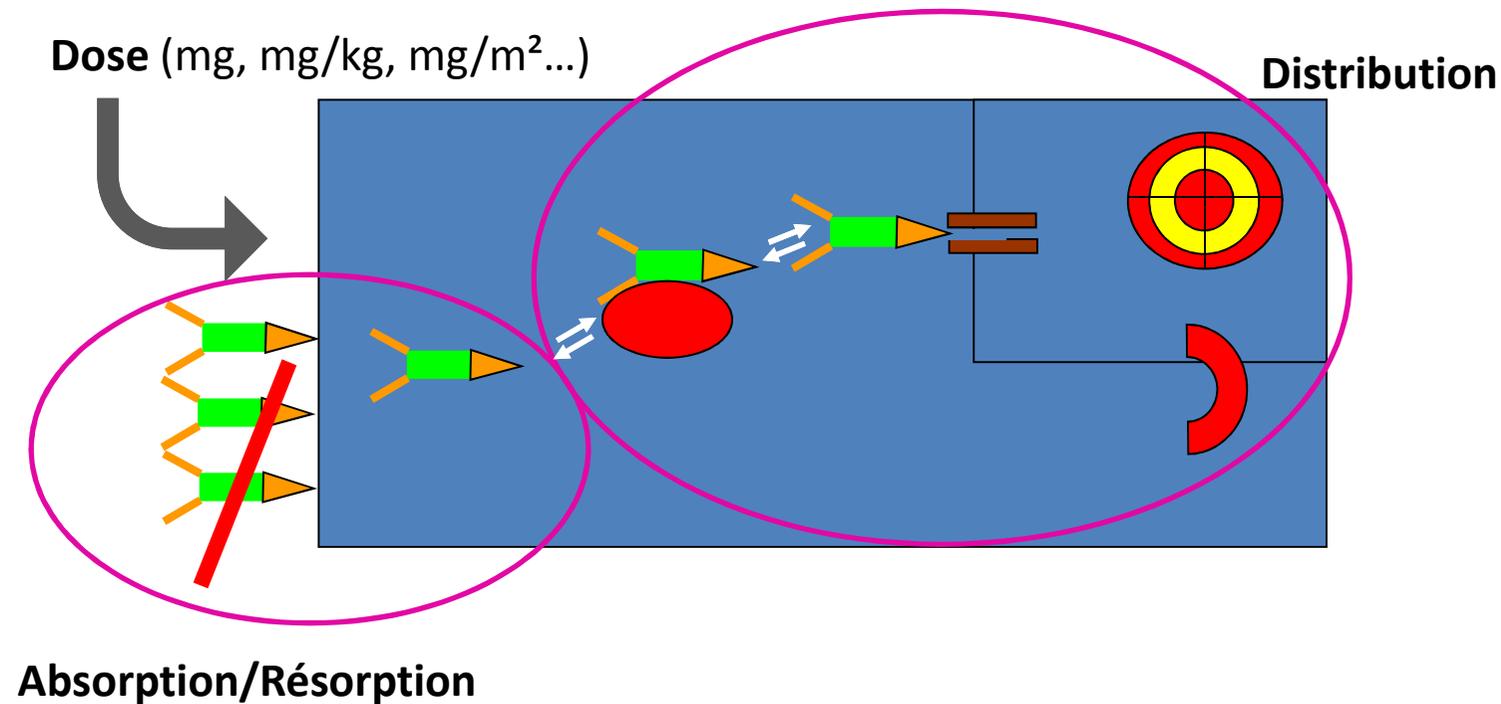


A D M E

- Distribution

Répartition du principe actif dans l'ensemble des compartiments de l'organisme (phase plasmatique, *fraction libre* et phase tissulaire)

Le *volume de distribution* (V_d) est le volume fictif dans lequel se serait distribué le principe actif en supposant que sa concentration soit homogène dans tout l'organisme et identique à celle du plasma.

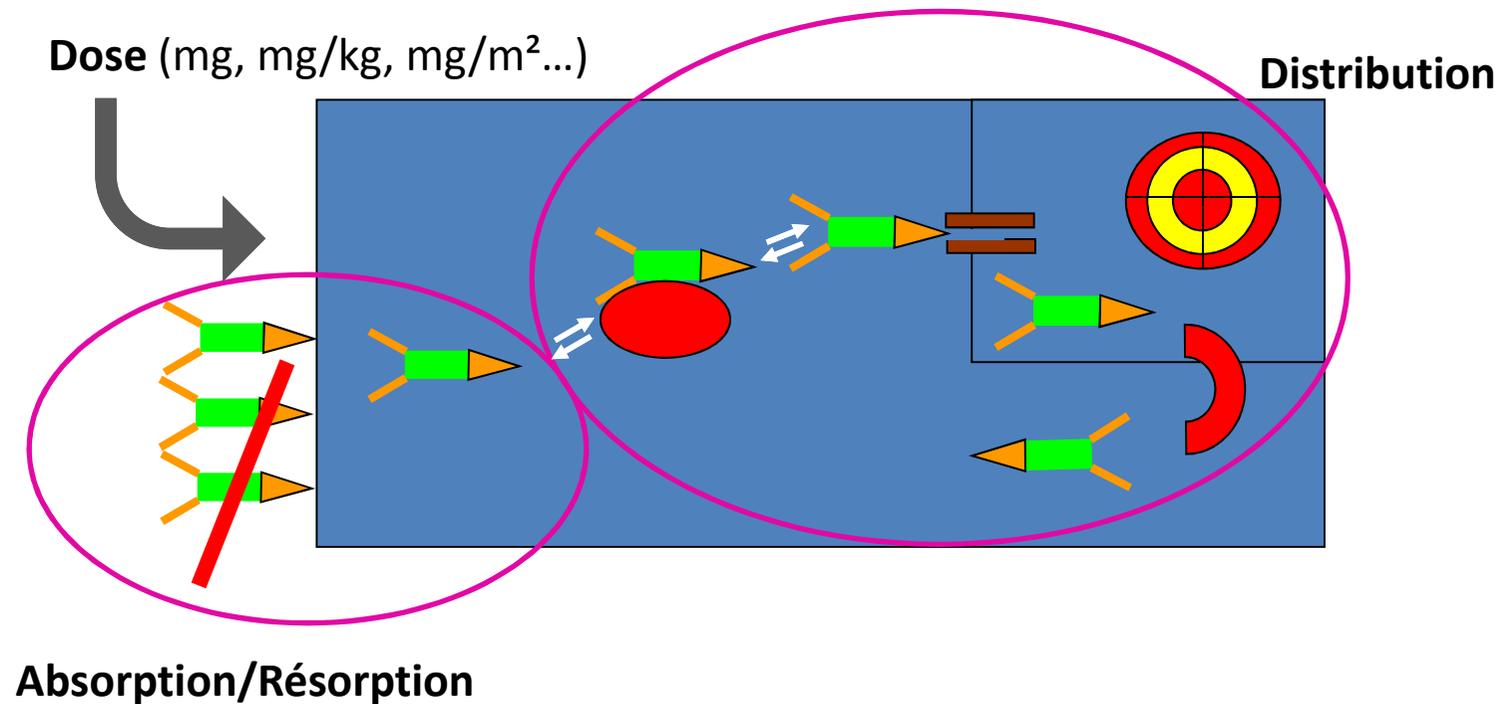


A D M E

- Distribution

Répartition du principe actif dans l'ensemble des compartiments de l'organisme (phase plasmatique, *fraction libre* et phase tissulaire)

Le *volume de distribution* (V_d) est le volume fictif dans lequel se serait distribué le principe actif en supposant que sa concentration soit homogène dans tout l'organisme et identique à celle du plasma.

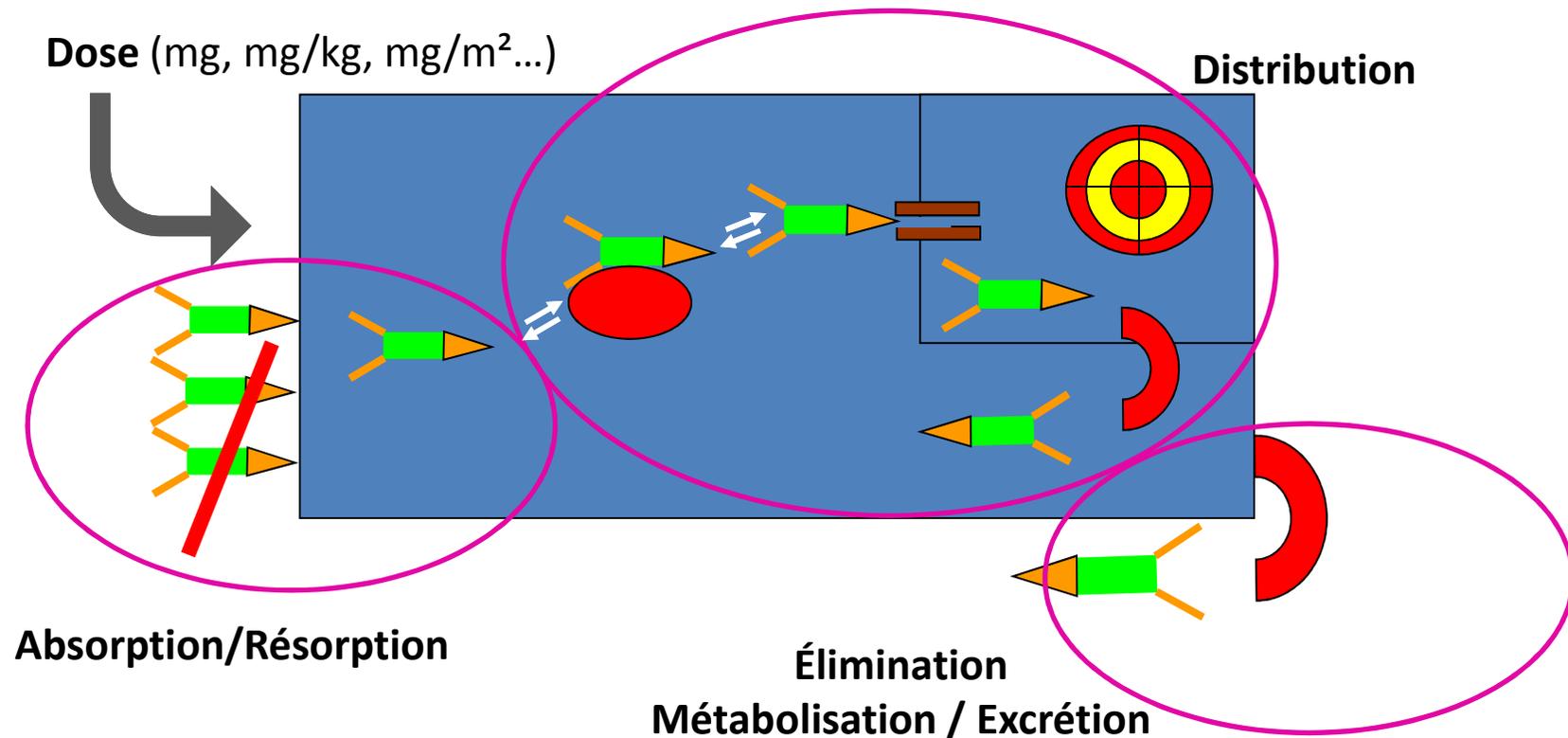


A D M E

- Distribution

Répartition du principe actif dans l'ensemble des compartiments de l'organisme (phase plasmatique, *fraction libre* et phase tissulaire)

Le *volume de distribution* (V_d) est le volume fictif dans lequel se serait distribué le principe actif en supposant que sa concentration soit homogène dans tout l'organisme et identique à celle du plasma.



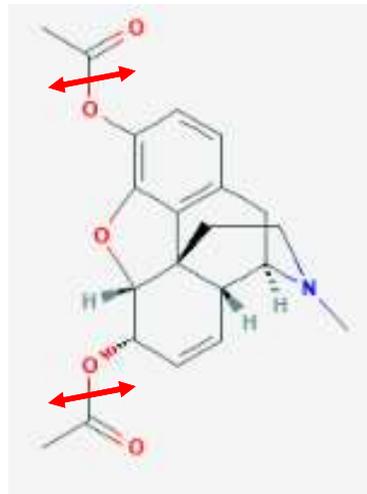
A D M E

- Métabolisme

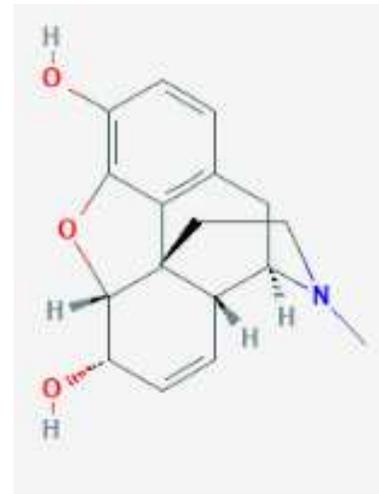
Modification de la structure chimique d'un principe actif par un système enzymatique, participant à sa disparition de l'organisme (élimination métabolique)

Réactions de phase I (oxydations et cytochrome P450) et de phase II (conjugaisons) ; biotransformations majoritairement hépatiques (effet de premier passage)

Héroïne



phase I



Morphine

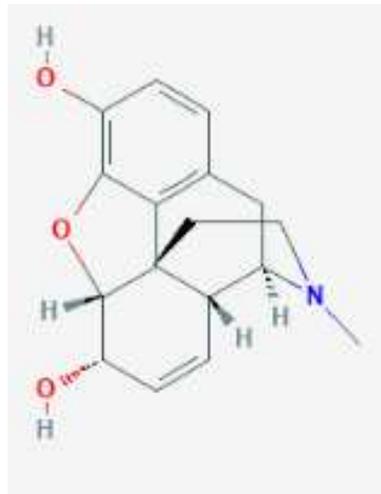
A D M E

- Métabolisme

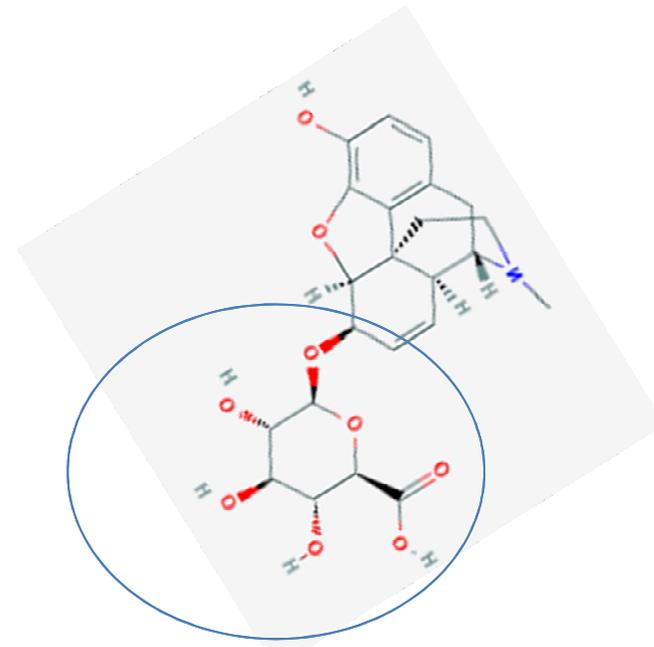
Modification de la structure chimique d'un principe actif par un système enzymatique, participant à sa disparition de l'organisme (élimination métabolique)

Réactions de phase I (oxydations et cytochrome P450) et de phase II (conjugaisons) ; biotransformations majoritairement hépatiques (effet de premier passage)

Morphine



phase II



Morphine-glucuroconjuguée

A D M E

- Excrétion

Processus d'élimination du principe actif par sortie hors de l'organisme, essentiellement rénal

- Paramètres d'élimination

Clairance : volume de plasma totalement épuré du principe actif par unité de temps

Temps de *demi-vie* : intervalle de temps correspondant à la diminution de moitié de la concentration plasmatique du principe actif

Cinétique d'ordre 0 et d'ordre 1

Ordre 1 : demi-vie d'élimination en unité de temps

Exemple : paracétamol thérapeutique # 3h

99% de la dose éliminée en 7 demi-vie

Quelle que soit la concentration (non toxique)

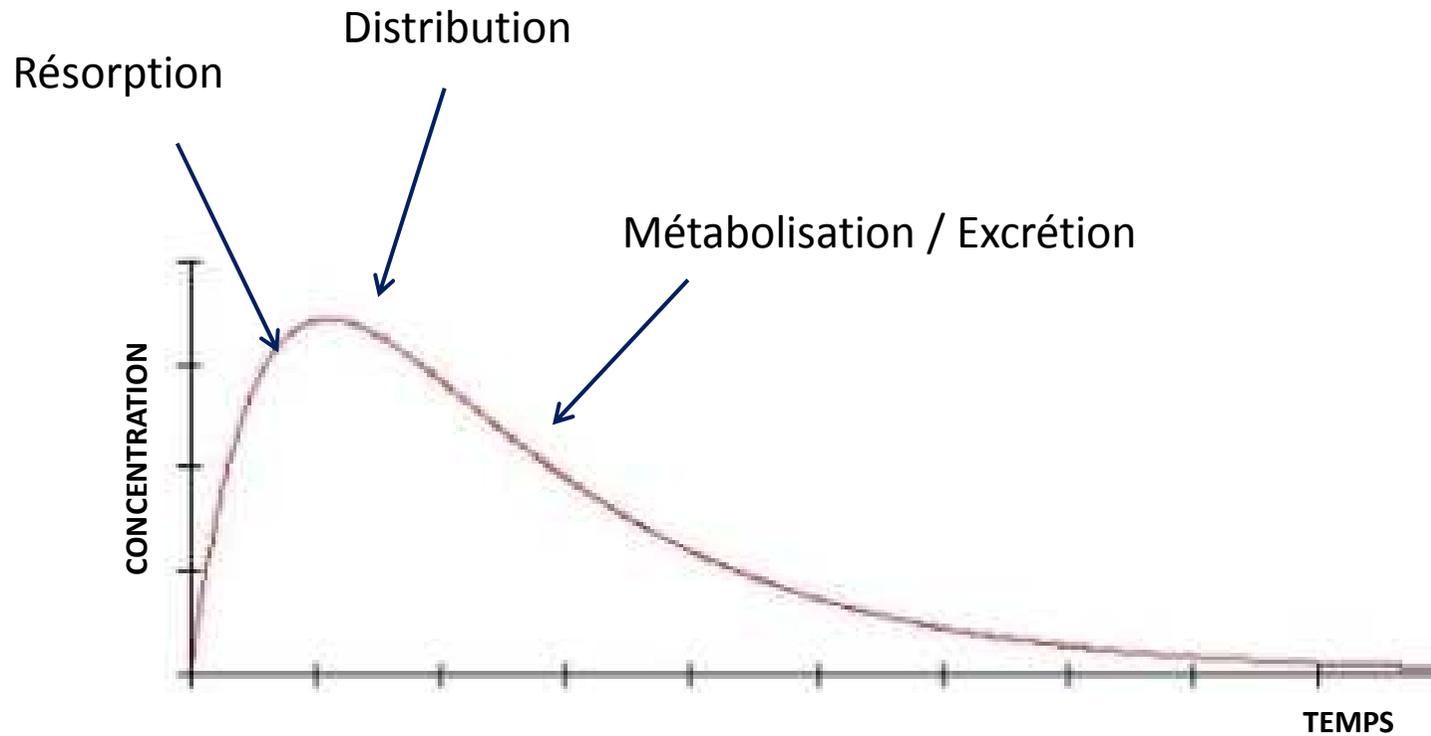
Ordre 0 : vitesse d'élimination en unité de concentration/volume

Exemple : éthanol 0,15 g/L.h

Durée d'élimination dépend de la concentration

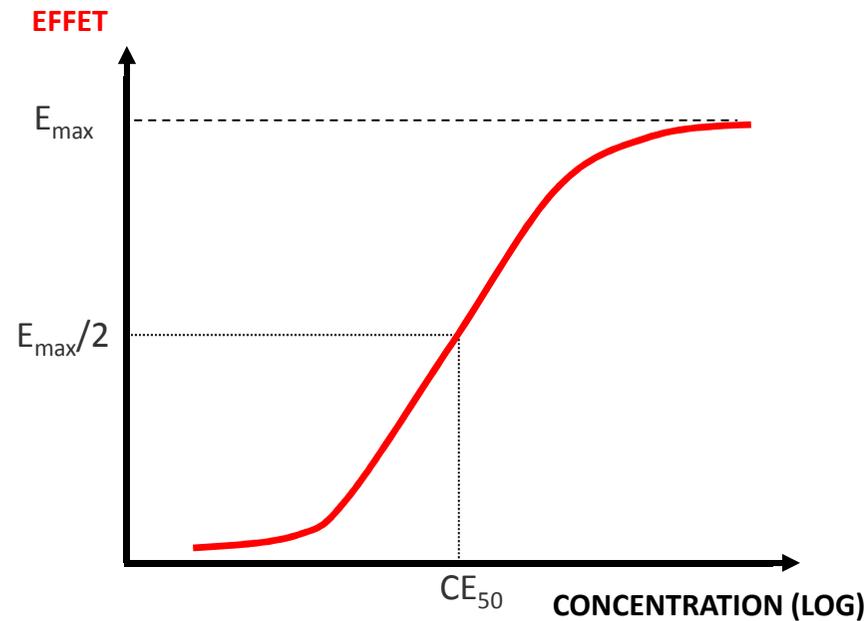
Saturation : passage de la pharmacologie à la toxicologie

Lien entre ADME et cinétique (simplification)



Variabilité pharmacocinétique

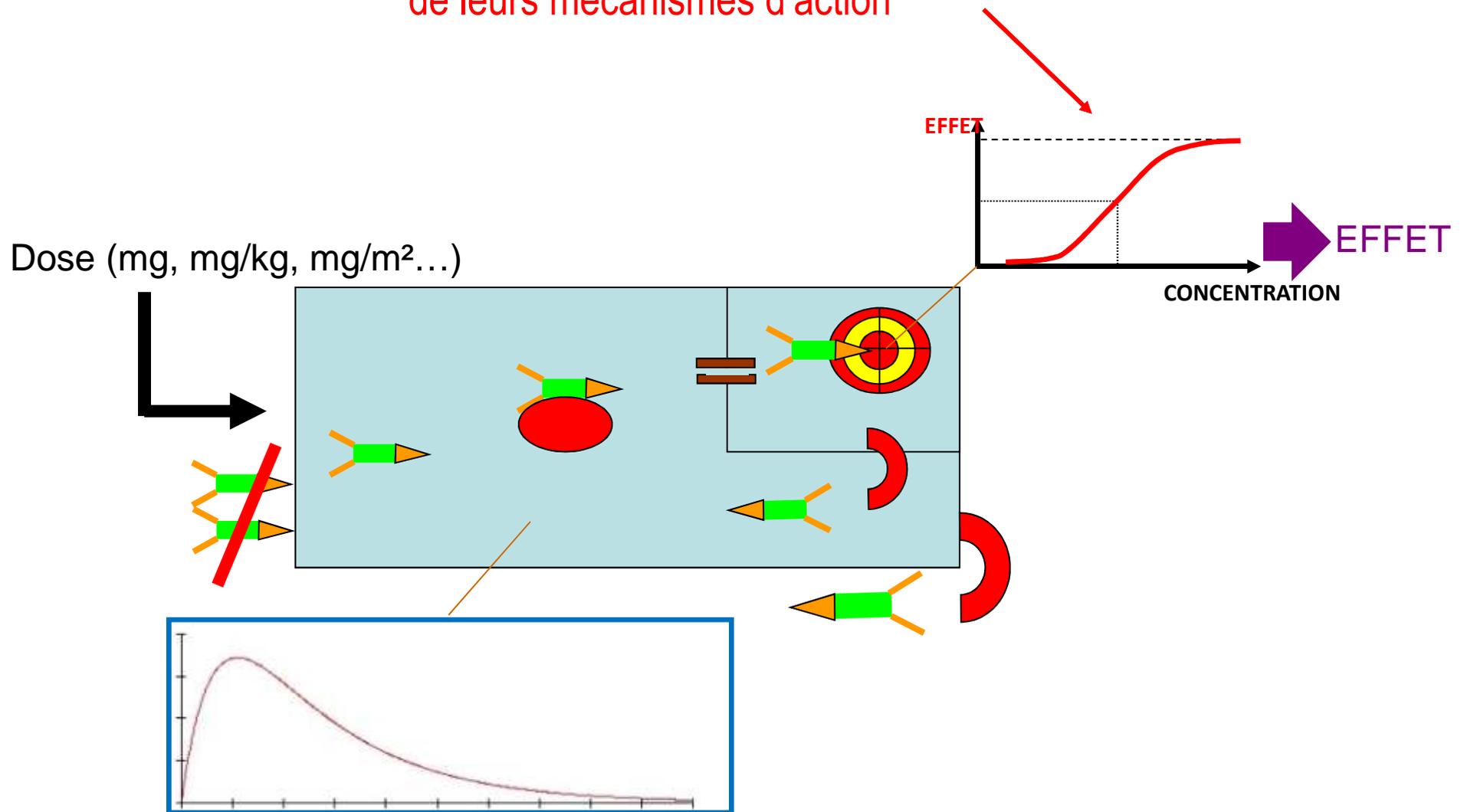
- A** **Capacités de résorption** (à jeun, pansements digestifs, pathologie digestive) → biodisponibilité
- D** **Poids, taille, sexe** → volume de distribution (éthanol)
- M** **Capacités métaboliques** (équipement génétique, maladies, traitements associés) → demi-vie, clairance
- E** **Capacités excrétoires** (insuffisance rénale) → demi-vie, clairance



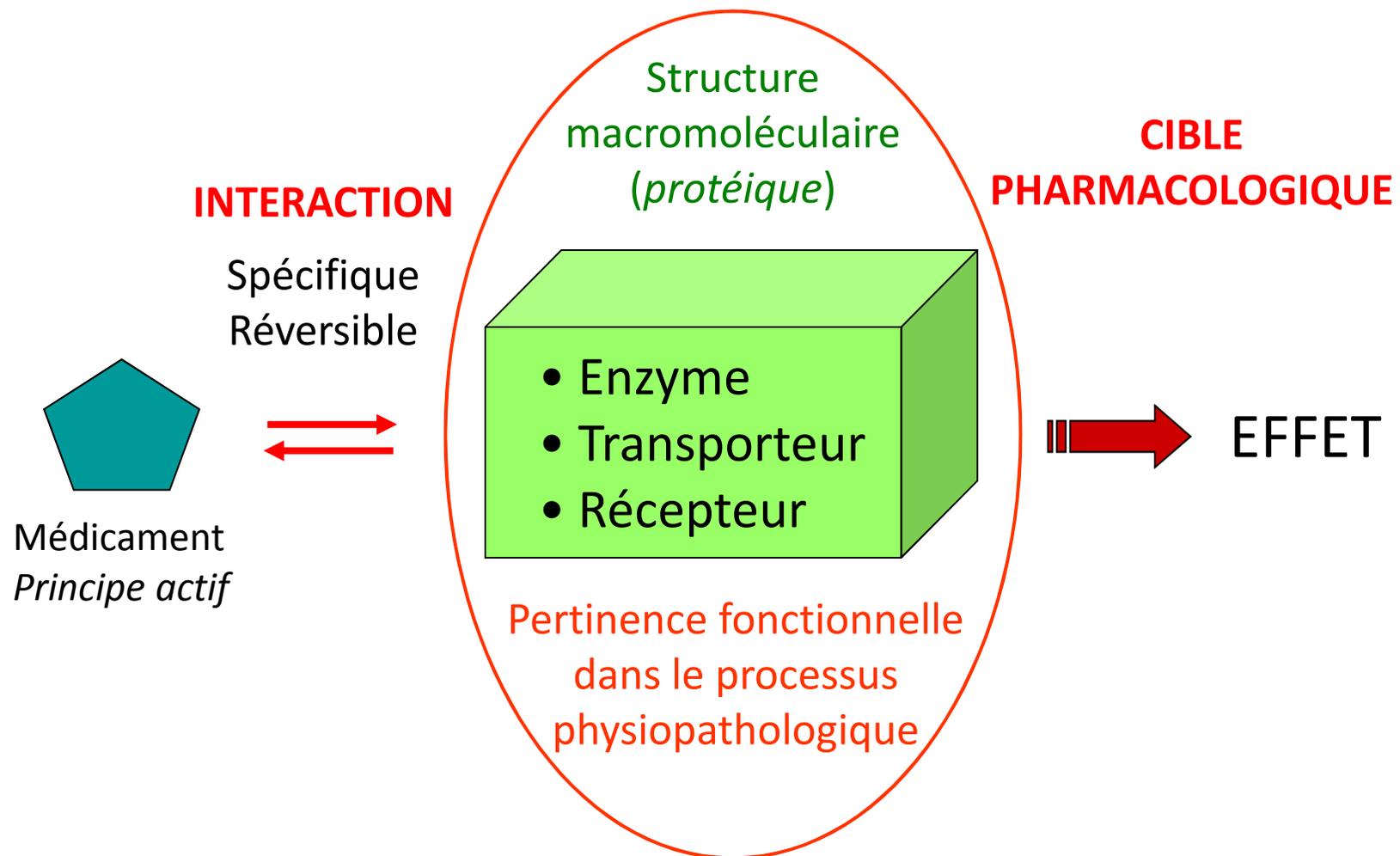
Notions de Pharmacodynamie* utiles à la prescription

*Etude des effets et des mécanismes d'action des médicaments sur l'organisme

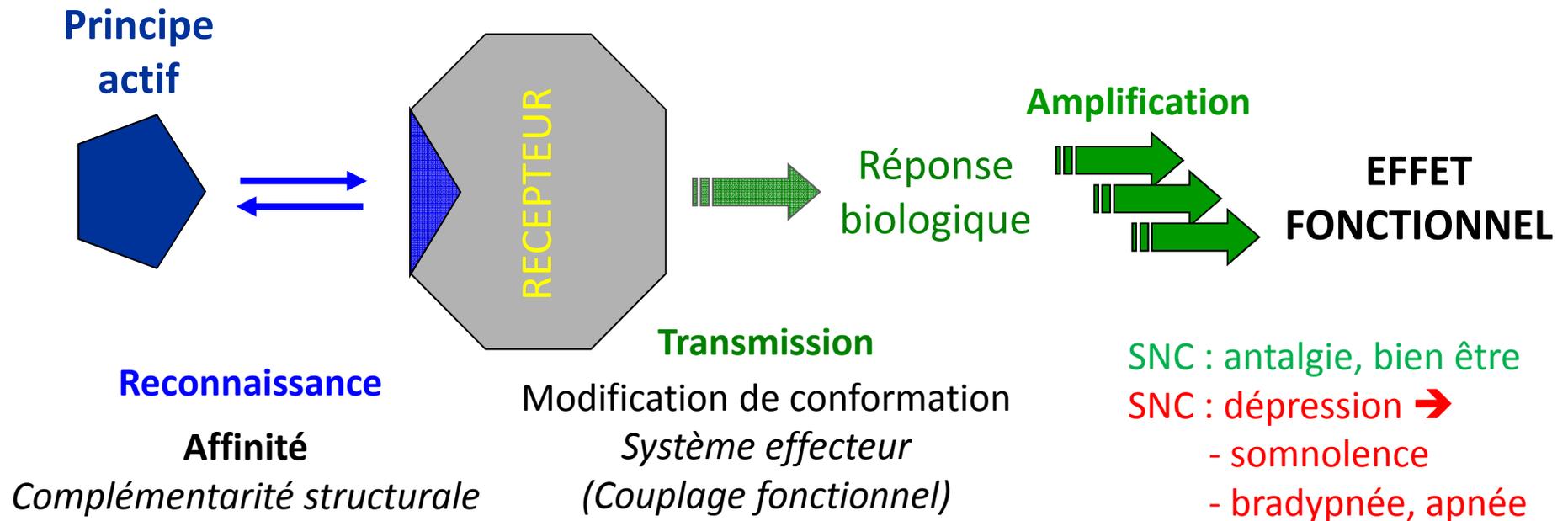
Au sein de la pharmacologie, la **PHARMACODYNAMIE** est l'étude des effets des principes actifs médicamenteux sur l'organisme et de leurs mécanismes d'action



Mode d'action d'un principe actif



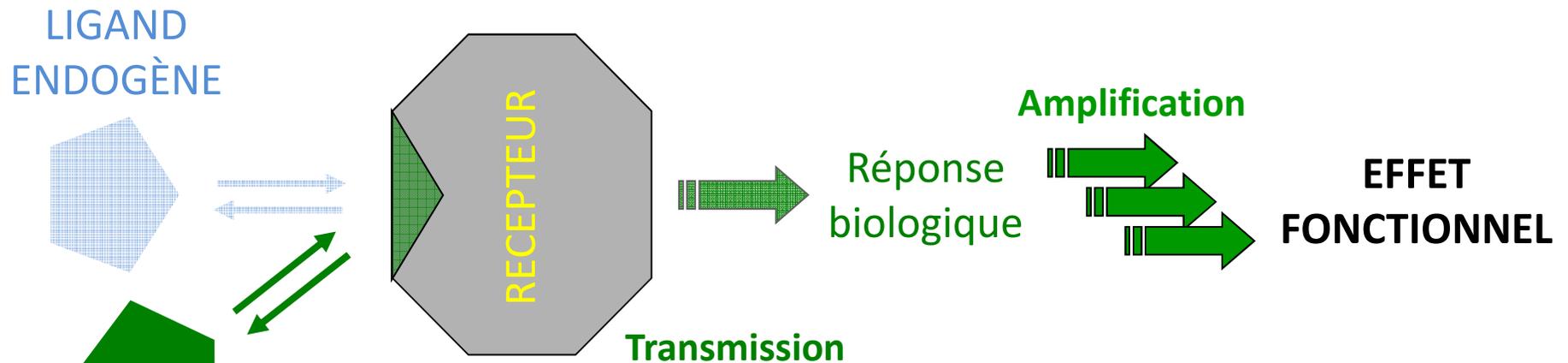
Définition d'un récepteur



Site macromoléculaire **d'interaction spécifique** et **saturable** pour une substance se liant avec **forte affinité** et de façon **réversible** par des liaisons de faible énergie.

L'interaction déclenchant une réponse biologique **spécifique**.

Interaction médicament récepteur



MÉDICAMENT AGONISTE

Reconnaissance

Affinité

Complémentarité structurale

Affinité et activité intrinsèque d'une molécule sont déterminées par sa structure chimique

Agoniste

L'interaction avec le récepteur déclenche une action biologique

Activité intrinsèque

La réponse est active
(*excitatrice ou inhibitrice*).

Relations concentration/effet

- Caractéristiques de la sigmoïde

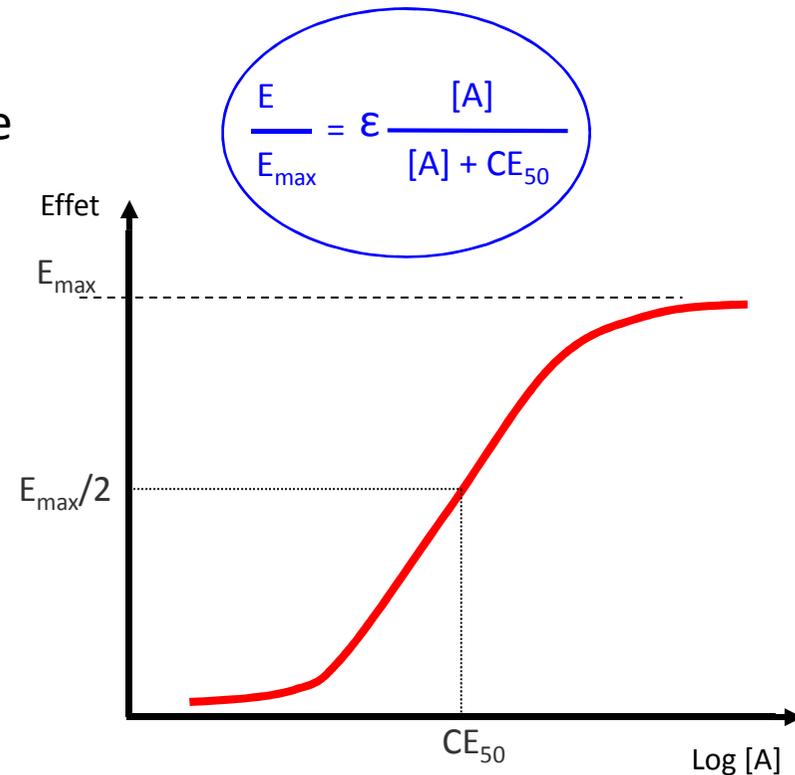
E_{\max} = effet maximum (*efficacité*) de l'agoniste

ϵ = activité intrinsèque

CE_{50} = concentration de l'agoniste qui produit 50 % de l'effet maximal

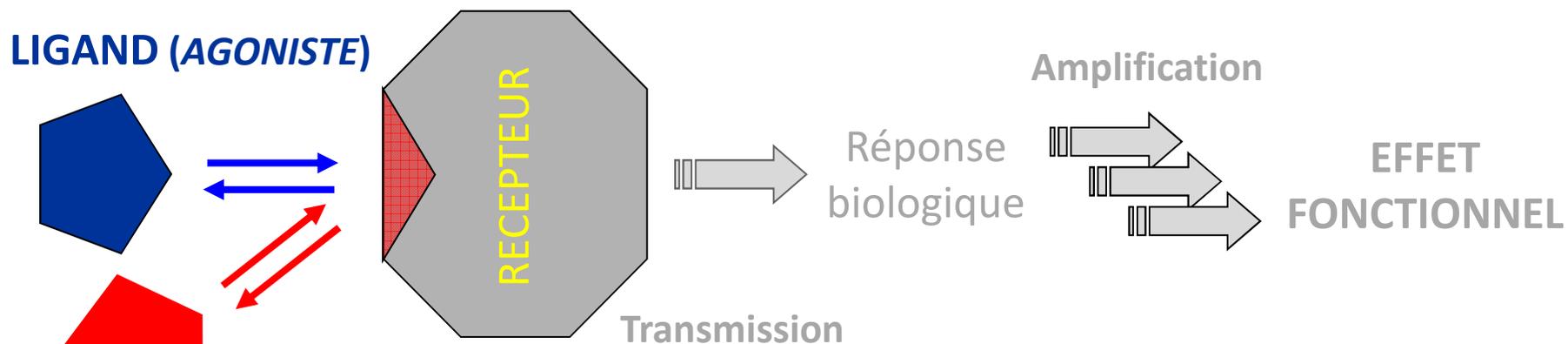
$1 / CE_{50}$ = puissance de l'agoniste

Pente : fonction du récepteur et de l'activité de l'agoniste



Partie linéaire entre 20 et 80 %

Antagonisme ... vers l'antidote



MÉDICAMENT ANTAGONISTE

Reconnaissance

Affinité

Complémentarité structurale

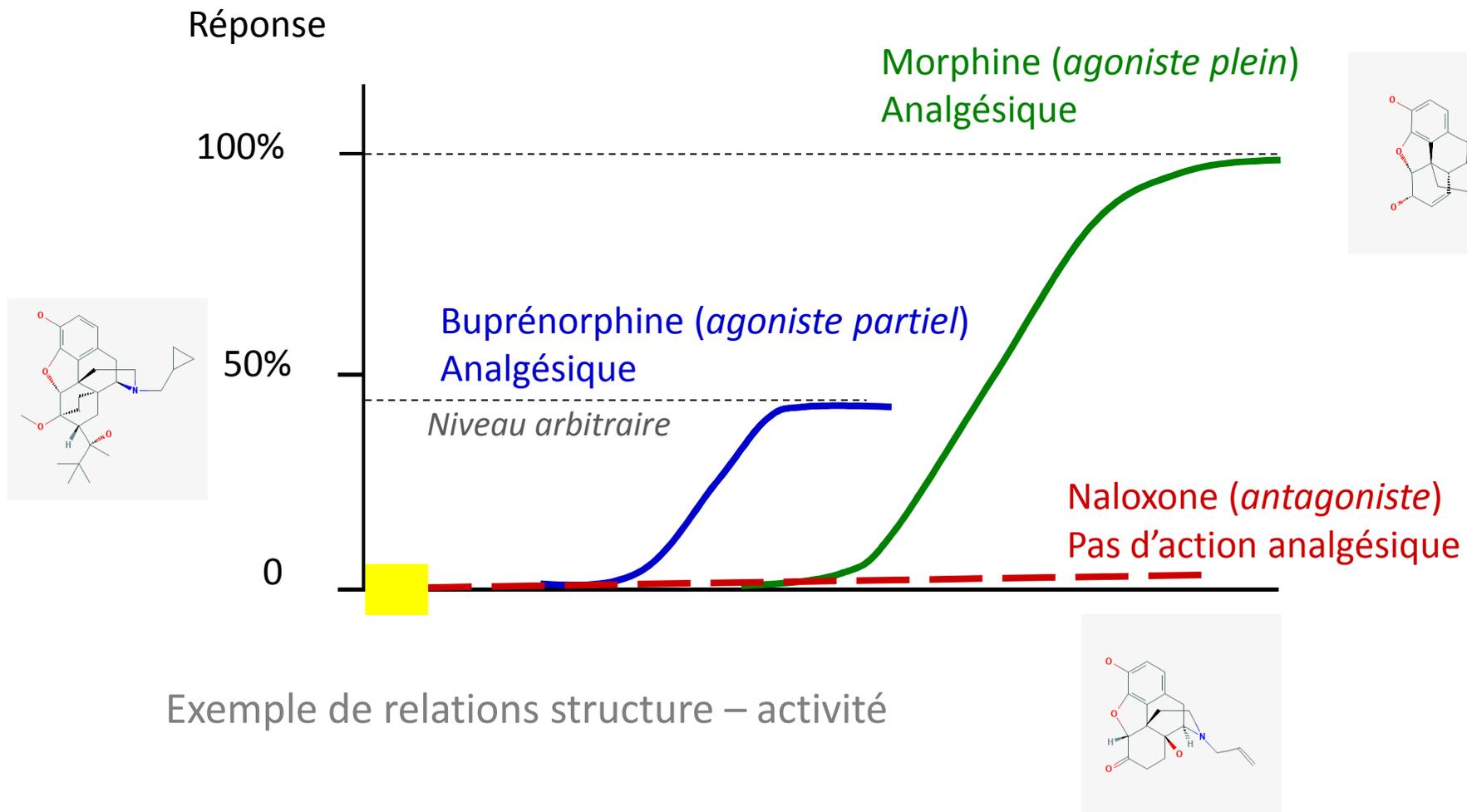
Antagoniste

L'interaction avec le récepteur n'entraîne aucune action biologique.

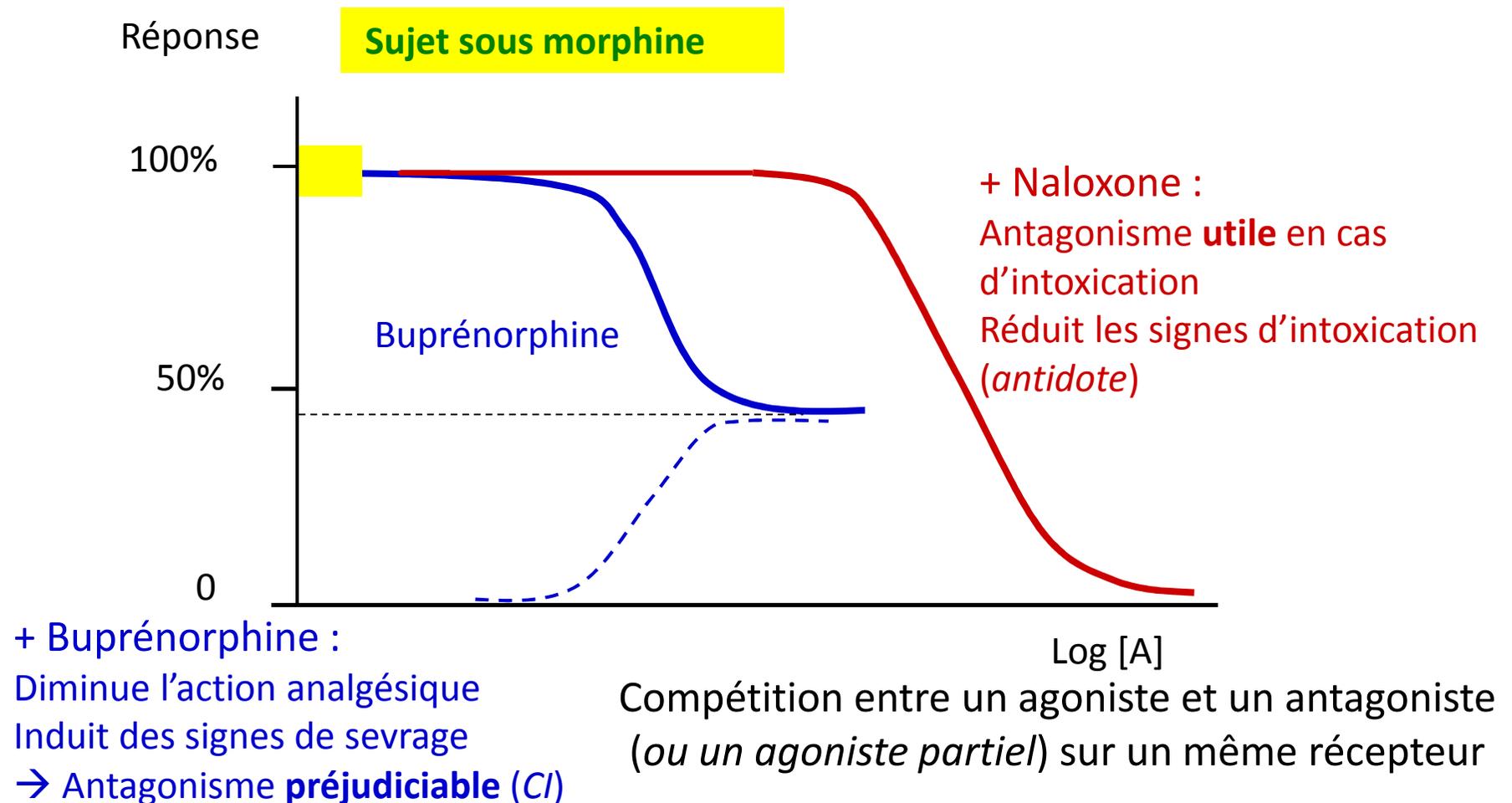
Activité intrinsèque nulle

La réponse est passive : elle résulte de l'absence de liaison et donc d'effet de l'agoniste.

Analgésiques morphiniques et récepteurs opioïdes μ

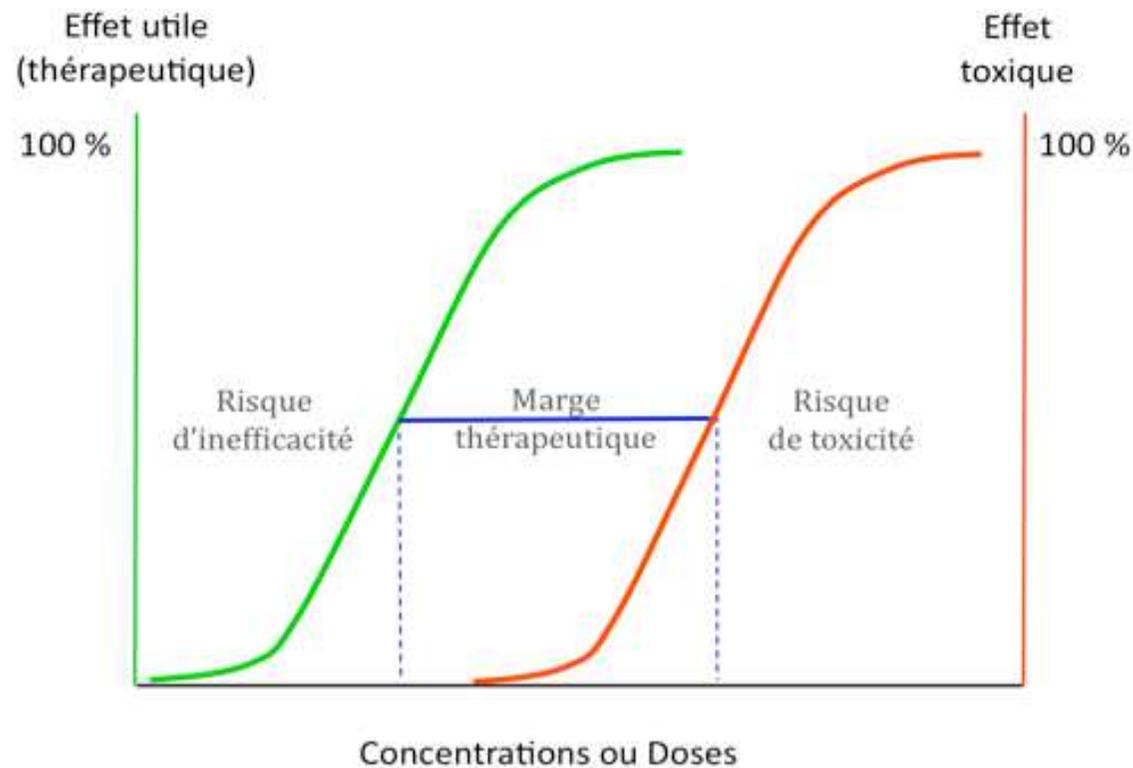


Analgésiques morphiniques et récepteurs opioïdes μ



Marge thérapeutique

- La **marge thérapeutique** d'un principe actif est définie par le rapport de ses concentrations (ou doses) toxiques sur ses concentrations (ou doses) efficaces.



La **marge thérapeutique est dite étroite** si les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques = **risque de toxicité**

Variabilité pharmacodynamique

- Selon les caractéristiques individuelles

Age :

- Enfant (*immaturité d'organes, croissance*) :

Sensibilité accrue aux effets sédatifs des opiacés (risque d'apnée)

Effets paradoxaux (désinhibition agitation) des benzodiazépines

- Sujet âgé (*altérations fonctionnelles et homéostasiques*) :

Sensibilité accrue aux effets neuropsychotropes (effets sédatifs, anticholinergiques centraux)

Sensibilité à l'hypotension orthostatique (diminution du baroréflexe), à l'hypoglycémie (perturbation de la glycorégulation)

Variabilité pharmacodynamique

- Selon les caractéristiques individuelles

Sexe :

Sensibilité accrue aux effets de prolongement de QT chez la femme

Pathologies associées :

Notamment les insuffisances fonctionnelles (hépatiques, rénales, cardiaques, respiratoires)

Variabilité pharmacodynamique

- Par modulation de la cible et de la physiologie basale

Atténuation progressive de la réponse pharmacologique lors de l'administration répétée d'un médicament, à dose constante → **tolérance**

Exemple :

Diminution des effets des opiacés pour une dose constante dans le temps en utilisation chronique

→ **Augmentation des doses nécessaires pour conserver l'effet**

Besoin impérieux de prise de la substance →

Dépendance physique et/ou psychique

Exemple :

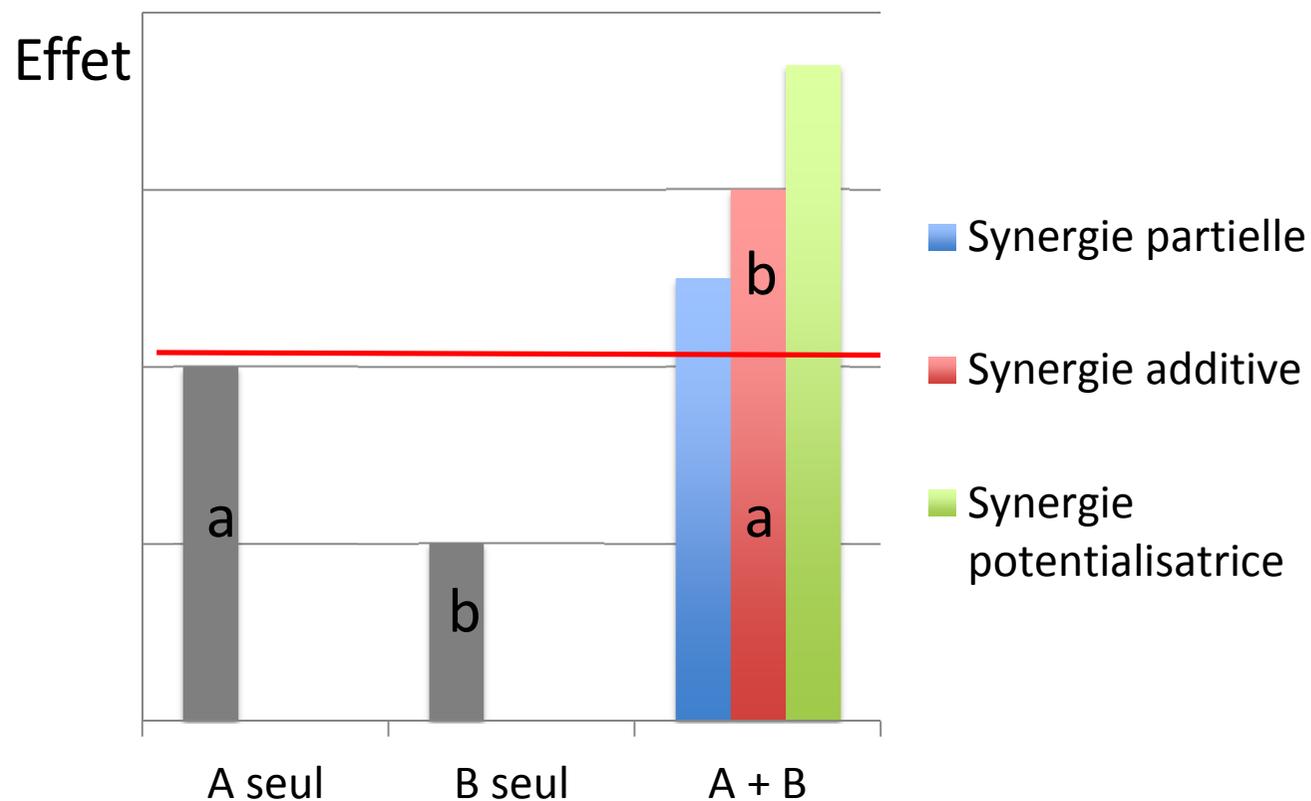
Intense malaise physique et/ou psychique = **syndrome de sevrage**

→ Prise de succédanés toxiques (alcool)

→ Compromission : passages à l'acte, prostitution (héroïne)

Variabilité pharmacodynamique

- Par interactions médicamenteuses : Synergie



Mise en situation pédagogique

Deux individus se partagent une même quantité d'héroïne (2 gélules).

Le premier, nerveux, habitué, se l'injecte, il se détend instantanément et ressent une sensation de bien être intense.

Le second, débutant, hésitant devant la seringue, préfère avaler l'héroïne. Rien ne se passe, puis il ressent des nausées, des vertiges, il se sent mal, perd connaissance.

Le premier veut lui venir en aide et lui injecte son traitement de substitution aux opiacés, de la buprénorphine, ce qui provoque le réveil du second.

L'analyse toxicologique réalisée dans le sang des deux individus ne retrouve pas d'héroïne mais de la morphine.

- ✓ Quel était le produit consommé ?
- ✓ Pourquoi une telle différence d'effet avec le même produit ?
- ✓ Pourquoi le traitement de substitution réveille le second ?

Mise en situation pédagogique

Deux individus se partagent une même quantité **d'héroïne** (2 gélules).

Le premier, nerveux, habitué, se l'injecte, il se détend instantanément et ressent une sensation de bien être intense.

Le second, débutant, hésitant devant la seringue, préfère avaler l'héroïne. Rien ne se passe, puis il ressent des nausées, des vertiges, il se sent mal, perd connaissance.

Le premier veut lui venir en aide et lui injecte son traitement de substitution aux opiacés, de la buprénorphine, ce qui provoque le réveil du second.

L'analyse toxicologique réalisée dans le sang des deux individus ne retrouve **pas d'héroïne mais de la morphine**.

✓ **Quel était le produit consommé ?**

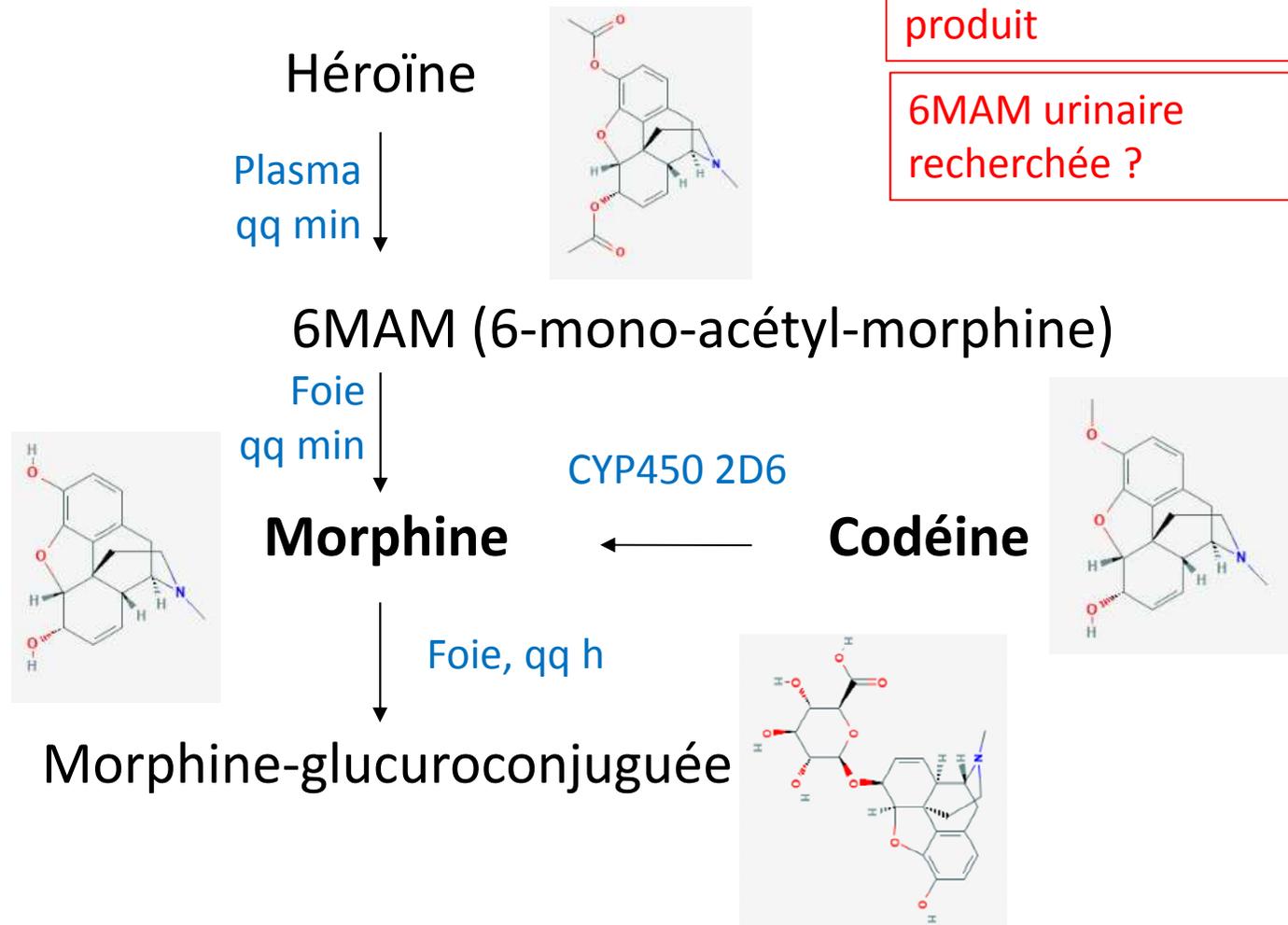
Aspects pharmacocinétiques

Cascade métabolique simplifiée de l'héroïne / codéine

Réactions enzymatiques

Phase I

Phase II



Quand a été fait le prélèvement ?

5-7 ½vies =
disparition du produit

6MAM urinaire
recherchée ?

Mise en situation pédagogique

Deux individus se partagent une même quantité d'héroïne (2 gélules).

Le premier, nerveux, habitué, se l'injecte, il se détend instantanément et ressent une sensation de bien être intense.

Le second, débutant, hésitant devant la seringue, préfère avaler l'héroïne. Rien ne se passe, puis il ressent des nausées, des vertiges, il se sent mal, perd connaissance.

Le premier veut lui venir en aide et lui injecte son traitement de substitution aux opiacés, de la buprénorphine, ce qui provoque le réveil du second.

L'analyse toxicologique réalisée dans le sang des deux individus ne retrouve pas d'héroïne mais de la morphine.

✓ Quel était le produit consommé ? *Possiblement de l'héroïne, en tout cas un opiacé*

Mise en situation pédagogique

Deux individus se partagent une même quantité d'héroïne (2 gélules).

Le premier, nerveux, habitué, se **l'injecte**, il se détend **instantanément** et ressent une sensation de bien être intense.

Le second, débutant, hésitant devant la seringue, préfère **avaler** l'héroïne. **Rien ne se passe**, puis il ressent des nausées, des vertiges, il se sent mal, perd connaissance.

Le premier veut lui venir en aide et lui injecte son traitement de substitution aux opiacés, de la buprénorphine, ce qui provoque le réveil du second.

L'analyse toxicologique réalisée dans le sang des deux individus ne retrouve pas d'héroïne mais de la morphine.

✓ Pourquoi une telle différence d'effet avec le même produit ?

Aspects toxicocinétiques

A D M E

- Absorption

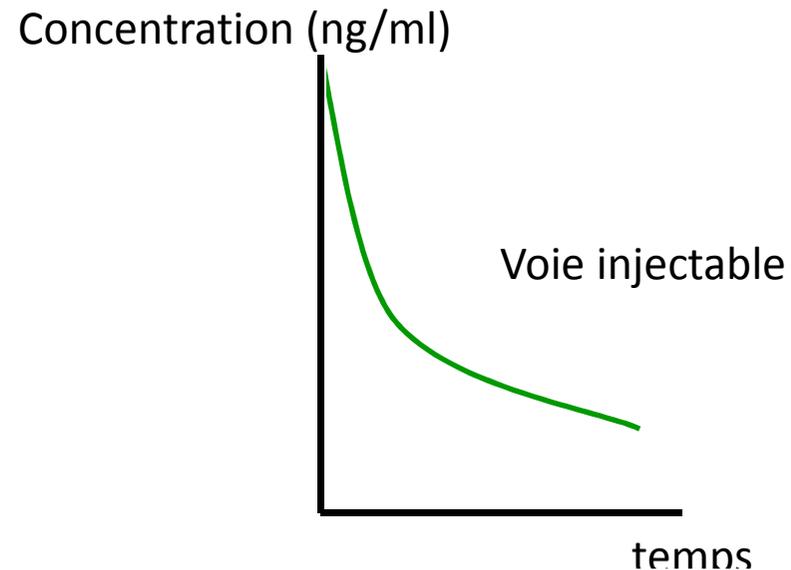
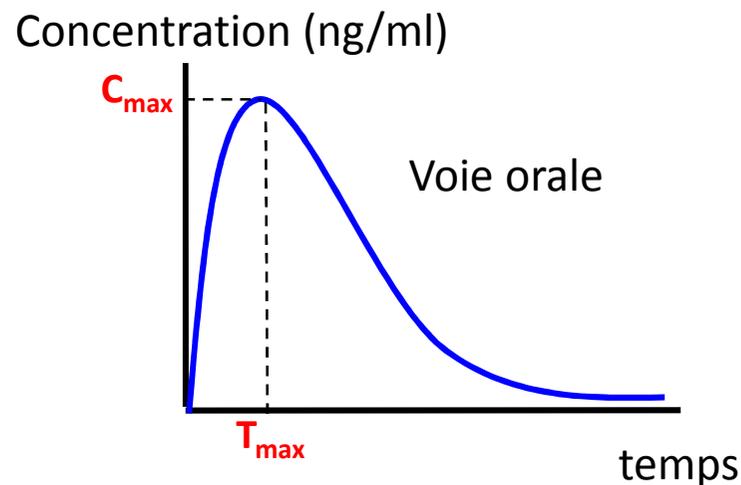
Passage (résorption) du principe actif de son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine
La *biodisponibilité* est la fraction (F) de la dose administrée qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique.

On lui adjoint la notion de vitesse de résorption.

Délai de résorption
par voie orale

Exposition plus
importante par voie
IV (dose et vitesse)

Distribution plus
rapide au cerveau



Mise en situation pédagogique

Deux individus se partagent une même quantité d'héroïne (2 gélules).

Le premier, **nerveux, habitué**, se l'injecte, il se détend instantanément et ressent une **sensation de bien être intense**.

Le second, débutant, hésitant devant la seringue, préfère avaler l'héroïne. Rien ne se passe, puis il ressent **des nausées, des vertiges, il se sent mal, perd connaissance**.

Le premier veut lui venir en aide et lui injecte son traitement de substitution aux opiacés, de la buprénorphine, ce qui provoque le réveil du second.

L'analyse toxicologique réalisée dans le sang des deux individus ne retrouve pas d'héroïne mais de la morphine.

✓ Pourquoi une telle différence d'effet avec le même produit ?

Aspects toxicodynamiques

Variabilité pharmacodynamique

- Par modulation de la cible et de la physiologie basale

Atténuation progressive de la réponse pharmacologique lors de l'administration répétée d'un médicament, à dose constante → **tolérance**

Exemple :

Diminution des effets des opiacés pour une dose constante dans le temps en utilisation chronique

→ **Augmentation des doses nécessaires**

Sujet 1 tolérant / dose habituelle
Sujet 2 naïf / dose toxique

Besoin impérieux de prise de la substance →

Dépendance physique et/ou psychique

Exemple :

Intense malaise physique et/ou psychique = **syndrome de sevrage**

→ Prise de succédanés toxiques (alcool)

→ Compromission : passages à l'acte, prostitution (héroïne)

Sujet 1
Syndrome de sevrage soulagé

Mise en situation pédagogique

Deux individus se partagent une même quantité d'héroïne (2 gélules).

Le premier, nerveux, habitué, se l'injecte, il se détend instantanément et ressent une sensation de bien être intense.

Le second, débutant, hésitant devant la seringue, préfère avaler l'héroïne. Rien ne se passe, puis il ressent des nausées, des vertiges, il se sent mal, perd connaissance.

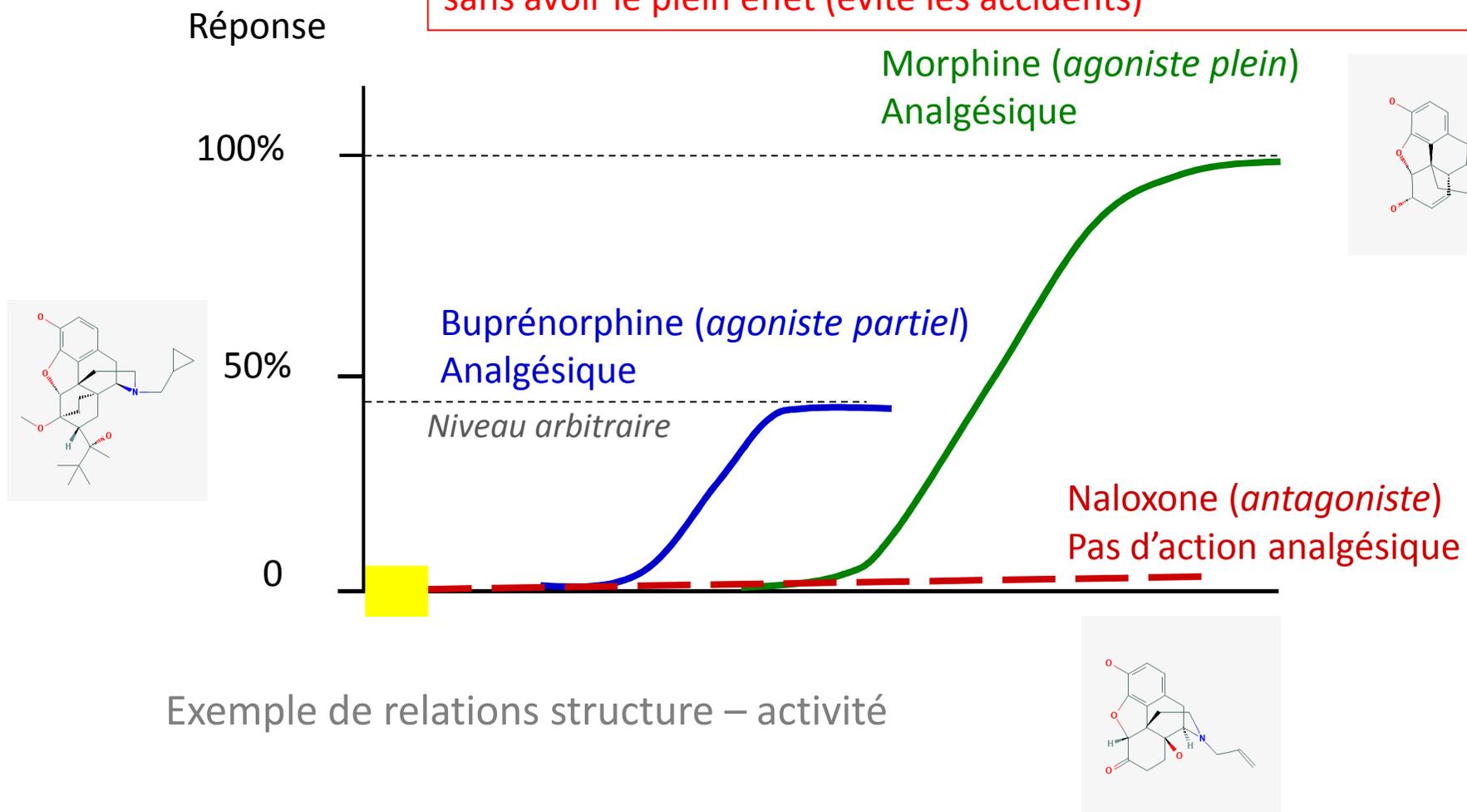
Le premier veut lui venir en aide et lui injecte son traitement de substitution aux opiacés, de la buprénorphine, ce qui provoque le réveil du second.

L'analyse toxicologique réalisée dans le sang des deux individus ne retrouve pas d'héroïne mais de la morphine.

✓ Pourquoi le traitement de substitution réveille le second ?

Analgésiques morphiniques et récepteurs opioïdes μ

Traitement de substitution soulage le syndrome de sevrage sans avoir le plein effet (évite les accidents)



Analgésiques morphiniques et récepteurs opioïdes μ

Traitement de substitution neutralise le plein effet de la morphine / héroïne, avec moins d'efficacité que la naloxone

Réponse

Sujet sous morphine/héroïne

100%

50%

0

Buprénorphine

+ Naloxone :

Antagonisme **utile** en cas d'intoxication

Réduit les signes d'intoxication (*antidote*)

Log [A]

+ Buprénorphine :

Diminue l'action analgésique

Induit des signes de sevrage

→ Antagonisme **préjudiciable** (CI)

Compétition entre un agoniste et un antagoniste (ou un agoniste partiel) sur un même récepteur

Concepts de toxicodynamie et toxicocinétique

Objectifs pédagogiques (*être capable de*) :

- Définir le domaine de la pharmacodynamie / toxicodynamie
- Définir le domaine de la pharmacocinétique / toxicocinétique
- Définir les paramètres PK/PD et TK/TD clés
- Appliquer les concepts à des situations forensiques simples