

La toxicité d'une substance dépend de la dose du toxique, la durée d'exposition, des facteurs environnementaux physiologiques et pathologiques. L'effet toxique peut être modifié lors de l'ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination) du toxique ou bien à travers son mécanisme d'action.

L'étude des facteurs influençant la toxicité a pour but d'élaborer des protocoles expérimentaux (études toxicologiques) et de prévoir dans des conditions bien précises, le rapport risque/sécurité.

## Sommaire

- [0.1 Article complet \(PDF\) : Facteurs influençant la toxicité d'une substance](#)
- [1 Facteurs liés à l'hôte](#)
- [2 Facteurs liés à la substance](#)
- [3 Les interactions chimiques](#)
  - [3.1 Synergie additive](#)
  - [3.2 Synergie renforçatrice](#)
  - [3.3 Potentialisation](#)
  - [3.4 Antagonisme chimique](#)
  - [3.5 Antagonisme fonctionnel ou physiologique](#)
  - [3.6 Antagonisme compétitif](#)
  - [3.7 Antagonisme non compétitif](#)
  - [3.8 Induction enzymatique](#)
  - [3.9 Inhibition enzymatique](#)
- [4 Les facteurs environnementaux](#)
  - [4.1 Facteurs physiques](#)
  - [4.2 Facteurs sociaux](#)
  - [4.3 L'accoutumance et l'intolérance](#)

**Article complet (PDF) :** [Facteurs influençant la toxicité d'une substance](#)

## Facteurs liés à l'hôte

L'effet toxique peut être différent selon l'hôte exposée à ce dernier. Cette différence peut être observée au niveau des différentes phases pharmacocinétiques :

**Absorption :** La Scille maritime est une plante à pouvoir rodenticide (ratotoxique) pour les rats, cependant, elle peut être éliminée par l'homme par vomissement (modification par facteurs physiologiques).

**Distribution :** Les effets toxiques de l'Hydroxyanisole butylé (BHA), un additif alimentaire cancérigène, varient avec les variations anatomiques de l'hôte qui influencent la distribution de ce dernier.

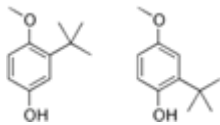


Figure 6.4.

Structure de  
l'Hydroxyanisole  
butylé

**Métabolisme :** La détoxification de l'hexobarbital est moins active chez le chien que chez les autres espèces de la même famille (canidae) ainsi, le même temps de sommeil est induit lors de l'administration de 50 mg/Kg de cette substance contre 100 mg/Kg pour autre espèce. La bioactivation résultante du métabolisme de l'éthylène glycol en acide oxalique est plus active chez le chat que le rat, l'acide oxalique est alors moins toxique chez ce dernier par rapport au chat.

**Race :** Les acétyleurs lents (noirs et blancs) ont un déficit en acétyltransférase, ils acétylent lentement l'isoniazide, l'accumulation de ce dernier dans l'organisme est responsable de neuropathies périphériques. Chez les acétyleurs rapides (jaunes et indiens) l'activité enzymatique est tellement active et intense qu'il est nécessaire d'administrer de plus fortes doses pour aboutir à l'effet thérapeutique désiré. Par conséquent, ces derniers sont plus sensibles aux lésions hépatiques.

**Variations individuelles :** Les variations de l'activité pharmacologique et toxicologique

peuvent être dues à des facteurs génétiques. La variabilité allélique (versions du gène) sur les Loci (emplacement physique du gène) est à l'origine d'importantes variations (polymorphisme) touchant les protéines impliquées dans le devenir des substances (enzymes métaboliques - protéines de transport).

**L'idiosyncrasie** : c'est le comportement anormal, voire atypique, génétiquement déterminé de l'individu face aux influences des agents toxiques, par exemple, sensibilité extrême à faible dose ou insensibilité à forte dose. Exemple : anémie hémolytique par déficience « d'origine génétique » en G6PD, la primaquine par exemple, accroît la sévérité de l'anémie chez les sujets atteints de cette maladie.

**Âge** : Les jeunes enfants absorbent plus facilement (jusqu'à 40 fois plus le  $^{48}\text{Cd}$ ) que les adultes,

**Sensibilité et distribution** : Les jeunes enfants sont 1,5 à 10 fois plus sensibles à la morphine, mais la biotransformation est en l'occurrence moins efficace, ils excrètent lentement la pénicilline et la tétracycline d'où le risque relativement élevé.

Le déficit ou l'immaturité des systèmes de détoxification influence le taux d'excrétion et les concentrations plasmatiques du toxique, le chloramphénicol est 4 fois plus excrété chez un enfant de 1 an qu'un nouveau-né de 1 jour.

Les sujets âgés dont la masse adipeuse est plus développée et le volume du liquide corporel est réduit sont plus sensibles aux dépresseurs du système nerveux central, aux antibiotiques, aux hypotenseurs, car on retrouve chez eux une détoxification réduite, une distribution et une excrétion modifiées.

**Sexe, état hormonal, gestation** : Les rates sont plus sensibles au paraoxon métabolite du parathion que les rats. Les états hormonaux tels que l'hyperthyroïdie, hyperglycémie modifient la réponse de certains toxiques. La gestation augmente la sensibilité aux toxiques.

**Le poids** : le métabolisme et l'élimination sont en corrélation avec le rapport surface corporelle/poids.

**État physiopathologique** : l'action toxique du méthanol est plus sévère chez un sujet à jeun qu'un sujet repu. Le foie étant le siège des réactions de biotransformation, une fois atteint par une affection pathologique (cirrhose, hépatite) l'effet toxique est modifié, en l'occurrence, il est aggravé par altération du métabolisme.

**État nutritionnel** : un régime riche en sucres pauvres en acides gras essentiels et protéines déprime l'activité des oxydases à fonction mixte (MFO). Un tel régime entraîne chez l'homme une augmentation du pouvoir cancérogène de l'Aflatoxine B1 (AFB1), car elle est biotransformée par les oxydases microsomales à fonction mixte MFO.

## Facteurs liés à la substance

La voie d'administration influence la biodisponibilité du toxique, elle est complète par IV plus dangereuse par rapport à la voie per os, la rapidité d'administration est indirectement proportionnelle à la dangerosité de la substance. Le thiopental doit être administré lentement afin d'éviter des surcharges brutales et massives dans les organes cibles.

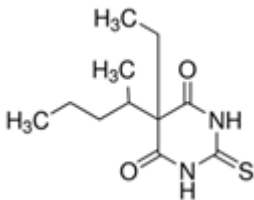


Figure 6.5.  
Structure du  
thiopental

La concentration des acides est en corrélation avec leur toxicité, la volatilité de certaines substances conditionne leur pénétration par voie pulmonaire (exemple : méthanol).

Solubilité et état d'ionisation : l'absorption est favorisée quand la substance en question est sous sa forme non ionisée, lipophile.

Surface des membranes d'Absorption : elle est plus importante au niveau des surfaces d'absorption principales (poumons, peau), la toxicité des neuroleptiques augmente en présence de l'alcool dans la cavité gastrique, ce dernier entraîne une absorption accrue desdites substances à travers la muqueuse gastrique. La biotransformation peut dans certains cas entraîner une toxi-activation comme dans le cas de parathion biotransformé en paraoxon plus toxique et vice versa.

## Les interactions chimiques

La multiplicité des expositions modifie la toxicocinétique d'une substance par changement des taux d'absorption, degré de liaison aux protéines, taux de biotransformation et d'excrétion. Les effets toxicodynamiques peuvent être modifiés par :

## Synergie additive

L'effet est égal à la somme des effets des substances prises séparément. Exemple : synergie additive du diazépam avec les curares non dépolarisants.

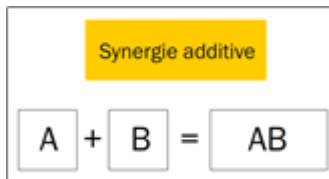


Figure 6.6. Synergie additive

## Synergie renforçatrice

L'effet est supérieur à la somme des effets des substances prises séparément. Exemple : tétrachlorure de carbone  $\text{CCl}_4$  et l'éthanol dans l'hépatotoxicité.

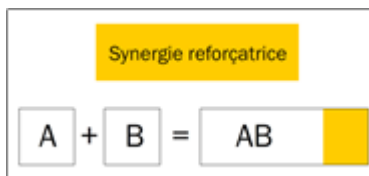


Figure 6.7. Synergie renforçatrice

## Potentialisation

C'est l'augmentation de la toxicité d'une substance par une autre substance non toxique ou moins toxique. Exemple : augmentation de l'hépatotoxicité du  $\text{CCl}_4$  par l'isopropanol qui n'est pas hépatotoxique.

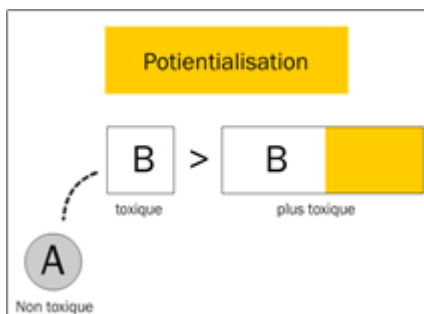


Figure 6.8. Potentialisation

Lorsque l'administration d'une substance induit une baisse de toxicité de la substance toxique en question, on parle d'atténuation.

## Antagonisme chimique

C'est la formation d'un composé chimique moins toxique issu de la réaction de deux composés. Exemple : la chélation des métaux lourds par le Dimercaprol (BAL) HS-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(HS)-CH<sub>2</sub>-OH.

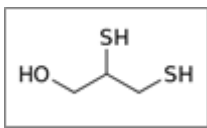


Figure 6.9.

Structure du  
Dimercaprol

## Antagonisme fonctionnel ou physiologique

Deux substances peuvent agir sur des récepteurs différents, faire intervenir des mécanismes d'action cellulaire différents et entraîner des réponses tissulaires opposées. Exemple de la Noradrénaline responsable de la contraction et l'acétylcholine responsable de la relaxation des artérioles.

## Antagonisme compétitif

La substance agit avec son antagoniste sur le même récepteur, cela se traduit par une neutralisation ou tout de moins une atténuation de la nocivité d'une ou des deux substances. C'est le principe du mécanisme d'action de la Naloxone (principal antagoniste des récepteurs de la morphine) antidote de la morphine utilisé pour traiter les dépressions respiratoires causées par ce dernier.

## Antagonisme non compétitif

L'antagoniste de la substance en question se fixe sur un autre site de fixation, L'action toxique est bloquée sans qu'il y ait une compétition.

## Induction enzymatique

Un inducteur enzymatique est une substance qui accélère le métabolisme d'une autre

substance par stimulation des enzymes impliquées dans la biotransformation de celle-ci. La Rifampicine (antibiotique antituberculeux) est un fort inducteur enzymatique, il accélère la dégradation des autres médicaments, par exemple, les contraceptifs oraux.

## **Inhibition enzymatique**

L'inhibiteur enzymatique se lie à une enzyme impliquée dans le métabolisme d'une autre substance et inhibe, supprime, ou affaiblit son activité, par conséquent, il est responsable de l'amplification ou la prolongation des effets de la substance en question sous forme inchangée.

Le jus de pamplemousse inhibe l'enzyme qui métabolise la ciclosporine, ce qui potentialise son action par augmentation de sa concentration plasmatique et le temps de sa présence dans l'organisme d'où le risque accru pour le patient de se retrouver en surdosage.

## **Les facteurs environnementaux**

### **Facteurs physiques**

Température : il existe une corrélation entre la toxicité de la digitaline et la température ambiante dans la mesure où ce facteur influence les réactions de biotransformation et par conséquent, sa toxicité.

Altitude : la toxicité des amphétamines augmente à haute altitude (diminution du taux d'oxygénation).

Rythme circadien : la souris et le rat ont une activité élevée de la CYP450 au début de la nuit.

### **Facteurs sociaux**

Il existe des différences dans les conditions d'élevage des animaux qui peuvent influencer de façon significative la toxicité des substances administrées.

## **L'accoutumance et l'intolérance**

### **L'intolérance**

C'est la tendance d'un organisme à ne pas supporter une substance, elle peut être naturelle

(chien trop sensible à l'atropine) ou acquise (réactions d'hypersensibilité).

### **L'accoutumance**

À l'opposé de l'intolérance, l'accoutumance est le processus d'adaptation de l'organisme à un stimulus extérieur, environnement nouveau, ou un toxique, suite à une administration répétée, il y a donc une nécessité d'augmenter les doses pour avoir le même effet de départ, le sujet tolère progressivement des doses élevées, qui, pour un sujet normal, pourraient être mortelles.

Le phénomène d'accoutumance est rencontré souvent chez la majorité des toxicomanes, selon OMS la définition stricte de la toxicomanie correspond à quatre éléments :

- Une envie irrésistible de consommer le produit (addiction),
- Une tendance à augmenter les doses (tolérance),
- Une dépendance psychologique et parfois physique,
- Des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (émotives, sociales, économiques).

### **Bibliographie**

- Robert R. Lauwerys; Robert Lauwerys (2007). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Elsevier Masson. ISBN 978-2-294-01418-5.
- Michel Bounias (1 November 1999). Traité de toxicologie générale : du niveau Moléculaire a l'échelle planétaire. Springer Science & Business Media. pp. 68-70. ISBN 978-2-287-59663-6.
- Facteurs influençant la toxicité d'une substance » Analytical Toxicology. (2015, January 10). Page web:  
<https://www.analyticaltoxicology.com/facteurs-influencant-la-toxicite-dune-substance/>