



PHARMA MÉMO

FICHES DE SYNTHÈSE ILLUSTRÉES

L'INDISPENSABLE EN

TOXICOLOGIE CLINIQUE

Claire VISSEAUX

Mise à jour : Léa COHEN

Conforme au programme du CNCI

VG
Editions

PHARMA MÉMO

TOXICOLOGIE CLINIQUE

Claire VISSEAUX - Léa COHEN

The logo for VG Editions features the letters 'VG' in a large, bold, sans-serif font. To the left of the 'V' is a vertical stack of seven short, parallel diagonal lines. Below the 'VG' is a horizontal line, and under that line, the word 'Editions' is written in a smaller, bold, sans-serif font.

VG
Editions

ACHEVÉ D'IMPRIMER
PAR GREGO PRINT SERVICES
74 BD DE L'HÔPITAL 75013 PARIS
01 44 24 70 46
FRANCE - JANVIER 2020

Editions Vernazobres-Grego  99 bd de l'Hôpital
75013 PARIS - Tél. 01 44 24 13 61
www.vg-editions.com

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, photographie, microfilm,
bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines
prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteur.

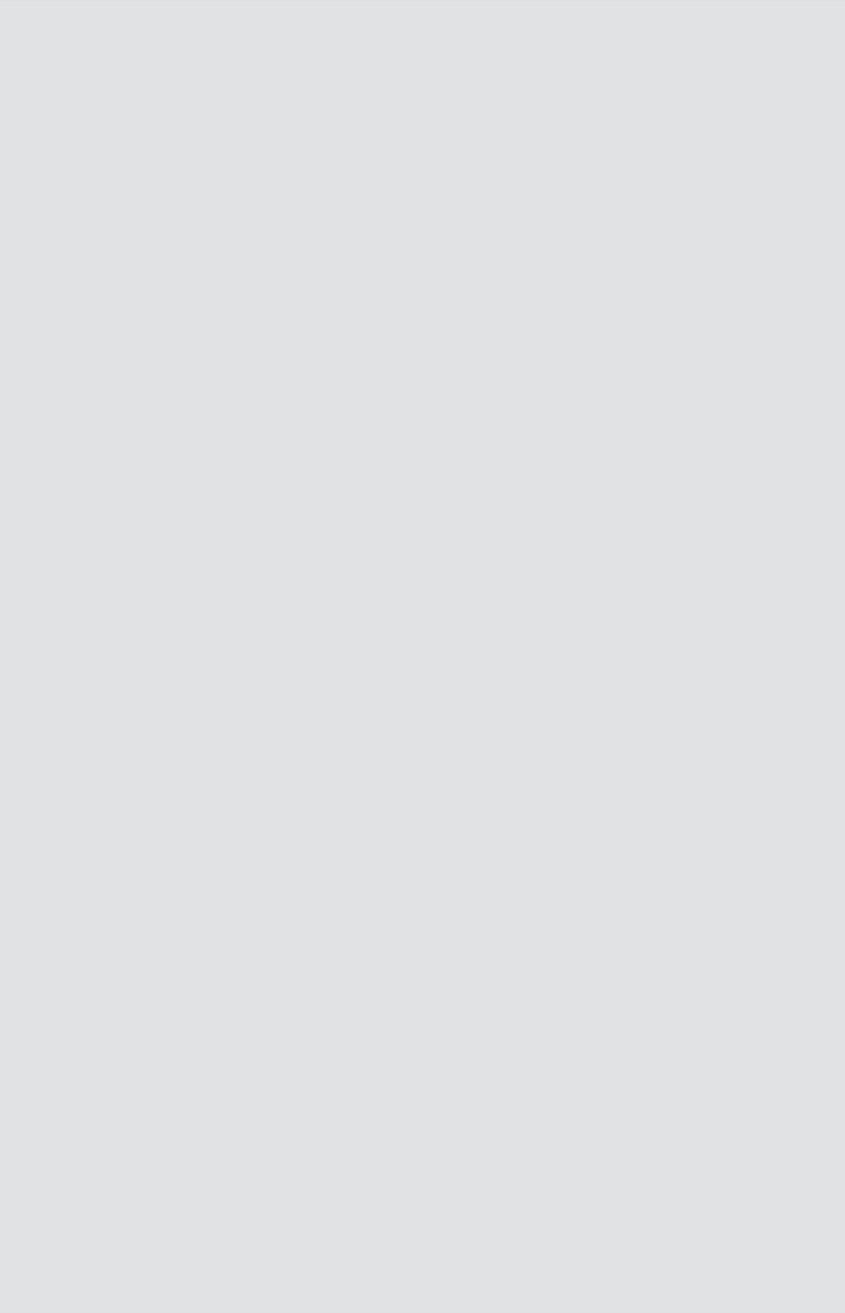
JANV 2020 - ISBN : 978-2-8183-1767-9

TABLE DES MATIERES

TOXICOLOGIE GENERALE	3
Sort des xénobiotiques : principales étapes.....	5
Méthode d'évaluation de la toxicité d'un médicament.....	11
Pharmacovigilance.....	15
Symptomatologie des intoxications.....	19
Principes de traitement des intoxications.....	21
TOXICOLOGIE SYSTEMIQUE	27
Hépatotoxicité.....	29
Néphrotoxicité.....	35
Toxicologie cardiovasculaire.....	39
Toxicologie pulmonaire.....	45
TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE	49
Toxicologie de l'éthanol.....	51
Toxicologie du méthanol.....	59
Toxicologie de l'éthylène glycol.....	63
Toxicologie des hydrocarbures aromatiques :.....	69
- Benzène.....	69
- Homologues supérieurs du benzène : toluène, xylènes.....	73
Solvants chlorés aliphatiques.....	77
Poisons de l'hémoglobine :.....	83
- Méthémoglobinisants.....	
- Monoxyde de carbone.....	89
- Plomb.....	93
Poisons hémolytiques.....	97
Toxicologie des radioéléments.....	99
Toxicomanies : opiacés, LSD, cocaïnes, amphétaminiques, cannabis.....	103
Toxicologie des pesticides.....	105
Les effets "perturbateurs endocriniens".....	109
TOXICOLOGIE MEDICAMENTEUSE	111
Toxicologie des benzodiazépines.....	113
Toxicologie des carbamates.....	117
Toxicologie des neuroleptiques.....	119
Toxicologie du lithium.....	123

Toxicologie des antidépresseurs	125
Toxicologie des salicylés	131
Toxicologie des paracétamols	137
Toxicologie des morphinomimétiques	143
Médicaments cardiotoxiques : digoxine, chloroquine	147

TOXICOLOGIE GENERALE



SORT DES XENOBIOTIQUES

LES XENOBIOTIQUES

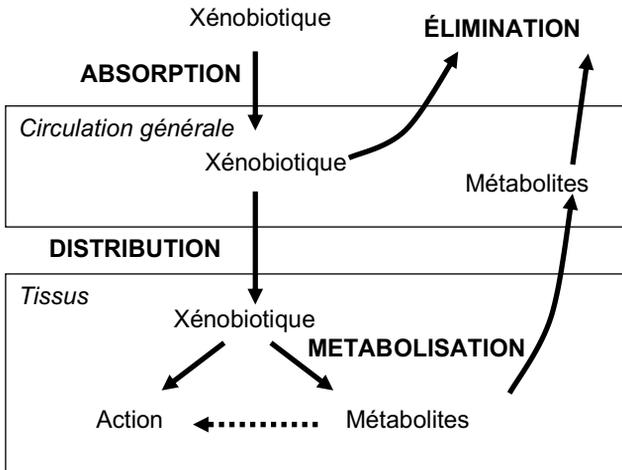
Un xénobiotique = toute substance étrangère à l'organisme : médicaments ou toxiques

Les xénobiotiques sont métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques que certaines substances physiologiques (stéroïdes, vitamines, acides gras, bilirubine...)

LES PRINCIPALES ETAPES DE TOXICOCINETIQUE

- **Absorption** : étapes permettant au xénobiotique d'atteindre la circulation générale
- **Distribution** : étapes permettant la répartition du xénobiotique dans l'organisme à partir de la circulation générale
- **Métabolisation** : étapes de transformation du xénobiotique par l'organisme, avant son élimination
- **Élimination** : étapes d'élimination du xénobiotique de l'organisme

Schéma des principales étapes de toxicocinétique



ABSORPTION

L'absorption dépend des propriétés physico-chimiques du xénobiotique, du mode d'administration, des paramètres du patient

Différentes voies d'absorption :

- Voie parentérale : IV, SC, IM ; le débit d'injection est très important à régler
- Voie orale : le degré d'ionisation du composé, sa taille et son ionisation sont importants pour le franchissement des membranes cellulaires (composé neutre = + lipophile)
- Voie pulmonaire : pas de passage hépatique, donc le toxique peut atteindre directement la circulation générale
- Voie cutané-muqueuse : les produits lipophiles franchissent facilement la peau (les gants de protection peuvent concentrer le toxique et avoir un effet nocif). De plus, la vascularisation importante de certaines muqueuses (vaginale, rectale...) augmente leur capacité d'absorption

DISTRIBUTION

Dépend des caractéristiques du xénobiotique et du tissu :

- Propriétés physico-chimiques : les produits lipophiles vont s'accumuler dans le tissu adipeux, le SNC, la moelle osseuse. Au contraire, les produits hydrophiles se distribueront de façon plus homogène dans tous les tissus (composition corporelle à 2/3 eau). Certains toxiques ont une affinité spécifique pour un tissu (le fluor et le tissu osseux ; l'arsenic et les phanères...)
- Structure du toxique : si la structure est proche d'un composé endogène, la distribution sera généralement la même que celui-ci ; en fonction de la cible thérapeutique
- Affinité pour les protéines plasmatiques, les protéines tissulaires : l'albumine fixe les acides faibles, les glycoprotéines fixent les bases faibles
- Métabolisation du toxique : peut entraîner une localisation différente du composé (ex. : les sulfamides précipitent dans l'arbre urinaire après acétylation)
- Certaines cellules ou certains tissus accumulent plus facilement le toxique de par leur rôle (ex. : les macrophages pulmonaires accumulent les fibres d'amiante et cela peut mener à l'asbestose/au cancer de la plèvre)

METABOLISME

- Aboutit le plus souvent à des métabolites inactifs, c'est un processus de détoxification mais, dans de plus rares cas, la métabolisation est un processus de toxification, les métabolites ont alors une activité toxique
- Il existe de nombreuses sources de variabilités interindividuelles au niveau du métabolisme → les réactions, d'un patient à un autre, sont inégales face aux intoxications
- Le foie est l'organe principal des biotransformations de l'organisme
- Un xénobiotique peut être métabolisé par plusieurs voies différentes
- 2 grandes étapes du métabolisme : fonctionnalisation et conjugaison

ELIMINATION

Différentes voies d'élimination : dépend des propriétés du xénobiotique :

- Rénale
- Biliaire
- Voies accessoires : pulmonaire, par la salive, sueur, lait

FONCTIONNALISATION ET CONJUGAISON

2 phases de la métabolisation des xénobiotiques : **fonctionnalisation et conjugaison** :

- Phase I : réactions d'hydrolyse, hydroxylation et d'oxydo-réduction
Phase de fonctionnalisation par ajout d'une fonction réactive sur la molécule à éliminer ; ce qui la rend généralement plus soluble et moins toxique (sauf exception)
 - a) Le principal système est celui des monoamines oxydases à cytochrome p450 :
 - o Systèmes multienzymatiques permettant de transférer sur une molécule un atome d'oxygène à partir d'O₂
 - o Ces réactions peuvent être modifiées par les phénomènes d'induction (ex. : millepertuis) et d'inhibition enzymatique (ex. : pamplemousse)
 - o Principales réactions : hydroxylation aliphatique, hydroxylation aromatique, O-, S-, N-déalkylation, N-hydroxylation, N-oxydation, S-oxydation, déhalogénéation oxydative ou réductrice

b) Autres réactions de phase I :

- Oxydation aldéhydes et alcools : par l'ADH et l'ALDH (alcool ou aldéhyde déshydrogénase) dont il existe des isoformes moins actives responsables de l'intolérance à l'alcool chez certaines populations (asiatiques). En cas d'alcoolisme aigu, l'ADH peut être dépassée et l'alcool sera pris en compte par le CYP 2E1
- Hydrolyse des esters (voire amides, carbamates, hydrazides) par de hydrolases plasmatiques ou hépatiques ; ce qui démasque des fonctions réactives (OH, NH₂...)
- PHS : Prostaglandine H Synthase ; enzyme à activité peroxydase qui va donc créer des radicaux libres

- Phases II : réactions de conjugaison du xénobiotique à un co-substrat endogène

Création d'une molécule plus hydrosoluble par transfert d'un groupe polaire, plus facile à éliminer (dans la bile ou l'urine) et souvent peu active

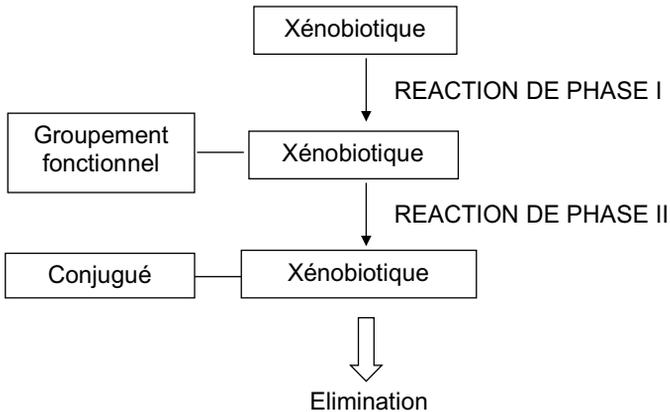
- Glucuroconjugaison : conjugaison à l'acide glucuronique par l'UGT (uridine diphosphoglucuronyl transférase) à partir de groupements nucléophiles (souvent OH)
- Sulfoconjugaison : transfert d'un groupement sulfonate par la SULT (sulfotransférase) sur des substrats nucléophiles
- Méthylation par des méthyl transférases (ex. : catéchol o méthyl transférase = COMT) avec comme co-substrat le S-adenosyl méthionine (SAM)
- Acétylation par les NAT (N-acétyl transferase)
- Conjugaison aux acides aminés (ex. : glycine, taurine, acide glutamique)
- Conjugaison au glutathion par la GST (Glutation S Transférase) : attaque du thiol sur des carbones électrophiles
- Epoxydes hydrolases : par exemple la mEH forme des diols de benzoapyrènes

Il existe beaucoup de variabilités interindividuelles à ce niveau

Si le xénobiotique présente déjà un groupement fonctionnel réactif, la phase II peut avoir lieu sans phase I.

Une fois conjugués, les xénobiotiques sont plus polaires et peuvent être éliminés par la bile ou par l'urine

Etapes du métabolisme d'un xénobiotique



SOURCE DE POLYMORPHISME INTERINDIVIDUEL

- Lié au patient :
 - Polymorphisme génétique :
 - Des CYP450 : il existe des métaboliseurs lents et des métaboliseurs rapides
 - Polymorphisme des différentes protéines de transport
 - Différences physiologiques : âge, poids, sexe, grossesse, état nutritionnel
 - Différences d'origine pathologique : insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque
 - Facteurs environnementaux : exposition à un stress, au froid, au soleil
- Lié à la prise concomitante de médicaments : induction/inhibition des cytochromes p450

MECANISMES D'INDUCTION ET D'INHIBITION ENZYMATIQUES

- Mécanismes non génétiques à l'origine de beaucoup d'interactions médicamenteuses, ils entraînent des modifications de la biodisponibilité des médicaments pris de façon concomitante

Induction enzymatique

- Augmentation de la quantité de cytochrome p450 → accélère la métabolisation ultérieure des toxiques :
 - Si le métabolite est inactif → ↓ toxicité
 - Si le métabolite est toxique → ↑ toxicité
- Processus progressif : apparaît en 3 à 7 jours, effet maximum en 2 à 3 semaines et disparition de l'effet en 3 à 4 semaines
- Inducteurs : phénobarbital, phénitoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis, éthanol, fumée de cigarette

Inhibition enzymatique

- Modification allostérique par fixation du xénobiotique sur les enzymes → ralentit la métabolisation ultérieure des toxiques
- Processus rapide : apparaît en 2 à 3 jours, effet maximal vers 3 à 5 jours, arrêt des effets dès la fin du traitement
- Inhibiteurs : fluvoxamine, fluoxétine, sertraline, isoniazide, clomipramine, paroxétine, méthadone, jus de pamplemousse

METHODE D'EVALUATION DE LA TOXICITE D'UN MEDICAMENT

TESTS PRECLINIQUES/« NON CLINIQUES »

But : définir les propriétés toxiques spécifiques de la substance active

- Ces tests sont des prérequis au lancement d'étude clinique (clinique = administration à l'homme)
- Ils sont réalisés selon des procédures internationalement validées : les bonnes pratiques de laboratoire BPL (éditées par OCDE = Organisation de Coopération et de Développement Economique) ; des lignes directrices ICH (Internation Conference of Harmonization)
- On distingue des études de toxicologie générale (avec toxicité aiguë et chronique), puis des études spécifiques de reprotoxicité, de mutagenèse, cancérogenèse...

Essais *in vitro* sur des cultures cellulaires

But : évaluer l'absence de propriétés cancérigènes et le pouvoir mutagène du produit en observant l'effet sur la reproduction des cellules

- Test sur des bactéries (= cellules procaryotes) : recherche de mutation génétique avec le test d'Ames (recherche de la mutation reverse chez *E. coli* lui permettant de pousser dans un milieu pauvre en histidine)
- Recherche d'effet clastogène (altération structurelle des chromosomes) et d'effet aneugène (altération du nombre de chromosomes)
- Test sur des cellules eucaryotes avec le Mouse Lymphoma Assay : recherche de mutations génétiques et chromosomiques

Essais *in vivo* sur des animaux de laboratoires

- Test *in vivo* pour les mutations chromosomiques : test du micronoyau (observation du % de cellules micronucléées parmi les érythrocytes polychromatophiles)

- Toxicité après une administration unique : évaluation de la toxicité aiguë

Etude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques après l'administration d'une dose unique d'une substance active :

- Sur au moins 2 espèces de mammifères différents et avec au moins 2 voies d'administration différentes ; 3 doses

- Durée des essais : au moins 14 jours
 - Evaluation quantitative : évaluation de la dose létale 50 (DL50) : dose tuant 50% des animaux testés : la méthode est peu sensible et ne met en évidence que les effets mortels
 - Le test limite est de 2 000 mg/kg ; si la DL50 est supérieure, alors le médicament est peu toxique (« nocif »)
 - Evaluation qualitative : examen clinique par suivi du poids, des constantes biologiques, de l'alimentation ; examen anatomopathologique de ces animaux : recherche d'altérations histologiques ou cancéreuses des cellules après sacrifice
- Toxicité par administration répétée : toxicité subaiguë et chronique
 But : identifier les effets d'une toxicité chronique, évaluation des conditions d'apparition de la toxicité en fonction du rythme d'administration et de la posologie, et déterminer la NOAEL (Non observed Adverse effect level)
 Etude des conséquences d'une administration répétée du produit selon 2 types d'épreuves :
- Etude à « court terme » : 2 à 4 semaines → toxicité « subaiguë »
 - Etude à « long terme » : 3 à 6 mois, en fonction de la durée de traitement chez l'homme (< 3 mois = sub-chronique ; > 3 mois = chronique)
 - Sur 2 espèces de mammifères (1 non rongeur) avec une voie d'administration proche de celle utilisée chez l'homme
 - Recherche d'altérations fonctionnelles et examen anatomopathologique des animaux ; examen clinique journalier
- Cancérogenèse : 2 études : 1 à long terme (toute la vie de l'animal) et 1 à court terme (modèles connus ; transgénèse...)
- Toxicité embryofœtale et périnatale et recherche d'effets tératogènes
 Administration chez la femelle en cours de gestation et avant la grossesse (étude de la fertilité) :
- Sur 2 espèces dont une non rongeur
 - Valeur prévisionnelle limitée pour l'homme
- D'autres tests sont réalisés en fonction du type de produit testé et des effets attendus : tests évaluant le pouvoir cancérogène, tests de tolérance locale en fonction de la voie d'administration...
- Le respect de la règles des 3 R durant les essais non cliniques : Réduire (le nombre d'animaux), Raffiner (diminuer la douleur), Remplacer les animaux par des modèles *in vitro*

ESSAIS CLINIQUES

Les études de toxicologie non cliniques continuent durant les essais cliniques, notamment pour approfondir certaines données (toxicité spécifique d'un organe...)

Phase I : étude de tolérance

Evaluation de la toxicité à cours terme et détermination de la posologie :

- Sur des volontaires sains (à l'exception de certains médicaments comme les anticancéreux, certains antiviraux)
- 1^{ère} dose faible, déterminée à partir des essais précliniques, puis augmentation des doses sur des patients différents, jusqu'à l'obtention de manifestations toxiques sur la surveillance continue et les résultats du suivi biologique
- Détermination de la biodisponibilité

Phase II : étude d'efficacité

Etude pharmacocinétique et de métabolisme du produit, relations effet-dose, interactions :

- Phase IIa : sur des volontaires sains
- Phase IIb : patients modérément atteints par la pathologie cible
- Administration de courte durée

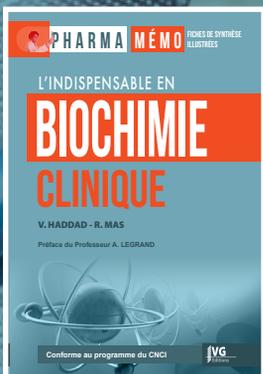
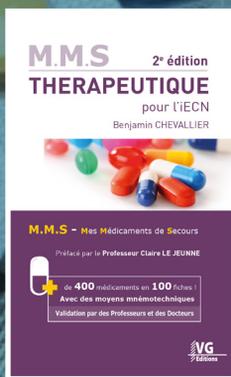
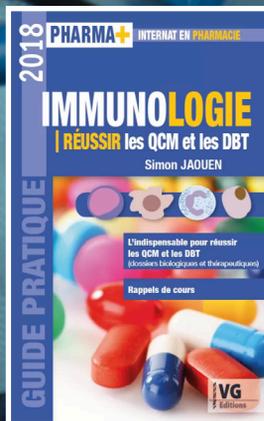
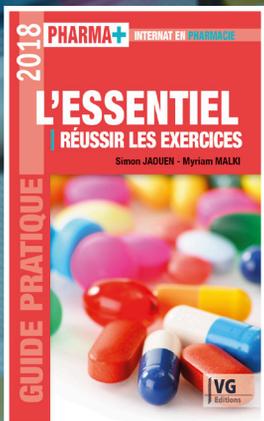
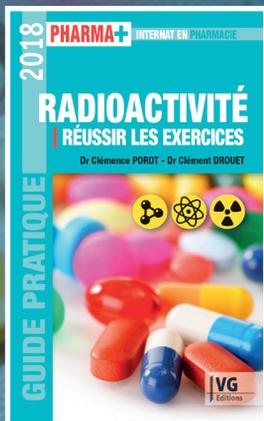
Phase III : étude comparative

Définition de la place du produit par rapport aux médicaments disponibles :

- Essais sur un grand nombre de malades
- Etudes statistiques en fonction de critères d'évaluation clinique et sur l'évolution de la maladie

Phase IV ; pharmacovigilance, évaluation permanente du rapport bénéfique/risque des médicaments, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

PHARMACIE | THÉRAPEUTIQUE



12,00€ PHATOX3

