

Sulfamide (1930) – éthylène glycol

Le remplacement de l'éthanol comme solvant par l'éthylène glycol a entraîné des décès, ce qui a conduit à la mise en place de la FDA aux EU (food and drug administration).

Voies d'expositions : cutanée, digestive, rarement par inhalation (car pouvoir irritant => baisse reflexe de la ventilation).

Fixation réversible dans la circulation sanguine par l'albumine car c'est un xénobiotique acide faible.

Métabolisation : principalement métabolisé via l'alcool déshydrogénase en glycoaldéhyde puis glycolate qui représente le principal toxique qui a tendance à s'accumuler.

- Biotransformation: acétylation des sulfamides
- Moindre solubilité des acétylsulfamides
- Précipitation dans l'arbre urinaire
- Cristallisation
- Risque: intoxication rénale (oligurie voire anurie)
- Traitement: boire abondamment des solutions alcalines
- Limiter l'usage au nécessaire (antibiogramme)

Elimination : **Hémodialyse**

Ne pas utiliser de purgatifs osmotiques car formation de sulfHb

Antidote : **Ethanol** : déplace les autres alcools sur ADH

4-méthylpyrazole : inh compétitif de ADH

Anti vitamine K – analogues structuraux de la vit K

Fixation réversible dans la circulation par l'albumine car c'est un xénobiotique acide faible

- Cible: protéines vitamine K dépendantes (glutamate carboxylase)
- Inhibition de la maturation des protéines de la coagulation (II, VII, IX, X)

Anticancéreux antifoliques (méthotrexate) – analogue structuraux de l'acide folique

- Cible: tétrahydrofolate réductase
- Inhibition (entre autres) de la prolifération cellulaire

Antirétroviraux (AZT = azathiothymine) – analogues structuraux des nucléosides (thymidine)

- Cible: transcriptase inverse
- Inhibition de la Synthèse de l'ADN à partir de l'ARN viral

Thalidomide (1956)

Médicament donné comme anti-émétique aux femmes enceintes qui provoqua des effets tératogènes (amélie, phocomélie) sur plus de 12000 enfants.

Métabolisation : cf hydrolase

Métaux lourd

Toxicologie criminelle, toxicologie accidentelle, toxicologie environnementale (minamata)

=> arsenic, cadmium, chrome (VI), cuivre, plomb, mercure, nickel, sélénium, thallium, polonium, cyanure

Le rein intervient dans la fixation et la biotransformation des métaux lourds (Pb, Hg, Cd).

La biotransformation des métaux lourds est influencé par :

- les réactions d'ionisation et désionisation. Si le pH de l'estomac est faible, la toxicité des métaux lourds diminue.
- les réactions de sulfuration pour les cyanures et acide cyanhydrique => baisse de leur toxicité (baisse de la liaison aux protéines)

Elimination par voie salivaire, par les phanères et la peau

Analytique : post mortem, au niveau du rein

Substance non carbo-absorbable

Antidote : **Eau albumineuse** = insolubilisant, précipitation puis tamponné par protéines

Agents sulfurants : sulfures insolubles

Tannins

EDTA, d-pénicillamine=chélatant

Cadmium

Les deux principales voies d'absorption sont l'inhalation et l'ingestion. Le taux d'absorption du cadmium est directement lié à la forme chimique.

Le cadmium est transporté dans le sang fixé à l'hémoglobine ou aux metallothioneines.

Le cadmium se concentre principalement dans le foie et les reins. Il se fixe sélectivement sur les metallothioneines. Celles-ci sont des protéines dont la synthèse est directement stimulée par l'exposition au cadmium.

C'est sous cette forme de complexe avec les metallothioneines que le cadmium peut être stocké dans les organes.

Le cadmium libre est à l'origine des effets toxiques observés.

Le cadmium est excrété dans les fèces, les urines et les phanères. Accumulation durant toute la vie, saturation, relargage au niveau rénal => toxicité rénale chronique, grave et évolutive (mm après l'arrêt de l'exposition).

Antidote : NE PAS UTILISER BAL car réabsorption

Mercur

La toxicité du mercure diffère selon la forme chimique du mercure (métal, sel métallique ou sel organique).

Les effets toxiques sont liés à la formation de mercure ionisé qui se fixe sur les constituants cellulaires. Les organes les plus sensibles sont la peau, les reins, le cerveau et l'œil.

Quelle que soit la forme de mercure considérée, il est distribué dans tout l'organisme, mais se retrouve préférentiellement au niveau des reins ++ (cinétique favorable), du foie et du cerveau.

Le mécanisme d'action toxique du mercure est fortement lié à sa capacité à se fixer sur les groupements sulfhydryls (thiols) et consécutivement à l'induction de nombreux dysfonctionnements cellulaires.

Le mercure de manière générale subit un cycle d'oxydo-réduction.

- Cinétique favorable à leur accumulation rénale
- Affinité particulière pour les protéines à thiol
- Toxicité cellulaire
- Néphrotoxicité

Antidote : BAL

Méthylmercure

Intoxication de minamata (1949 et années suivantes)

=> Toxicologie environnemental

Cause : le méthyl-mercure lié au déversement par un industriel dans la mer de sulfates et d'oxydes de mercure.

Source de l'intoxication : consommation des poissons

Effets : maladie neurologique de minamata et effets tératogènes (2300 personnes officiellement reconnues atteintes dont plus de 1000 morts).

La toxicocinétique des composés organiques du mercure, avec en particulier le méthylmercure, montre que l'absorption de ce sel est plus importante que pour les composés inorganiques.

La distribution au sein de l'organisme se fait de manière homogène dans tous les tissus, avec toutefois une présence plus élevée au niveau des reins.



Arsenic :

Intoxication accidentelle possible: migration par contact (emballage)

2ème cause d'intoxication médicamenteuse : accident consécutif à la présence d'impuretés => Mise en cause du couple BPF/AQ

Les arseniates (As III) et les arsenites (As V) sont bien absorbés par voie orale et moyennement par inhalation.

La voie cutanée est une voie mineure d'absorption.

Une fois absorbé, l'arsenic se retrouve fortement lié aux protéines plasmatiques et à l'hémoglobine, du fait de sa forte affinité avec les groupes sulfhydryles.

L'arsenic se distribue dans tous les organes, principalement au niveau du foie, des reins, des poumons, des muscles, de la peau, des phanères et des os.

La rétention d'As est maximale dans les cheveux et les ongles ou dans la peau et le poumon.

La toxicité de l'arsenic est en partie due à sa forme trivalente.

- L'arsenic trivalent interfère avec la production de glucose et son entrée dans la cellule. L'arsenic inhibe l'activité de la pyruvate carboxylase, altérant ainsi la néoglucogenèse

- L'As³⁺ trivalent se lie aux groupements sulfhydryles (thiols) de la lipoamide, qui est le co-facteur nécessaire à la conversion du

pyruvate en acétyl-CoA. La production d'acétyl-CoA à partir du pyruvate est bloquée => pas de synthèse d'ATP => dysfonctionnement cellulaire (cytotoxicité)

- L'As(III) se fixe aussi de façon privilégiée sur la peau et les phanères (keratine) et peut inhiber l'activité de certaines enzymes.

Le métabolisme de l'arsenic a été largement étudié et se compose de réactions d'oxydation/réduction, pour convertir l'arsenic (III) et (V), et de réactions de méthylation.

Que cela soit par voie orale ou voie respiratoire, l'arsenic absorbe est principalement éliminé dans les urines, sous forme inchangée et sous forme de métabolites méthylés.

Le cas de l'arsenic (As) et des métaux lourds

- Affinité pour les thiols (SH)
- Affinité pour les protéines (modification de structures et activités par formation de ponts S-métal-S)
- Perturbations membranaires et/ou enzymatiques
- Accumulation dans les phanères (poils, cheveux, ongles): kératines
- Détection à des fins médico-légales ou cliniques

Élimination : Exsanguino-transfusion

Antidote : **Lait de magnésie** = insolubilisant

BAL=antidote de référence : affinité As pour les thiols



Cyanure et acide cyanhydrique (HCN)

Intoxication criminelle ++ => l'ion cyanure, lorsqu'il est utilisé comme poison, est généralement fourni sous forme de gaz, le cyanure d'hydrogène, HCN ou sous forme de cyanure de potassium ou de cyanure de sodium.

Affaire de la Josacine (années 1990s): traces de cyanure dans une suspension buvable de josacine

Absorption par voie respiratoire ++: combustion de polymère (polyuréthanes), feux domestiques.

L'intoxication aux sels de cyanures solubles (sodium, potassium, calcium et ammoniacal) par ingestion résulte à la fois d'une absorption intestinale des ions cyanures mais également de

l'inhalation de l'acide cyanhydrique généré au niveau stomacal en raison de l'acidité du milieu.

Le cyanure est rapidement distribué dans tout le corps. L'ion cyanure diffuse du sang vers les tissus ou il se fixe sur des macromolécules contenant des métaux (fer, cuivre, cobalt) en formant des complexes

Les cyanures possèdent une grande affinité notamment vis-à-vis des cytochrome-oxydases. Le radical CN⁻ se combine avec le fer ferrique et le cuivre de la cytochrome-oxydase mitochondriale ce qui entraîne un blocage de la respiration cellulaire => => bloque la production d'ATP => cytotoxicité

Les organes les plus sensibles à l'hypoxie cellulaire sont le cerveau et le cœur.

Si la concentration sanguine du radical CN⁻ n'est pas suffisante pour causer la mort, le CN⁻ est progressivement libéré de sa combinaison avec l'ion ferrique de la cytochrome oxydase et est transformé (réaction de sulfuration) en ion thiocyanate (SCN⁻) non toxique et excrété dans les reins.

Antidote : Oxydant=**KMnO₄** ou **nitrite de Na / nitrite d'amiyle**

EDTA a une efficacité supérieure

Hydroxocobalamine

Strontium :

- Même groupe que le calcium dans la classification périodique des éléments (alcalino-terreux)
- Distribution similaire à Ca
- ⁸⁸Sr: utilisation thérapeutique (troubles dentaires et osseux de la femme ménopausée)
- ⁹⁰Sr: isotope radioactif présents dans les produits de fission nucléaire
 - Demi-vie longue: 30 ans
 - Fixation efficace dans les os
 - Myélotoxique par irradiation β⁻
 - Danger majeur en cas de contamination nucléaire

Antidote : **Calcium**

Le « Fugu »

Intoxication alimentaire : aliment toxique par lui-même

- Poisson « comestible » de la famille des tétrodons (sauf foie, peau, gonades)
- Tétrodotoxine
- Blocage des canaux ioniques Na⁺ dépendants
- Neurotoxicité:

1. paresthésies buccales, nausées et vomissements
2. paralysie motrice des extrémités

CYP 1A2 ++

Réaction de phase II : cf métabolisme des époxydes.

Cette mycotoxine est surtout produite par les *Aspergillus* (3 espèces), champignon se développant notamment sur les céréales (blé, riz, manioc) mais aussi sur les arachides.

Il s'agit donc d'une exposition alimentaire.

Le développement est favorisé en milieu chaud, et humide, c'est pourquoi on retrouve beaucoup de cas en Afrique et au Moyen Orient où il s'agit d'un problème de santé publique majeur.

Il s'agit du plus puissant des carcinogènes connus ! Cause une toxicité hépatique et conduit à un hépatocarcinome dans la majorité des cas.

Méthanol (alcool)

Le méthanol est un toxique systémique dont la toxicité dépend de son métabolisme.

Il peut être absorbé par voie orale, cutanée et par inhalation.

Après absorption, le méthanol est oxydé initialement en formaldéhyde par l'alcool déshydrogénase (cf oxydation des alcools). La seconde étape (très rapide, le formaldéhyde n'est jamais mis en évidence) est la transformation du formaldéhyde en acide formique / formate. Enfin, la voie métabolique des composés à un atome de carbone conduit à la production de CO₂ qui est l'étape limitante de la biotransformation du méthanol.

Le formate est à l'origine de l'acidose et des troubles ophtalmiques. L'élimination du méthanol est effectuée par voie respiratoire (air exhalé, méthanol et CO₂) ou par voie urinaire (méthanol et formiates).

Cas particulier pour le méthanol : il est plus difficile à métaboliser que l'éthanol (qui a une chaîne plus longue).

- Métabolisation toxifiante au niveau du foie
- Formation de formaldéhyde et de formiate
- Accumulation des formiates sur le nerf optique
- Cécité totale ou partielle souvent irréversible

Antidote : **Ethanol** : déplace les autres alcools sur ADH

4-méthylpyrazole : inh compétitif de ADH

Dioxine

Toxicologie environnemental et criminelle

Les dioxines sont des composés issus de combustions ou dérivent de synthèses impliquant des dérivés aromatiques et des halogènes (Cl, F, Br)

Leurs effets sont principalement tératogènes et cancérogènes, la plus toxique d'entre elle étant la 2,3,7,8-TCDD.

La chloracné qui apparaît à des doses de l'ordre du µg/kg est le signe caractéristique d'une contamination humaine à la dioxine

La principale source d'exposition humaine est l'alimentation. La distribution se fait en fonction de la teneur en graisse des différents tissus et de leur concentration en cytochromes P450, auxquels les dioxines se fixent d'autant mieux qu'elles sont plus chlorées.

La métabolisation de la 2,3,7,8-TCDD passe par des réactions d'oxydation et de déchloration. Le métabolisme conduit à la substitution de chlore par des groupements OH et à la formation de dichlorocatéchol.

Les métabolites sont ensuite éliminés dans la bile.

Le mécanisme d'action des dioxines repose principalement sur leur interaction avec un récepteur cytosolique Ah (AhR, arylhydrocarbon receptor), qui, à l'état de repos, forme un complexe avec des protéines chaperons dont hsp90.

Ce complexe se dissocie lors de la liaison du récepteur avec la molécule de dioxine ; le nouveau complexe migre alors dans le noyau et module l'expression de nombreux gènes dont ceux qui affectent la production de cytochromes P450 => inducteur enzymatique.

Cette induction des cytochromes P450 est un des mécanismes important de la toxicité des dioxines. Elle s'accompagne du déclenchement d'un stress oxydant.

Accident de Seveso

Surchauffe puis explosion d'un réacteur de préparation d'un pesticide (herbicide), l'acide 2,4,5-trichlorophényloxyacétique, qui conduit à l'émission d'un nuage nocif comprenant majoritairement de la DIOXINE (2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine ou TCDD) Dans le cas de Seveso, il n'y a pas eu de mort à déplorer mais des cas nombreux de chloracné et une contamination forte des végétations et des animaux d'élevage.

C'est l'effet sur les végétaux (perte des feuilles après jaunissement) qui explique l'utilisation faite par les américains des dioxines comme composants de « l'agent orange » (**défoliant**) pendant la guerre du Viêt-Nam.

Halothane

Immunotoxicité

Anesthésiant volatil halogéné

80 % du xénobiotique est éliminé par voie pulmonaire, 20% est métabolisé par le foie (CYP 2E1) selon deux types de voies :

- voie oxydative (en condition aérobie) => formation d'un composé intermédiaire (chlorure d'acyle). Toxicité immunoallergique.
- voie réductrice (condition d'anaérobie) => toxicité directe non immunoallergique

Toxicité hépatique modérée (et cardiaque).

Après administration d'halothane, deux types de toxicité hépatique ont pu être observés :

- L'une se traduit par une dysfonction hépatique transitoire.
- L'autre, d'origine immunoallergique, résulte de la formation d'un métabolite de la voie oxydative : l'acide trifluoroacétique (TFA).

Le TFA ou le DFA constitue un haptène monovalent qui se lie de façon covalente aux protéines hépatiques microsomiales (fluoroacétylation des CYP 2E1++) et forme un néoantigène capable de déclencher la synthèse d'IgG spécifiquement dirigées contre les hépatocytes => hépatite fulminante.

Mycotoxine

Intoxication alimentaire ++ => aliments toxique par contamination.

=> Aflatoxine et Ochratoxine A

=> Effets divers surtout mutagènes et cancérogènes



Aflatoxine

Formation d'époxydes (toxique électrophile) par biotransformation (toxification) de l'aflatoxine B1 = toxique électrophile

Eliminatio

n :

Hémodialyse

Les dioxines, peu biodégradables, peuvent **s'accumuler dans l'environnement** et être ainsi responsables de phénomènes de pollution et de contamination de (et par) l'environnement.

Benzène :

La voie d'exposition principale pour le benzène est l'inhalation. L'absorption cutanée demeure une source secondaire d'exposition. Le benzène est rapidement distribué via le sang à l'ensemble de l'organisme. Du fait de sa grande **lipophilie**, les concentrations tissulaires seront plus élevées dans la moëlle osseuse, dans les graisses et dans les glandes endocrines.

Le benzène est éliminé sous une forme inchangé dans les urines et dans l'air expiré ++ selon l'activité physique et l'importance du tissu adipeux.

La fraction expirée augmente avec l'exposition du fait d'une saturation des voies métaboliques.

La transformation métabolique du benzène est hépatique et médullaire. La quasi-totalité des métabolites a une structure cyclique.

La première étape consiste en une hydroxylation catalysée par le cytochrome P450 2E1 conduisant à la formation d'un benzène-époxyde.

Trois voies métaboliques peuvent être empruntées par cet intermédiaire très $\square$ électrophile :

- Réarrangement non enzymatique du benzène-époxyde en phénol. Le phénol peut être hydroxylé en hydroxyquinone qui conduit à la production de p-benzoquinone ou de 1,2,4-trihydroxybenzène. Le phénol peut aussi être hydroxylé en catéchol qui formera soit de la o-benzoquinone soit du 1,2,4-trihydroxybenène (THB).

Tous ces métabolites subiront des réactions de phase II conduisant à leur excretion sous forme de glucuro- et sulfo-conjugués, d'acide mercapturique, voire d'adduits d'ADN.

- Transformation du benzène-époxyde en benzène-dihydrodiol sous l'action d'une enzyme époxyde-hydrase. Ce diol suit deux voies métaboliques : soit la réduction sous l'action d'une déshydrogénase formant le catéchol (qui suivra les transformations ci-dessus), soit l'ouverture en *trans* du cycle formant un aldéhyde, la transmuconaldéhyde. Cet aldéhyde est alors oxydé en acide trans, transmuconique

Puis conjugaison au glutathion catalysée par une glutathion-S-époxyde transférase et élimination dans les urines.

La toxicité du benzène sur la moëlle osseuse (dépression) est liée à l'action des métabolites.

L'activation métabolique du benzène en espèces réactives qui peuvent se lier de manière covalente à l'ADN peut entraîner des effets mutagènes à l'origine d'hémopathies (leucémies, syndrome myéloprolifératif etc...).

Le benzène, en aigu, cible le SNC puis est éliminé

Le benzène, en chronique, s'accumule dans la moëlle osseuse => hémopathies.

Cours :

- **Métabolisation spécifique au niveau de la moëlle osseuse**
- **Formation de phénols et diphénols**
- **Intermédiaires radicaux réactifs (pas de SOD au niveau de la mœlle osseuse, présence importante au niveau du foie)**
- **Addition irréversible aux protéines et Acides nucléiques**

Métabolisation. CYP 2E ++

Le benzène est un substrat cancérigène

Hydroxylation aromatique => le produit principal de la réaction est un phénol, mais des catéchols et des quinols peuvent aussi être produits. L'hydroxylation aromatique s'effectue généralement via la formation d'un intermédiaire époxyde.

Prostaglandines H synthase (PHS) : cette enzyme est impliquée, au niveau de la moëlle osseuse, dans la métabolisation des hydroquinones issues de la métabolisation hépatique du benzène. Oxydation difficile in vitro, facile in vivo.

Acide benzoïque (acide carboxylique dérivé du benzène)

Réaction de phase II : conjugaison aux acides aminés ++

Les chats sont très sensible à l'acide benzoïque car ils ont peu de phénomènes de glucuroconjugaison.

CO

L'absorption s'effectue essentiellement par voie pulmonaire et est très rapide. L'absorption est favorisée par un rythme respiratoire élevé.

Combustion incomplète de matières organiques

Le CO va se fixer de manière stable mais réversible sur les structures héminiques (hémoglobine, myoglobine, et de manière générale sur toutes enzymes contenant un hème) dans tous les tissus. La fixation sur l'hémoglobine aboutit à la formation d'un composé relativement stable, la carboxyhémoglobine (HbCO).

La toxicité s'explique essentiellement par la liaison du CO aux structures héminiques et plus particulièrement par sa liaison à l'hémoglobine où il entre en compétition avec l'oxygène pour former la carboxyhémoglobine.

Cette liaison, stable mais réversible, empêche le transport de l'O₂, ce qui se traduit par une diminution la concentration sanguine en oxyhémoglobine et par conséquent, une diminution de l'oxygénation des tissus (hypoxie tissulaire) => le tranfert d'e- de la chaîne respiratoire est inhibé => pas de production d'ATP => cytotoxicité.

Rmq : CarboxyHb 200 x plus stable que Oxy Hb

=> forte diminution du pouvoir oxyphorique du sang

Analytique : dosage de l'HbCO et non du CO lui même

Antidote : **O2** en très grande qté

Amines aromatiques en général

Amine aromatique → oxydé par le cytochrome P450 → formation de l'hydroxylamine correspondante.

L'hydroxylamine est très présente au niveau des colorations capillaires ("Maladie des coiffeuses").

L'hydroxylamine à des propriétés électrophiles.

Elle peut ensuite subir une glucuroconjugaison puis une acétylation sur l'oxygène => si pH acide on a libération d'une forme très réactives (toxification) : la molécule conjuguée est hydrolysée, on va se retrouver avec de l'hydroxylamine au niveau rénal, conduisant à des adduits à l'ADN d'une part, et à des cancers de la vessie d'autre part.

Polymorphisme de la N-acétyltransférase (NAT)

Le polymorphisme génétique des NATs à des conséquences variables en terme d'effets indésirables.

Les acétyleurs lents (Afrique du nord, caucasiens) auront une meilleure protection vis à vis des amines aromatiques...



Aniline

L'aniline est absorbée majoritairement par voie pulmonaire ++ et cutanée mais aussi par voie digestive

Elle est métabolisée dans le foie et éliminée dans les urines sous forme de 4-aminophénol, de 2-aminophénol ou de métabolites secondaire à l'oxydation.

Dans l'organisme, elle subit d'abord une N-hydroxylation (CYP 2E) qui donne naissance à de la phénylhydroxylamine dont une partie se transforme en nitrobenzène (réaction réversible).

La phénylhydroxylamine va oxydée le fer de l'hème de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{3+}) => formation de méthémoglobine MetHb => incapable de fixer l'oxygène et de le transporter => perte du pouvoir oxyphorique.

Par ailleurs, des réactions de détoxification aboutissent à la migration de l'OH en position para (parahydroxyaniline) => élimination sans toxicité.

Elimination : Exsanguino transfusion si gdes méthémoglobinémies +/- hémolyse

Antidote : **VitC, Bleu de méthylène** = Réducteurs

Naphtylamine (HAP)

- **Source**: industrie de colorants, fumée de cigarette
- N-hydroxylation
- Glucuronoconjugaison
- Hydrolyse du conjugué au niveau urinaire (pH acide)
- Irritation vésicale
- Cancer de la vessie (à un degré moindre, cancer du côlon)

La bêta-naphtylamine est une amine aromatique. Elle est métabolisée par les cytochromes P450 pour former une hydroxylamine => N-hydroxylation.

Métabolisation idem que pour amines aromatiques en général.

/!\ L'hydroxylamine correspondante est un substrat de la PHS susceptible de transférer un atome d'hydrogène (forme XH) sur l'intermédiaire de l'acide arachidonique => on obtient alors une entité radicalaire $\text{NH}^\cdot$.

Ce radical, très réactif, peut :

- réagir sur lui-même par un phénomène d'auto condensation conduisant à des molécules très hydrophobes sans caractère toxique remarquable.

- réagir avec une molécule d'ADN ou d'ARN, et former des adduits à leur niveau, ce qui peut induire des mutations chimiques, ainsi que des cancers. C'est une des voies toxiques de la bêta-naphtylamine responsable d'un cancer de la vessie.



Isoniazide (médicament anti-tuberculeux)

L'absorption digestive après administration par voie orale est totale. La diffusion est large dans tout l'organisme, notamment dans le liquide pleural, le LCR ou le liquide ascite.

L'isoniazide va être métabolisé au niveau du foie. Il est acétylé par la NAT2, puis ce composé va être hydrolysé soit au niveau de la fonction CONH soit au niveau de liaison CONH. L'hydrolyse entraîne suivant le lieu :

- soit la formation d'un acide isonicotinique (anodin),
- soit la formation d'acétyl hydrazine qui sera oxydé par la p450 pour donner la N-hydroxylhydrazine hépatotoxique et neurotoxique.

Polymorphisme des NATs :

La capacité d'acétylation est variable selon les individus et sous contrôle génétique (transmission autosomique), permettant de différencier deux phénotypes : sujets acétyleurs rapides et sujets acétyleurs lents.

Les conséquences de cette différence de vitesse d'acétylation sont difficiles à déterminer : les effets secondaires neurologiques seraient plus importants chez les acétyleurs lents, avec moins d'effets hépatotoxique. Pour les acétyleurs lents, on observe plutôt une neuropathie et non pas des hépatotoxicités => le polymorphisme génétique des NATs à des conséquences variables en terme d'effets indésirable.

Les acétyleurs lents (Afrique du nord, caucasiens) auront une meilleure protection vis à vis des amines aromatiques.

La détermination de ces phénotypes permet d'adapter les posologies à chaque individu.

On a pu corréler certaines propriétés des acétyleurs lents avec certains cancers de la vessie, du foie ou des poumons dans le cas des fumeurs.

Certains composés issus de la réaction d'acétylation (donc moins polaires que les molécules d'origines) peuvent précipiter sur le lieu où ils se forment et deviennent insolubles => toxicité néphrologiques.

Barbiturique - Phénobarbital

Les barbituriques sont des molécules inductrices : ils peuvent provoquer l'induction de différent CYP

Les GST sont inductibles par les HAP (dont le benzopyrène) ou le phénobarbital :

=> même induction que le cytochromes P450

=> favorise l'élimination d'un métabolite toxique produit par le P450

Elimination : Charbon activé

Psychotropes

/!\ mésusage => suicide

Des associations de psychotropes (LSD, cannabis) avec l'alcool peuvent être employées à dessein pour provoquer un état de soumission chimique et une amnésie rétrograde => toxique fonctionnel

MEDIATOR (Benfluorex):

Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale, retrait 18 mai 2010: valvulopathies mortelles

Benzopyrène ou B(a)P = famille des HAP

Par voie digestive, le benzo[a]pyrène est absorbé rapidement.

Par inhalation, l'absorption est rapide, mais dépend de la forme sous laquelle le benzo[a]pyrène est administré et plus spécifiquement de la taille des particules sur lesquelles il est adsorbé.

Par voie cutanée, le taux d'absorption est estimé à 3 %

Le benzo[a]pyrène est rapidement distribué dans les différents organes. Du fait de sa forte liposolubilité, le benzo[a]pyrène est stocké dans les glandes mammaires et les autres organes riches en graisses. Il est ensuite progressivement relargué dans la circulation sanguine.

Il existe différentes voies métaboliques du benzo[a]pyrène comprenant de nombreuses réactions. Cependant, par rapport au risque cancérigène, la formation d'adduits à l'ADN semble être le mécanisme principal.

Dans ce cas, le benzo[a]pyrène a un métabolisme qui s'effectue principalement au niveau hépatique en deux phases :

- Dans un premier temps, le benzo[a]pyrène subit une oxydation induite par les cytochromes P450, ce qui donne lieu à la formation d'époxyde. Puis, après transformation par les époxy-hydrolases mitochondriales, il y a formation de dihydrodiols. Ces derniers sont alors oxydés en diol époxydes puis en tétrols par les cytochromes P450.

Les tétrols sont capables de se lier de façon covalente aux macromolécules des cellules, et en particulier aux protéines et à l'ADN pour former des adduits. Une partie de ces adduits, s'ils ne sont pas réparés, s'accompagnent de mutations génétiques dans les tissus => ce sont des agents d'initiation de la cancérogenèse.

=> liaisons covalente avec le O, N des bases puriques

=> la guanine est reconnu comme thymine

Il y a une autre issue, qui est la prise en charge par des enzymes de phase 2, car les époxydes se conjuguent très facilement au glutathion.

Dans ce cas-là, le composé est éliminé, et n'est donc plus toxique.

Le système enzymatique microsomal des cytochromes P450 est présent dans de nombreux tissus, en particulier au niveau pulmonaire, hépatique et cutané.

Il y a un polymorphisme génétique des principales enzymes impliquées dans la formation de ces adduits.

Le passage des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans le cytoplasme entraîne une induction spécifique de certaines enzymes (CYP 1As et GST) métabolisant les xénobiotiques.

- Les HAP vont se lier à un récepteur cytoplasmique AHR (Aryl Hydrocarbure Récepteur),

- on a ensuite une translocation du complexe formé vers le noyau,

- fixation à une séquence consensus XRE (Xenobiotic Responsive Element) au niveau du promoteur du gène 1A1.

- surexpression du gène 1A1 par augmentation de la transcription

Le benzo[a]pyrène et ses métabolites sont principalement éliminés dans les fèces, et une petite portion par voie urinaire. L'élimination par voie urinaire se fait à 80 % sous la forme de métabolites polaires.

Aparté sur les fumeurs :

Le tabac est riche en HAP.

On étudie l'augmentation la concentration en fluoxamine selon le caractère fumeur/non-fumeur et du caractère métaboliseur lent/normal.

Le caractère métaboliseur lent des non-fumeurs fait diminuer progressivement la concentration plasmatique en fluoxamine.

Les personnes qui ont les mêmes caractéristiques génétiques mais qui fument voit la demi-vie chuter de manière spectaculaire => ils deviennent des métaboliseurs rapides. La cigarette entraîne une accélération du métabolisme.

Paracétamol

/ \ mésusage => suicide ou intoxication accidentelles

Le paracétamol (N-acétyl-para-aminophénol ou APAP) est l'analgésique/l'antipyrétique non salicylé le plus communément utilisé de par le monde depuis sa mise en vente libre vers les années 1950.

Les cas d'hépatotoxicité sévère (insuffisance hépato-cellulaire) sont très fréquents.

Métabolisme hépatique

Le point essentiel est que le métabolisme du paracétamol dépend de la dose administrée.

Paracelse : « c'est la dose qui fait le poison ».

A dose « thérapeutique » (3 g/jour), plus de 85% du paracétamol administré sera gluco- ou sulfo-conjugué, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une fraction minime (5-8%) sera métabolisée via le cytochrome P-450 (surtout l'isoforme CYP-2E1 et accessoirement les isoformes CYP-1A2 et CYP-3A4) en un intermédiaire électrophile hautement réactif et toxique : le N-acétyl p-benzoquinimine (NAPQI).

Ce composé est, en situation normale, inactivé par le glutathion hépatique qui s'y fixe au moyen de ses radicaux sulfhydryles, puis éliminé.

A dose toxique, il se produit une saturation des voies de glucuroconjugaison et de sulfation, de telle sorte qu'une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P-450, donnant lieu à une production accrue de dérivé toxique NAPQI. La concentration de ce métabolite actif dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion.

Le NAPQI, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centro-lobulaire.

Traitement de l'intoxication au paracétamol

- l'évacuation rapide et aussi complète que possible du contenu gastrique => substance carbo-absorbable

- administration de GSH => mais absorption limitée

- l'administration la plus précoce possible de l'antidote : la N-acétylcystéine (Fluimucil®), donneur de groupements -SH qui, au contraire de glutathion, traverse les membranes cellulaires.

Élimination : Charbon activé

Antidote : **N-acétylcystéine** = précurseur glutathion qui va se fixer au métabolite et le détoxifier

Fluor

☐ Présent sous forme de F⁻ dans l'organisme

☐ Cibles de F⁻: hémostase, coagulation, os et dents

☐ Fluorure de calcium (CaF₂) insoluble

☐ Avec le calcium des os et des dents: formation de fluoro-apatites Ca₅(PO₄)₃F

☐ Perturbations des structures osseuses

☐ Perturbation des structures dentaires (enfant, formation de la 2^{ème} dentition)

☐ Notion de dose: faible concentration = effet bénéfique, forte concentration: effet délétère

☐ Fluorose = minéralisation excessive (détérioration de l'émail, cassures, ...)

☐ Problème de la distribution de Fluor: eau de boisson, sel ...

Le méthanesulfonate d'éthyle

Souvent abrégé EMS, c'est un composé organique mutagène tératogénique et présumé cancérigène, de formule CH₃SO₃C₂H₅.

Il produit des mutations génétiques aléatoires par substitution de nucléotides. Le groupement éthyle de l'EMS réagit (alkylation) avec la guanine de l'ADN, formant une base anormale O-6-éthylguanine reconnu comme adénine. Problème lors de la réplication de l'ADN

Composés chlorés (halogéné)

Le tétrachlorure de carbone est absorbé principalement par inhalation et par voie orale.

L'absorption cutanée est moins importante et moins rapide.

Le tétrachlorure de carbone est activé par les cytochromes P450 pour former un radical trichlorométhyl.

Le radical peut se fixer à des molécules cellulaires (ADN, protéines, lipides) altérant des métabolismes essentiels comme celui des lipides (dégénération graisseuse).

Des adduits résultant de l'action du CCl₃ sur l'ADN sont observés.

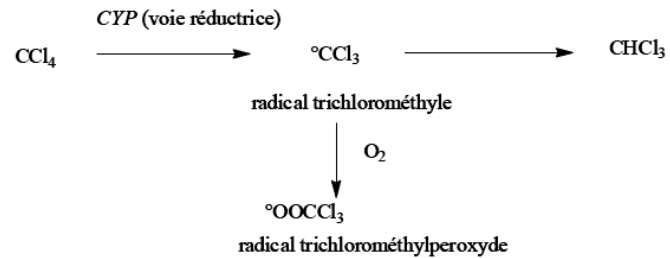
Le radical CCl₃* peut également réagir avec l'oxygène pour conduire

à la formation d'un radical trichlorométhyl peroxyde hautement réactif.

Ce radical initie la chaîne des réactions de peroxydation lipidique. Il en résulte une destruction d'acides gras poly-insaturés, en particulier ceux associés aux phospholipides.

La perméabilité des mitochondries, du réticulum endoplasmique et des membranes plasmiques est altérée => trouble de l'homéostasie calcique.

Le radical trichlorométhyl peut aussi subir des réactions anaérobies conduisant à la formation de chloroforme.



Elimination : CO et COCl₂ sont des toxiques suffocantes donc pas d'élimination pas respiration artificielle

Paraquat (herbicides)

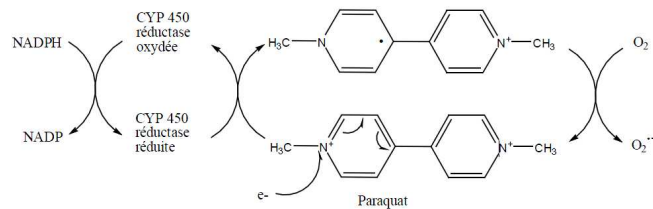
Intoxication phytosanitaire

Toxique sous forme de radicaux libre

Radical => nécrose du poumon (CYP 450)

Radical libre très instable (10-6 sec)

Grande réactivité :



Irradiation UVA sur O2

=> production d'un DRO = anion superoxyde

=> stress oxydant etc...

Cf document

Digitalique

Antidote : **Digidot**

Ac = **fragment Fab** créé une compétition sur le récepteur

Benzodiazépines

Antidote : **Flumazénil** = compétition sur récepteurs GABA

Morphine

Antidote : **Naloxone**, **Nalorphine** = antagonistes compétitifs