

Introduction à la toxicologie :

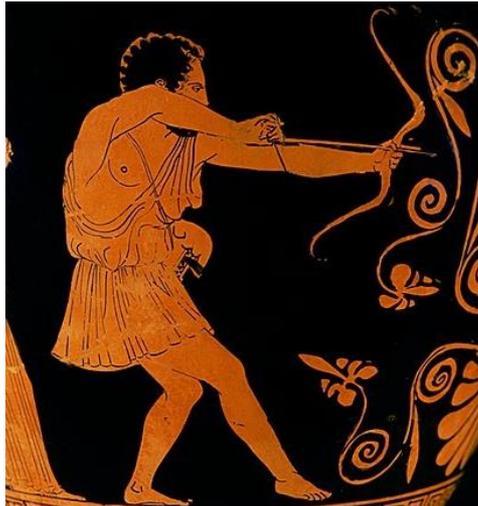
Rôle du métabolisme dans la toxicité des médicaments

Mardi 19 novembre 2024

Kévin HARDONNIÈRE

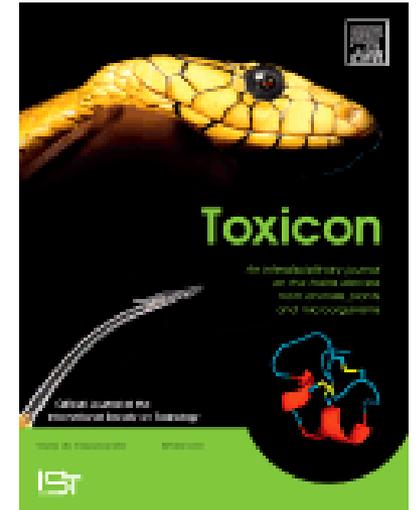
Définitions et concepts importants en toxicologie

Étymologie



Le terme “**Toxicologie**” vient du grec :
“**Toxicon**” (poison)
“**Logos**” (enseignement)

Littéralement la Science des poisons



Initialement la science des poisons d’origine végétale et animale...

Un peu d'histoire...

2800 avant J.C



Shen Nong

Description des effets toxiques de l'aconit, du sulfure d'arsenic et de l'opium

1550 avant J.C



Papyrus Ebers



Crocus sativus

Ce manuscrit compile plus de 700 drogues et poisons dont il décrit les effets délétères

Un peu d'histoire... (2)



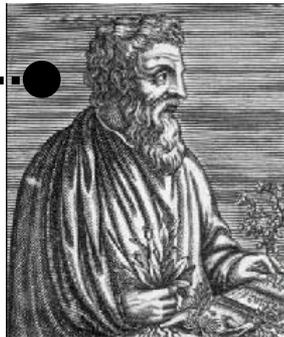
-120 -63 av J.C



Mithridate VI

Concept de « Mithridatisation »

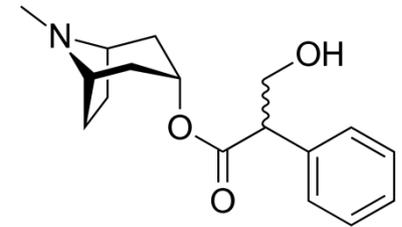
40 - 90



Dioscoride



« De Materia Medica »



Atropine

Un peu d'histoire... (3)

1493 - 1541



Paracelse

« *Dosis sola facit venenum* »

Enseignement des poisons dans les études médicales

1794 - 1846



James Marsh



Détection de l'arsenic dans les échantillons biologiques

1960

Création du 1^{er} institut de Recherche spécialisé en Toxicologie en Allemagne

La toxicologie, définition

La toxicologie est l'étude de l'**effets nuisibles des substances sur les organismes vivants**. Elle décrit les **différents types d'effets en fonction de la dose** ainsi que les **mécanismes d'actions cellulaires, biochimiques et moléculaires** et leur évolution cinétique.

Approche multidisciplinaire

Biologie cellulaire et moléculaire,
Physiologie,
Chimie,
Médecine,
Physique,
Écologie des populations
Épidémiologie, statistiques...etc.



Comprendre les paramètres inhérents au mode d'action du toxique

Exposition
Intoxication
Risque
Toxicité
Danger ou atteinte

Connaissance la plus fine possible des perturbations induites par les xénobiotiques

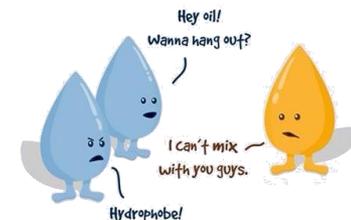
Définition et propriétés des xénobiotiques

xénobiotique n.m.

Molécule d'origine étrangère à un organisme, présente exceptionnellement dans l'organisme et qui n'est ni un substrat, ni un produit habituel des réactions métaboliques.

Ces molécules de faible poids moléculaire sont de nature très variée; elles regroupent par exemple les contaminants alimentaires, les composés synthétiques ou leurs sous-produits, les médicaments et les polluants environnementaux.

- ✓ Ces composés sont généralement **lipophiles**;
- ✓ **Passage membranaire** par diffusion;
- ✓ Transportés par les **lipoprotéines** dans le sang,



science Fried art. 2013.

Nécessité d'une conversion chimique pour faciliter leur excrétion !

Origine des xénobiotiques

Xénobiotiques : substance étrangère introduite dans l'organisme



synthétiques



naturels



Végétaux



Animaux



Bactéries



Champignons

Iatrogénèse médicamenteuse :

Du grec iatros = médecin et genos = origine, cause

Tout médicament des effets bénéfiques, mais aussi des **effets indésirables**.

Il peuvent provenir du médicament lui-même, de son association avec un autre médicament, de son incompatibilité avec le malade ou d'une **erreur de prise**.

Spécificité *versus* sélectivité

Danger *versus* Risque

Danger *versus* risque

Danger :

Mode d'action du toxique



Risque :

Traduction de ce danger !



Toxicologie/Pharmacovigilance/Pharmacoepidemiologie

L'exemple des médicaments tératogènes

Une substance dite « **tératogène** » est susceptible de provoquer des **malformations chez les enfants** dont la mère a été traitée pendant la grossesse.

Dans la population générale, environ 2 % des enfants naissent avec une malformation majeure. **Un produit tératogène augmentera cette fréquence globale**, ou seulement celle d'un type spécifique de malformations.

Médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins les 2 premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle

Médicaments tératogènes avérés à proscrire pendant au moins les 2 premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle

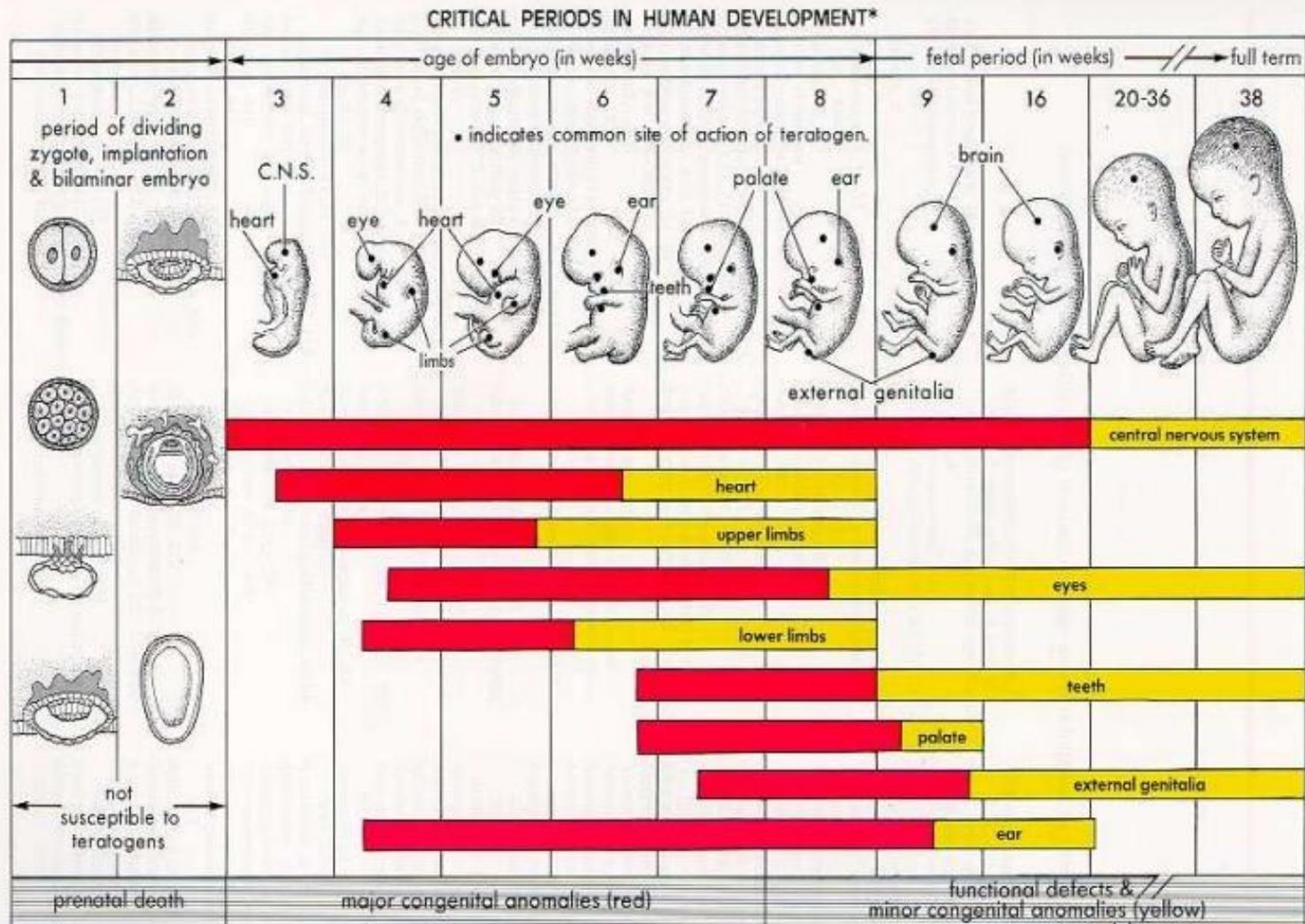
- Acide valproïque (Dépakine®, Dépakime®, Dépakote®, Micropakine®)
- Acitrétine (Soriatane®)
- Diéthylstilbestrol (Distilbène®)
- Isotrétinoïne par voie orale (Contrace®, Curacné®, Procuta®) et autres rétinoïdes oraux (alitrétinoïne – Toctino®)
- Misoprostol (Gymiso®, Misoone®)
- Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®)
- Thalidomide
- Testostérone et danazol (Danatrol®) (effet uniquement sur les foetus féminins)
- Antimitotiques, par exemple :
 - Méthotrexate
 - Cyclophosphamide
 - (...)

Médicaments tératogènes avérés utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre*

- Lithium (Téralithe®)
- Carbimazole (Néomercazole®, Thyrozol®)
- Anticoagulants oraux (AVK)
 - Warfarine (Coumadine®)
 - Acénocoumarol (Sintrom®)
 - Fluindione (Préviscan®)
- Certains antiépileptiques :
 - Carbamazépine (Tégrétol®)
 - Phénobarbital et apparentés (Gardéнал®, Primidone®)
 - Topiramate (Epilemax®)

* Malgré leurs effets tératogènes connus et en raison de leur bénéfice thérapeutique, les médicaments ci-dessus peuvent être utilisés pendant les 2 premiers mois de grossesse si aucune option thérapeutique plus sûre n'est disponible. La surveillance prénatale sera ciblée sur les effets décrits.

La notion de fenêtre d'exposition



Le thalidomide



Utilisé à partir de 1957 pour traiter l'état nauséux de la femme enceinte



« Phocomélie », atrophie des membres
Implantation directe des mains et des pieds sur le tronc

Acide valproïque : antiépileptique



Troubles du spectre autistique

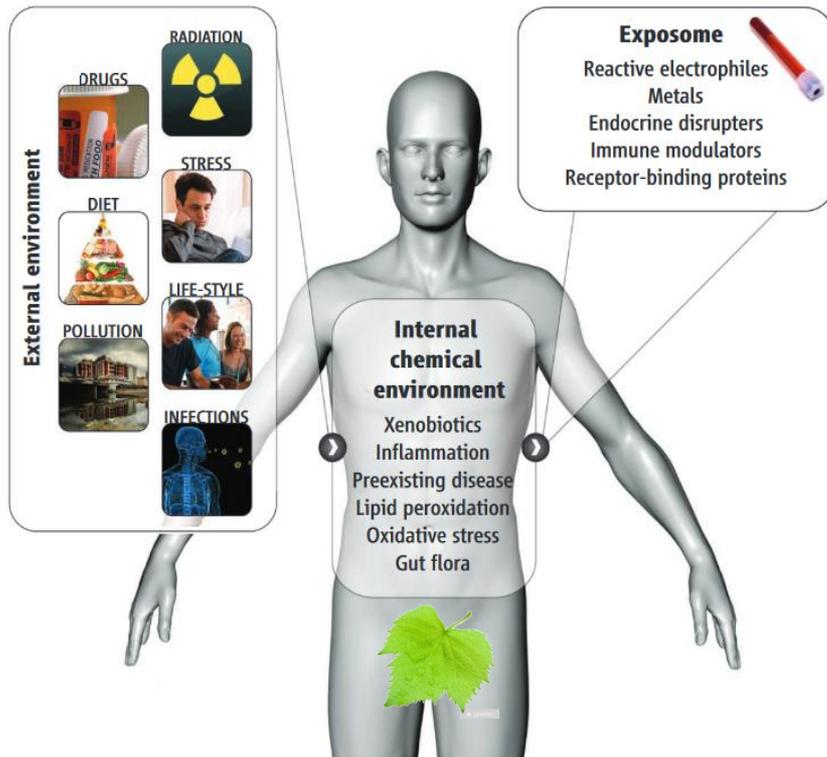
Atteintes neurologiques importantes

Retards psychomoteurs sévères

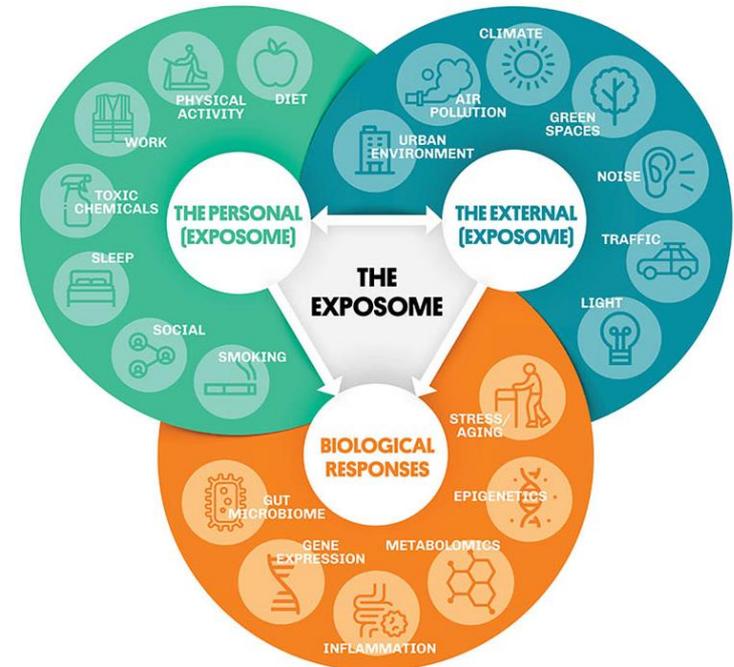
Malformations physiques

**Spina bifida
Hypospadias**

L'exposome



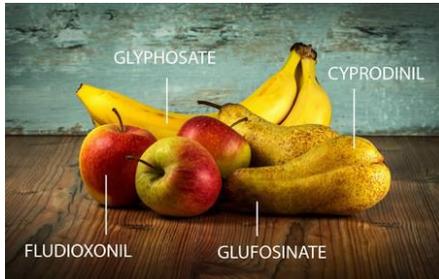
Rappaport and Smith (2010) Science 330(6003): 460-461 DOI: 10.1126/science.1192603



La notion d'« exposome » se réfère à la totalité des expositions (externes et internes) auxquelles un individu va être soumis tout au long de son existence

Exposition aux xénobiotiques

Expositions professionnelles, intoxications accidentelles, pollutions environnementales, facteurs liés au mode de vie...etc.

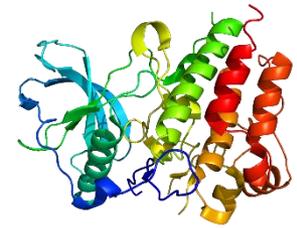


Effet cocktail : exposition chronique à une multitude de substances présentes chacune à des faibles doses

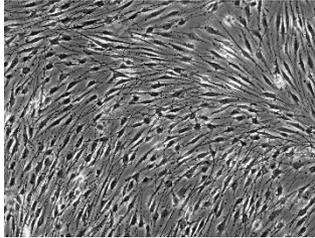
On estime que l'environnement chimique d'un individu comprends en moyenne plus de 100 000 molécules différentes !!!

Certaines de ses molécules vont pouvoir entrainer des effets adverses sur la santé des individus.

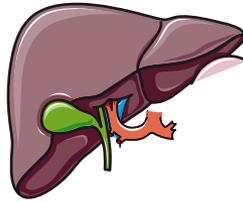
Etude des interactions entre un agent toxique et sa cible



Moléculaire



Cellules



**Organes
et tissus**



**Individu
Organisme**



**Populations
et écosystème**

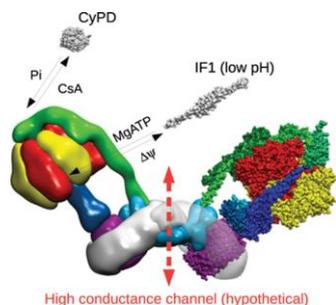


Environnement

Caractériser les perturbations induites par les xénobiotiques à différents niveaux

Toxicité d'organe cible

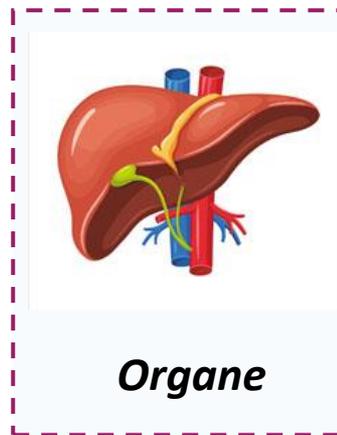
Il est primordial de connaître les **mécanismes toxiques à l'échelle de l'organe** afin de bien comprendre les **conséquences cliniques** d'une exposition à un xénobiotique



Moléculaire



Cellulaire



Organe



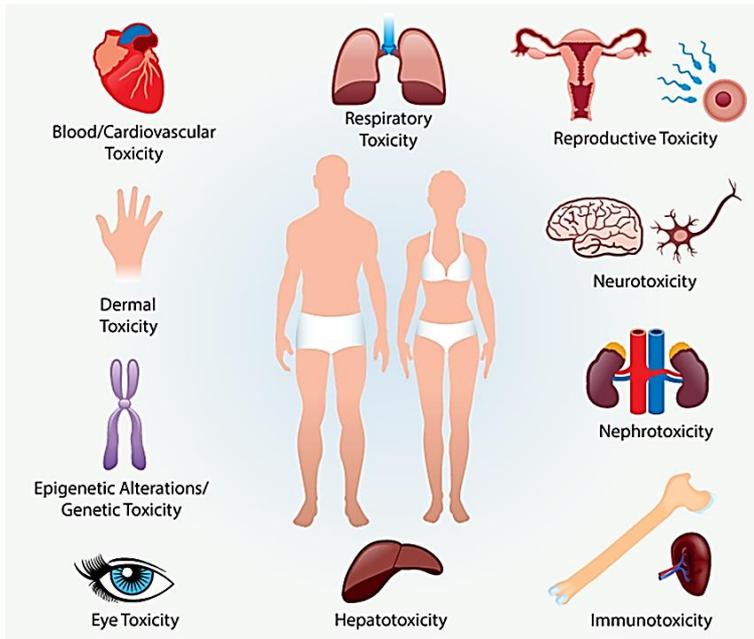
De l'individu

**Toxicologie
clinique**

Les notions **anatomiques, histologiques et physiologiques** sont essentielles pour la compréhension des **effets toxiques d'une substance chimique sur un organe cible**

Exemples

Il existe un large spectre d'atteintes spécifiques au niveau des organes



Toxicité	Organe affecté	Exemple de composé
Hépatotoxique	Foie	Tétrachlorure de carbone
Cardiotoxique	Cœur	Glycosides
Myélotoxique	Moelle osseuse	Cisplatine
Ototoxique	Oreille interne	Aminoglycosides
Néphrotoxique	Reins	Sels de cadmium
Neurotoxique	Système nerveux	Acrylamide
Pneumotoxique	Poumons	Paraquat

Champs disciplinaires

Pour répondre à ces différentes problématiques, on distingue de très nombreuses spécialités dont voici quelques exemples non exhaustifs :

Toxicologie clinique



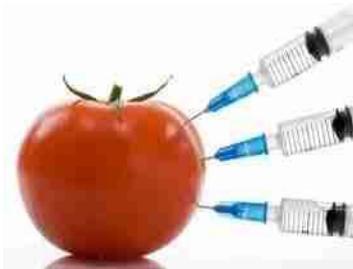
Évaluation des risques

Probabilité	4	Risque modéré	Risque important	Risque critique	Risque critique
	3	Risque limité	Risque modéré	Risque important	Risque critique
	2	Risque limité	Risque modéré	Risque modéré	Risque important
	1	Risque limité	Risque limité	Risque limité	Risque modéré
		1	2	3	4
		Gravité			

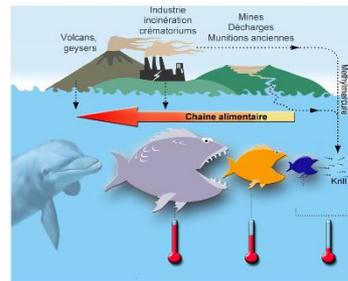
Tox° professionnelle et industrielle



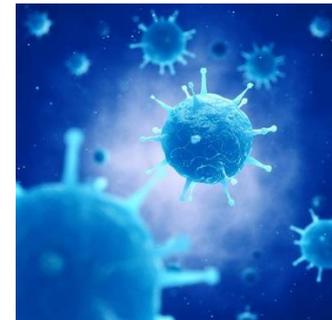
Toxicologie alimentaire



Écotox°

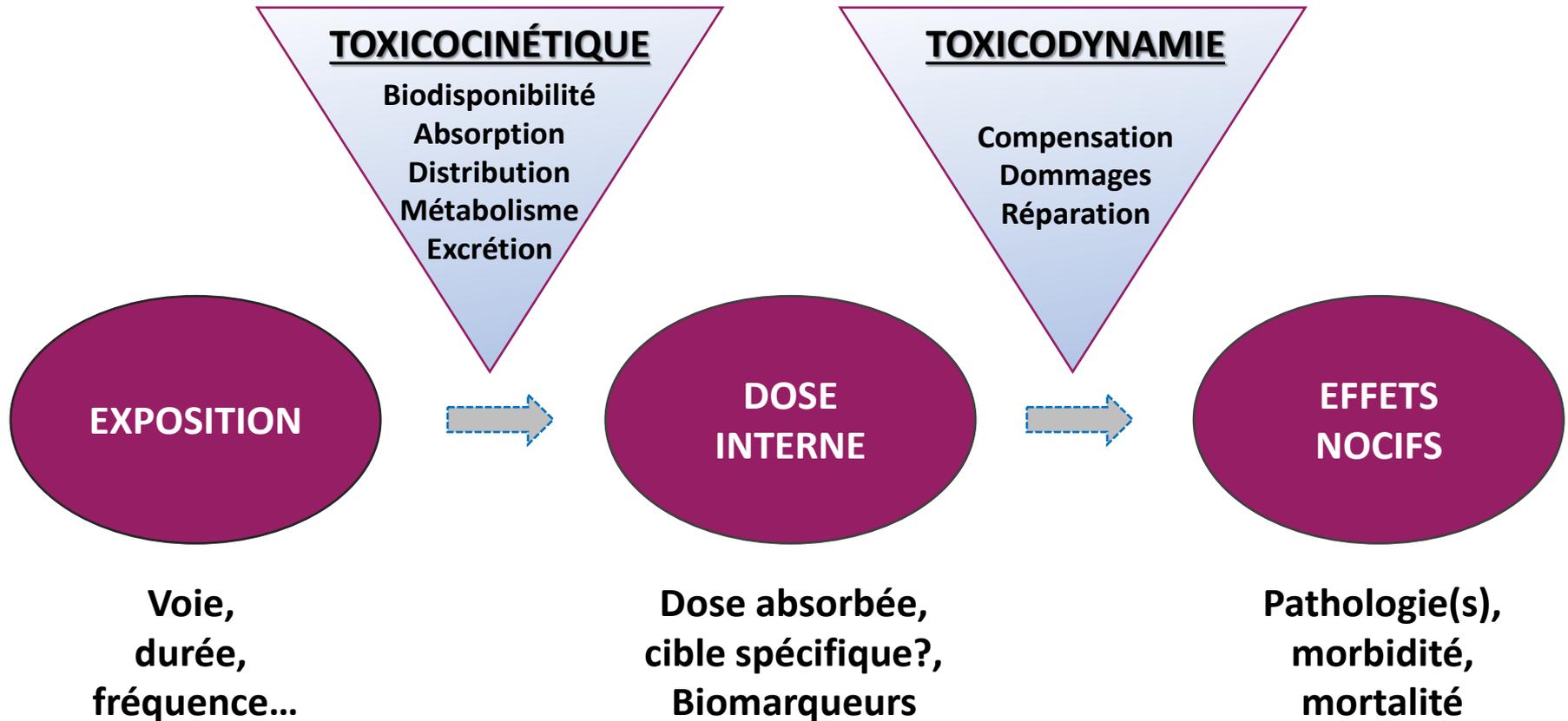


Immunotox°



Lien entre exposition et effet adverse

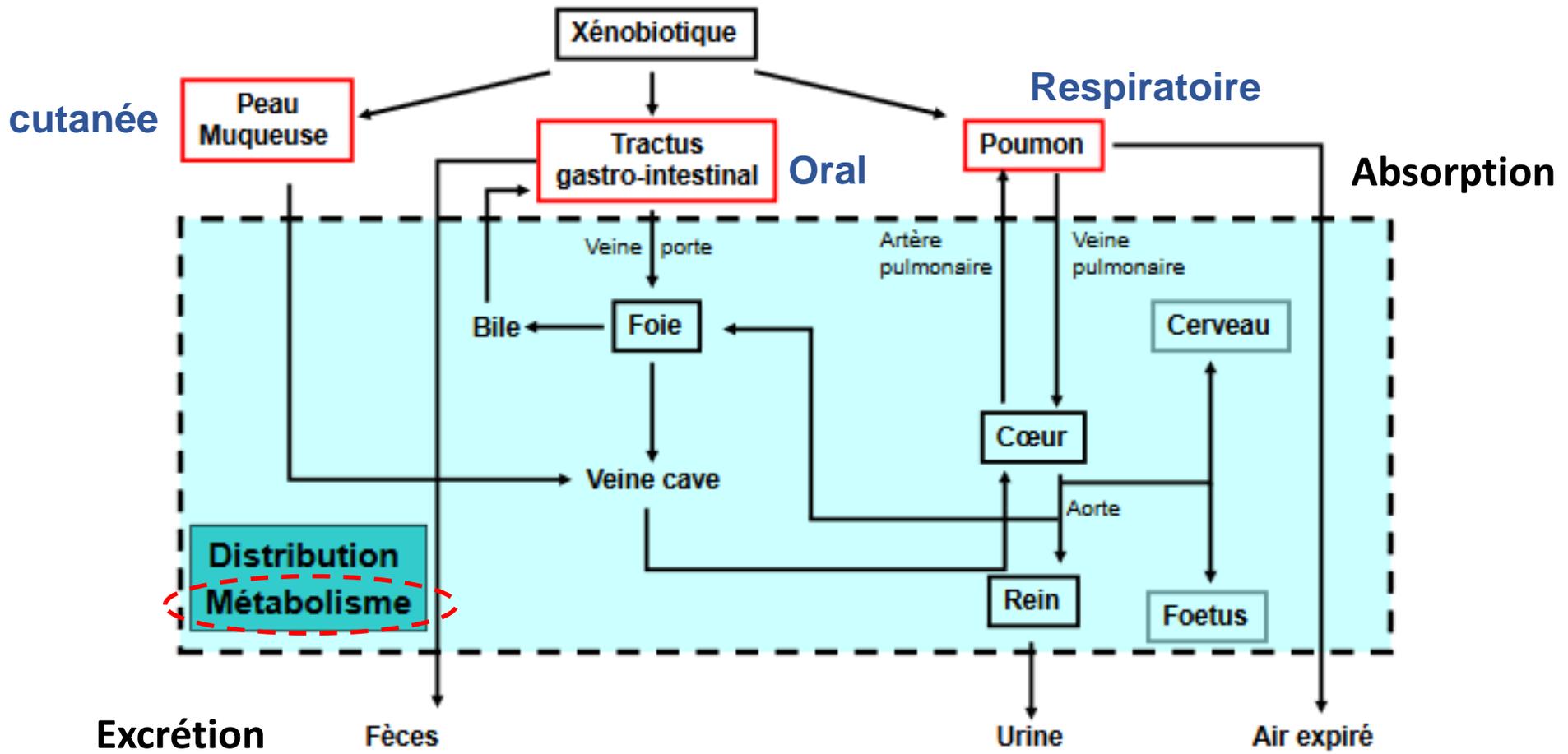
Base mécanistique des évènements conduisant à une atteinte de la santé liée à l'environnement



Représentation schématique des principaux paramètres inhérents à la réponse toxique

ADME

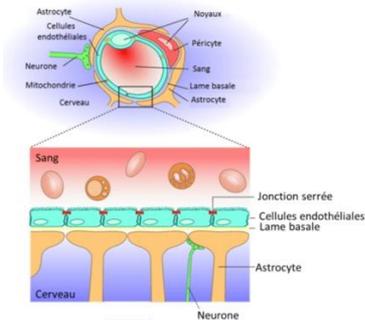
Voies d'exposition



Les liens entre métabolisme et toxicité feront l'objet de la seconde partie de ce cours !

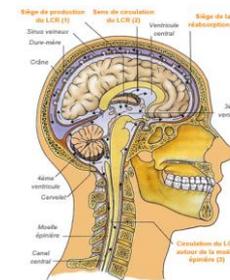
Passage des barrières internes de l'organisme

Hémato-encéphalique



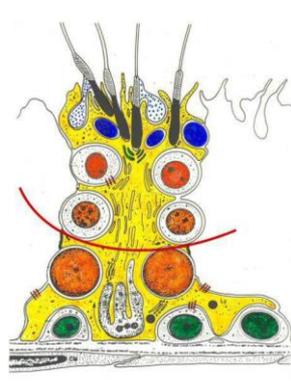
Cellules endothéliales des capillaires cérébraux/jonctions serrées (péricytes/astrocytes)

Hémato-liquidienne



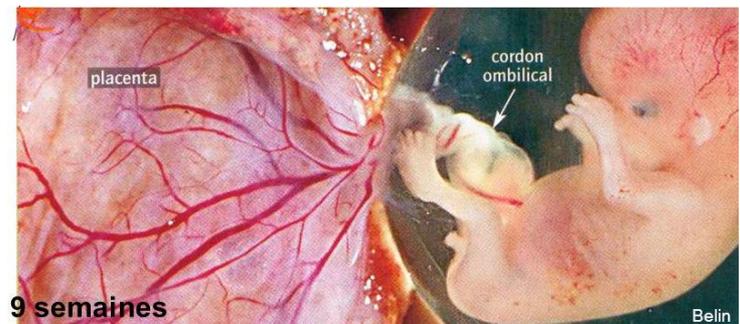
Cellules épithéliales/ jonctions serrées au niveau des plexus choroïdes (épendymocytes)

Hémato-testiculaire



Cellules de Sertoli/ jonctions serrées

Foeto-placentaire



Fœtus de 9 semaines

Belin

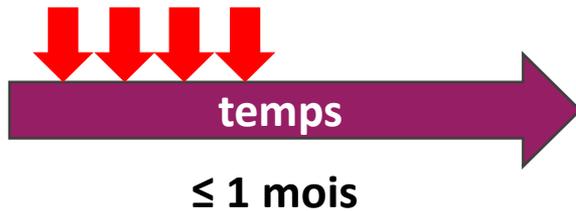
Toxicité des temps courts

↓ Exposition unique

Toxicité aiguë



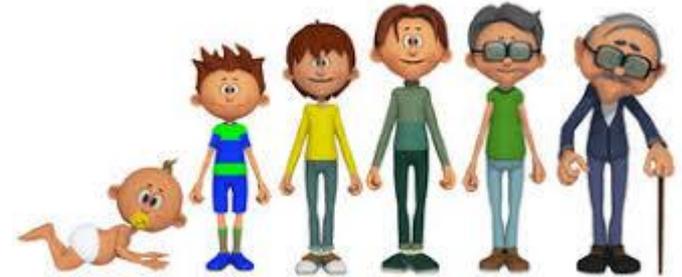
Toxicité subaiguë



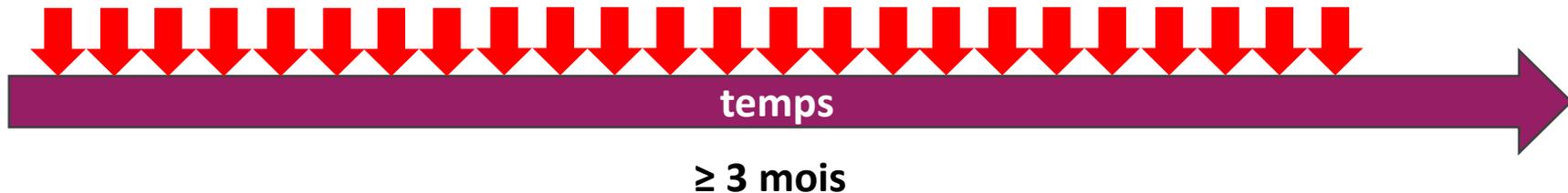
Étude à court terme
Danger immédiat pour l'organisme

Toxicité des temps longs

Toxicité subchronique

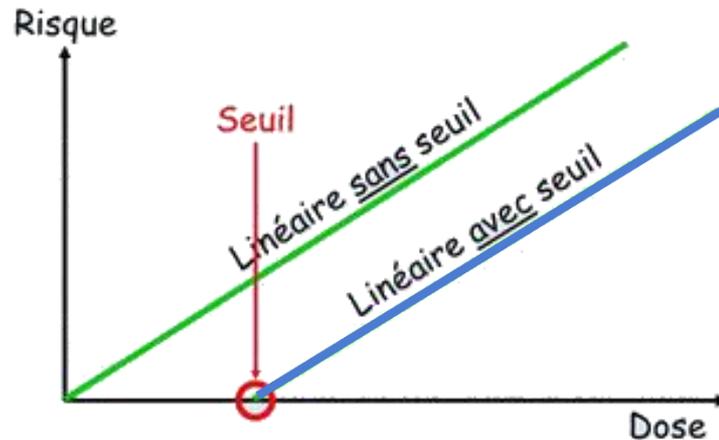


Toxicité chronique



Le terme de toxicité chronique est moins normalisé et implique généralement une exposition répétée à des doses non léthales

Seuil de toxicité



Effet linéaire sans seuil

Survient quelque soit la dose

Probabilité de survenue augmente avec la dose

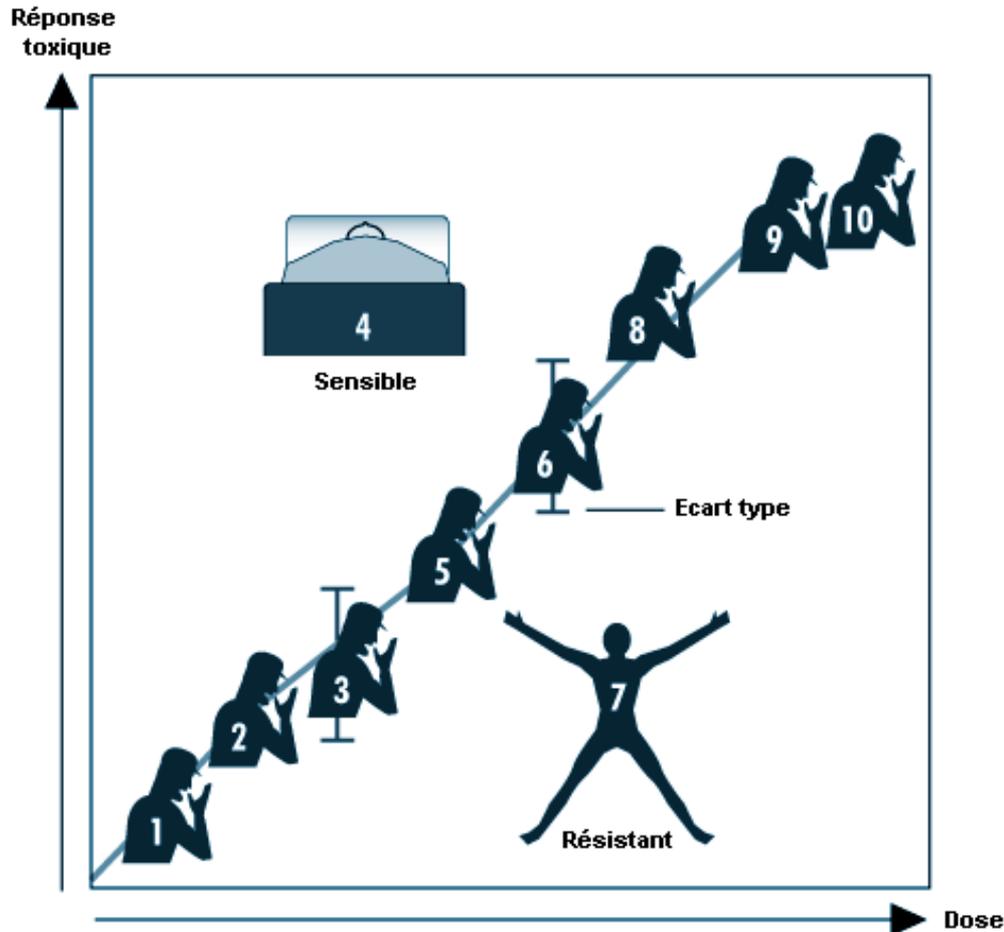
Effet linéaire avec seuil

Survient au-delà d'une certaine dose

Sous cette valeur seuil, l'effet est considéré comme nul

L'intensité de la dose augmente à mesure que l'on dépasse cette valeur seuil

Susceptibilité individuelle



Variabilité interindividuelle

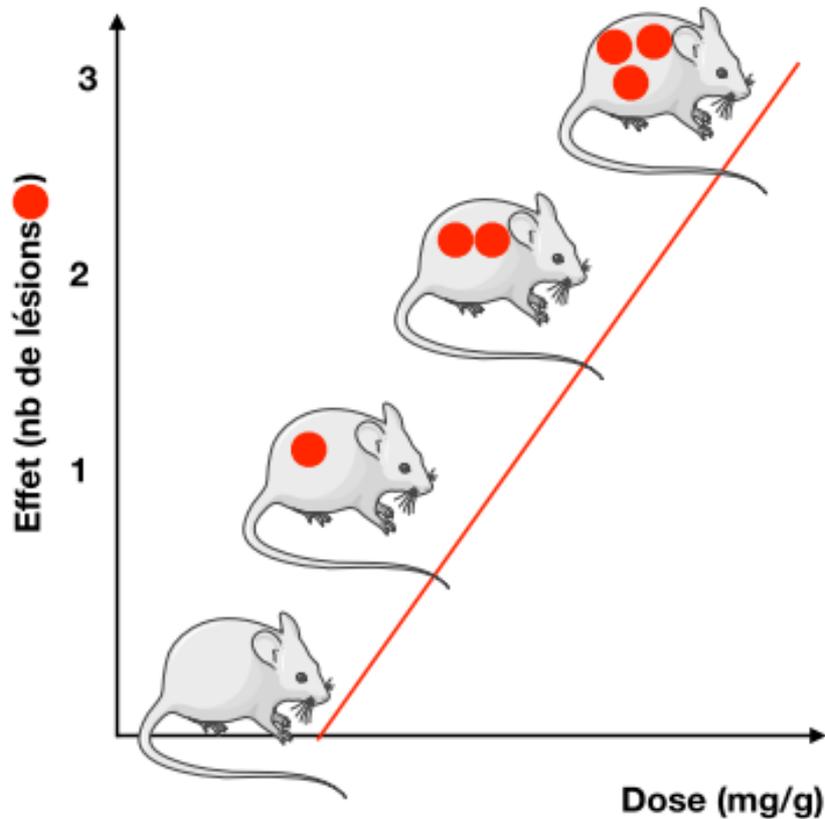
État physiopathologique

Statut génétique/ épigénétique

Facteurs comportementaux

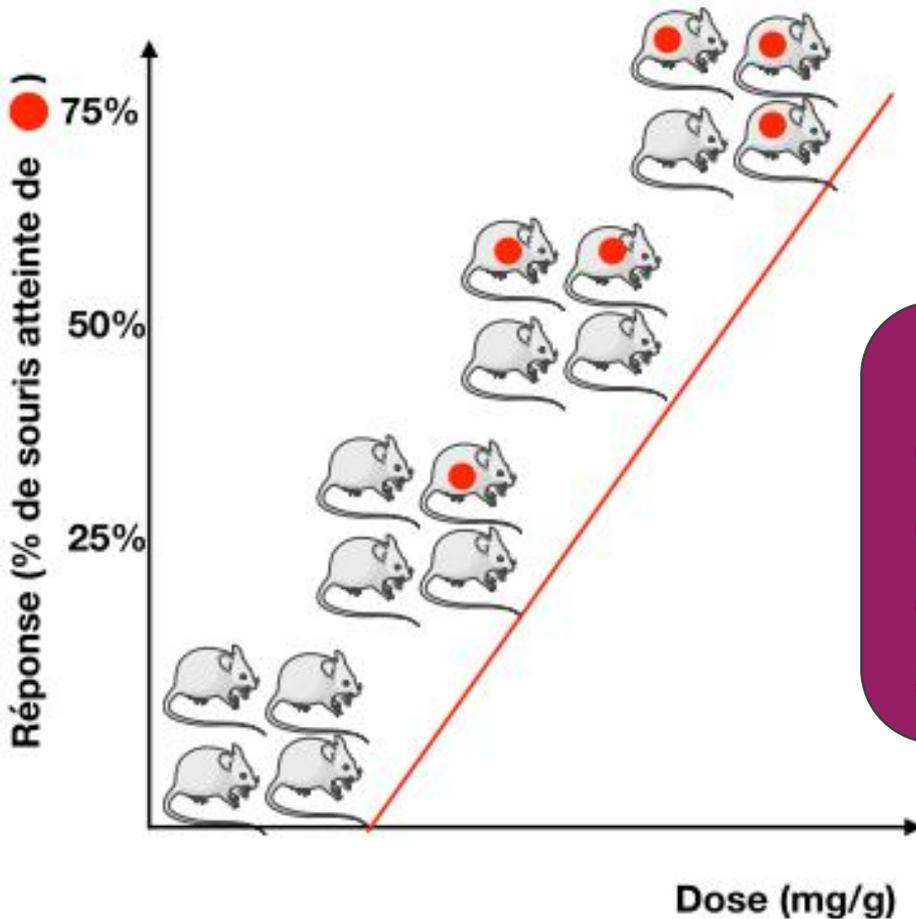
Facteurs environnementaux

Effet dose / individu



La *relation dose-effet* est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu.

Effet dose / population

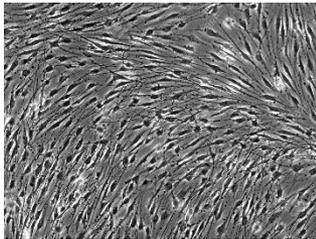


La *relation dose-réponse* désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant une atteinte spécifique.

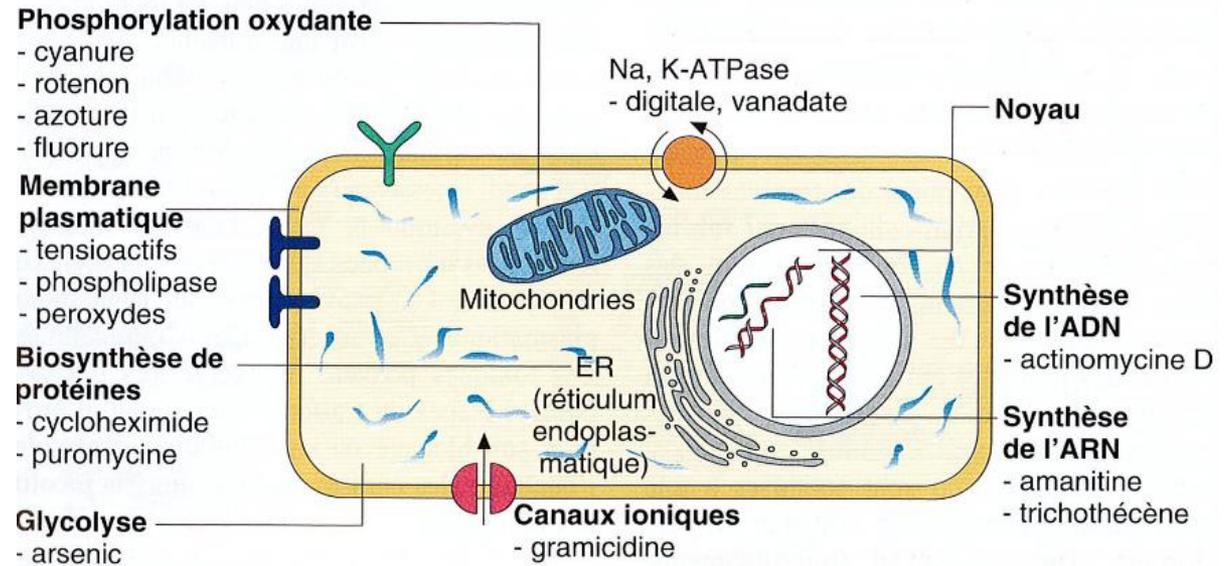
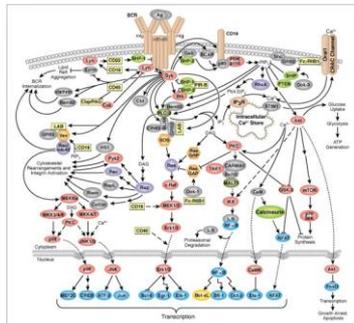
Mécanismes d'action en toxicologie

L'exemple de la toxicité cellulaire

Points d'attaque biochimiques des composés toxiques au niveau cellulaire



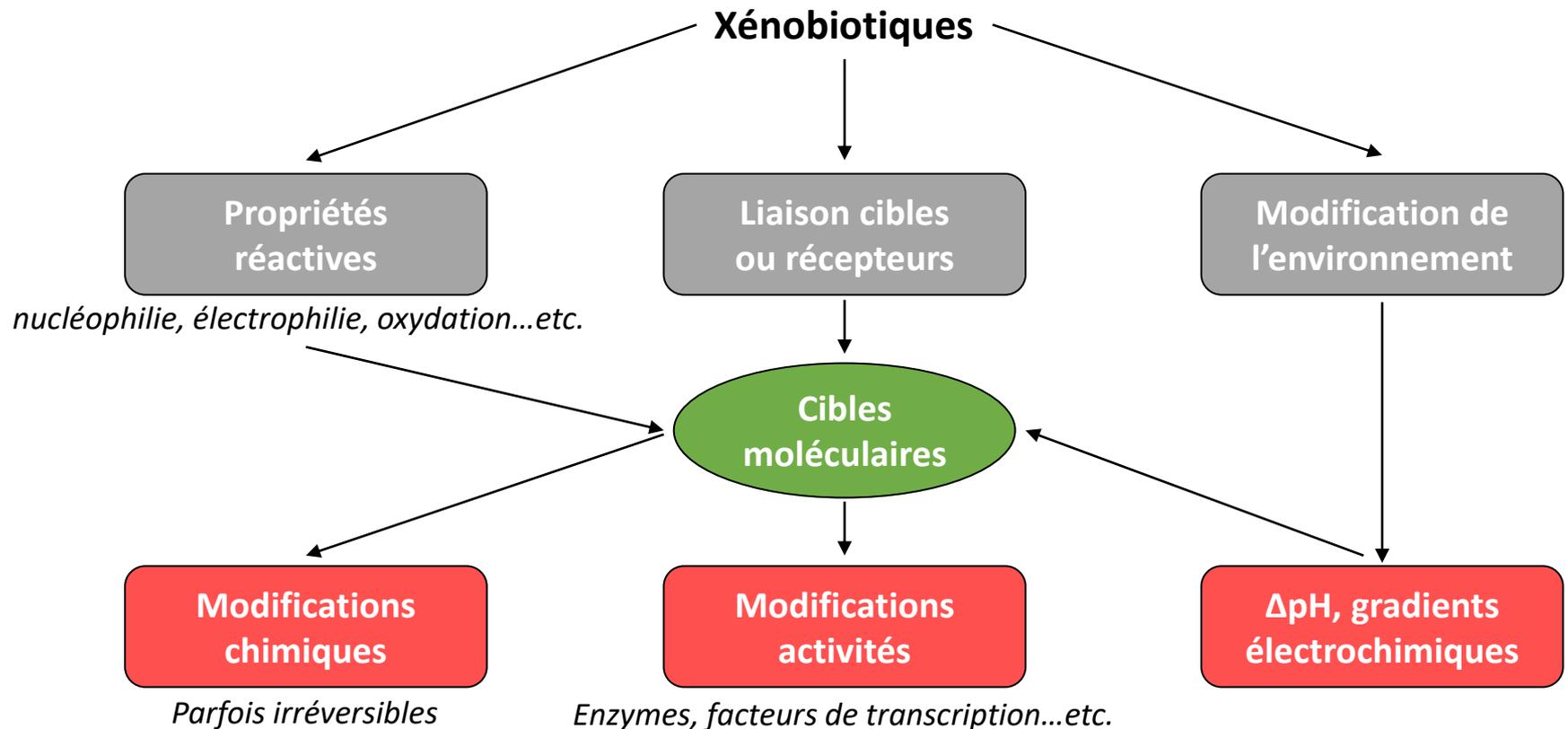
Cellulaire



Approche mécanistiques,
voies de signalisation ?

Effets cellulaires et moléculaires des xénobiotiques

Comme toute substance chimique, les xénobiotiques peuvent **moduler les processus cellulaires** via **plusieurs mécanismes plus ou moins spécifiques**.



Mécanismes généraux modulés par les xénobiotiques

- ✓ Les mécanismes d'action et les voies de signalisation activées par les toxiques sont particulièrement **nombreux et de nature variée**;
- ✓ **Interactions** avec les processus cellulaires physiologiques (homéostasie);
- ✓ Trois types de voies de signalisation activés par les xénobiotiques.

Voies adaptatives spécifiques

- Détection des xénobiotiques;
- Mécanisme de signalisation permettant d'activer leur élimination (RAh / CAR / PXR...etc.);

Ces voies de signalisation sont essentielles dans l'interaction avec l'exposome

Voies adaptatives générales

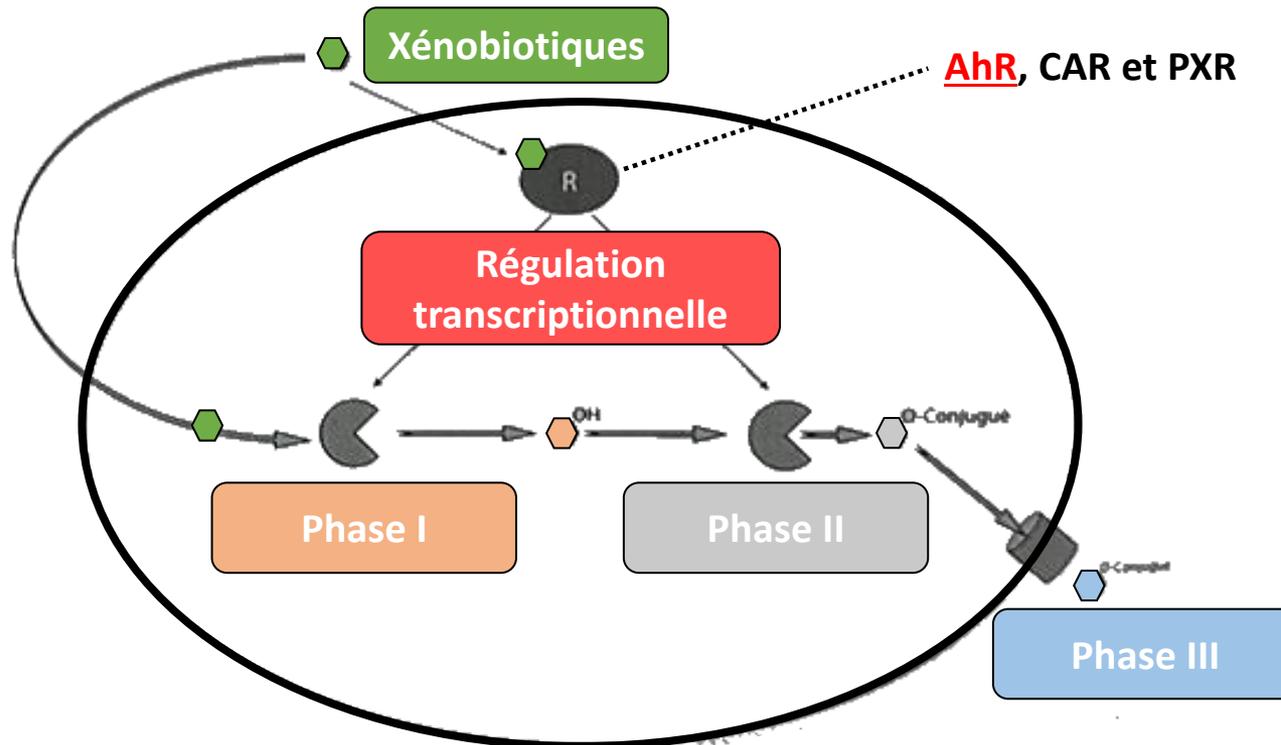
- Activation de cascades de signalisation ayant un large spectre de fonctions biologiques;
- Moins exclusifs aux xénobiotiques (p53, NF-kB, NRF2...etc.);

Voies non adaptatives

- Voies ciblées par les xénobiotiques en dehors de tout rôle adaptatif;
- Médicament utilisé pour perturber telle ou telle voie biologique;
- un polluant qui perturbe un système hormonal donné.

Voies adaptatives spécifiques

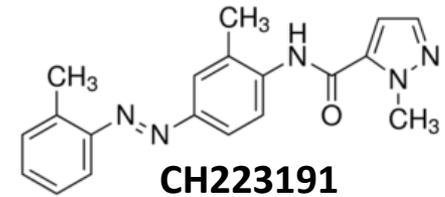
Les récepteurs aux xénobiotiques ont **fonctionnellement évolué** en senseurs cellulaires, capables de reconnaître les stimuli endogènes et exogènes, afin de **réguler la transcription** des gènes codant pour les enzymes et les transporteurs assurant **le métabolisme de ces xénobiotiques**.



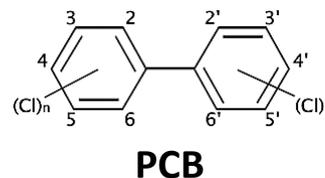
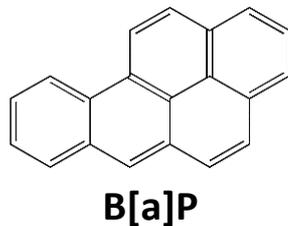
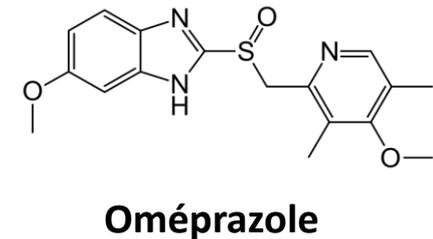
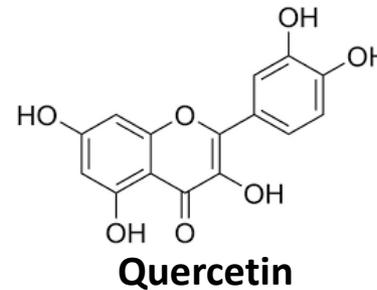
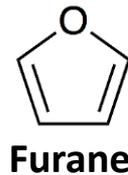
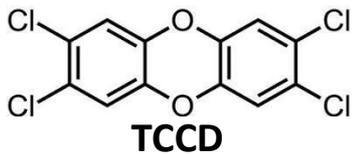
L'exemple du récepteur Ah

- ✓ Récepteur Ah ou AhR (*aryl hydrocarbon receptor*);
- ✓ Il s'agit du **premier récepteur aux xénobiotiques identifié**;
- ✓ **Expression quasi-ubiquitaire** chez les vertébrés.

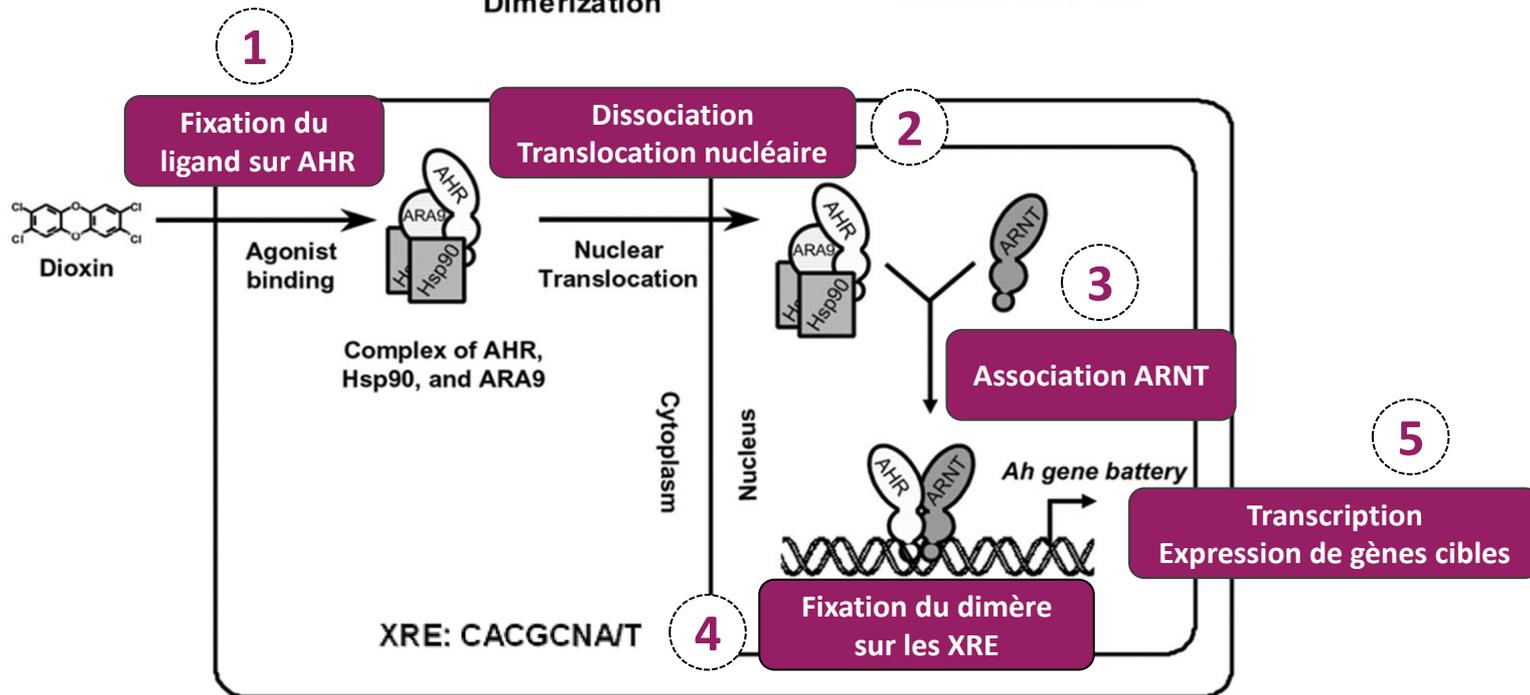
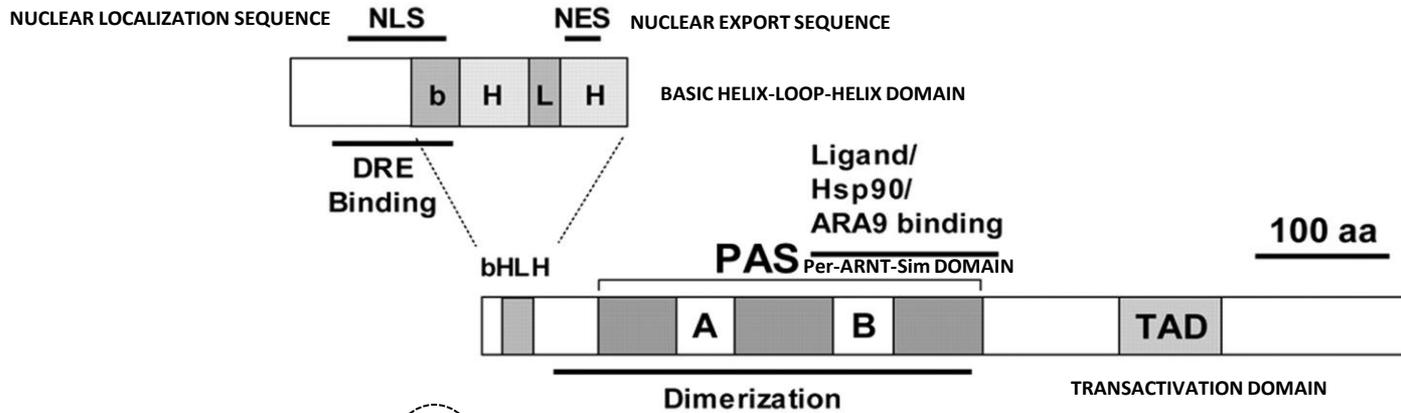
Inhibiteur du récepteur Ah



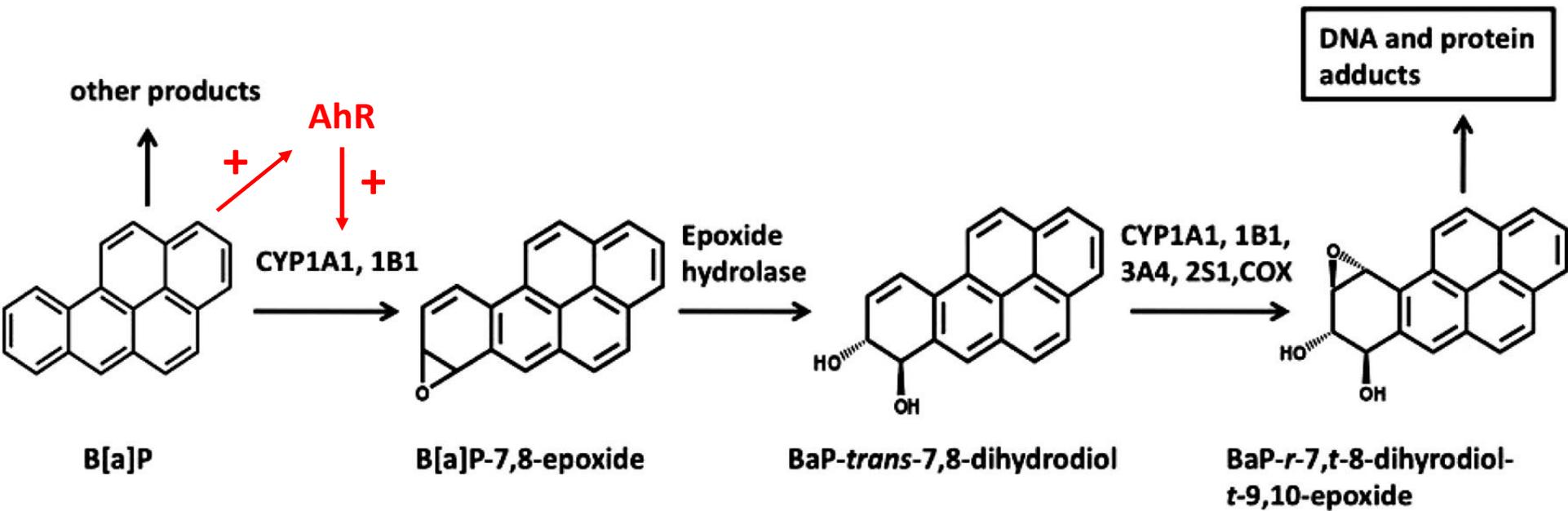
Exemple de Ligands du récepteur Ah



Structure et activation du récepteur Ah

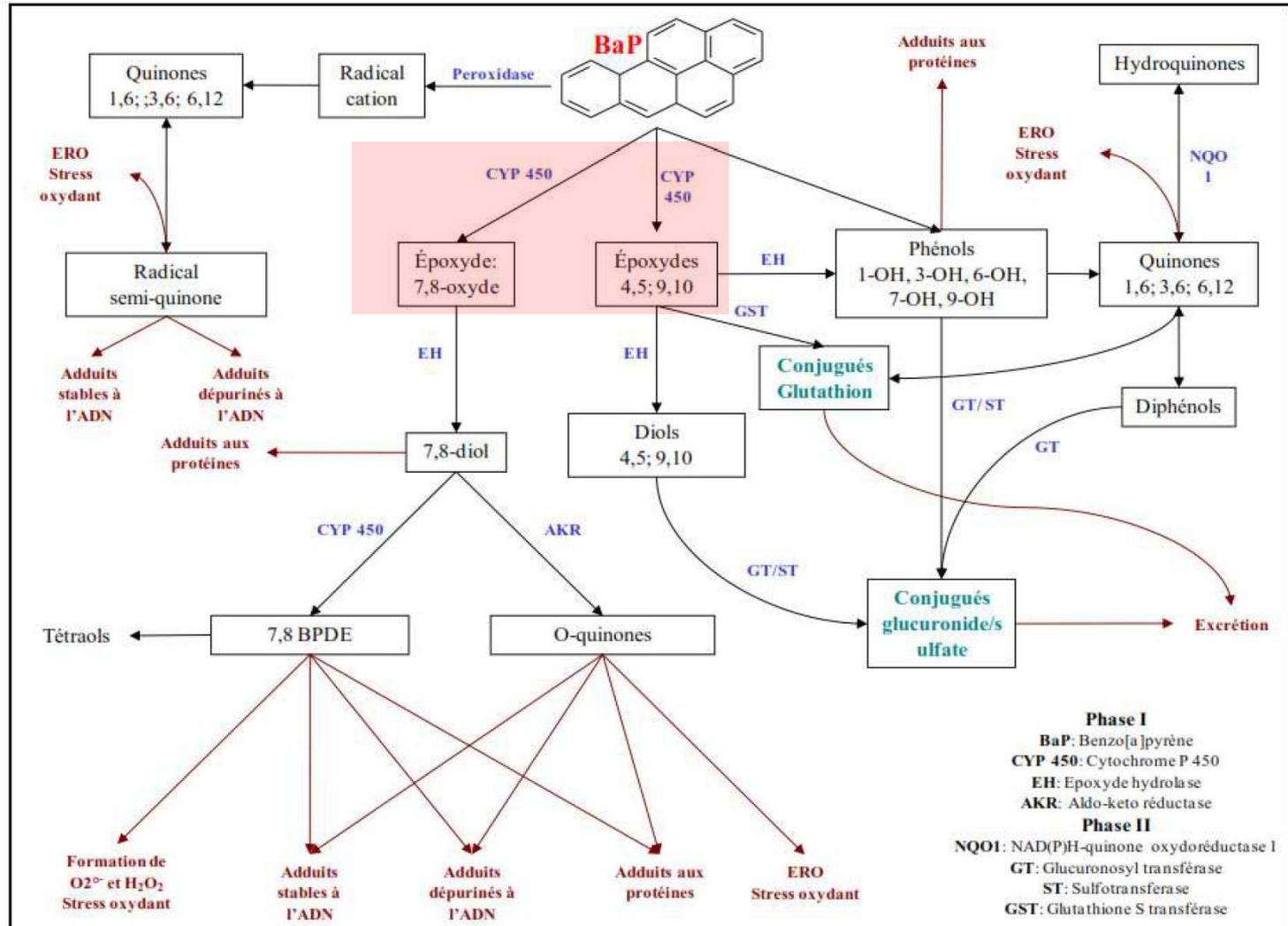


Activation métabolique du benzo[a]pyrène



Activation métabolique du benzo[a]pyrene (2)

Rôle protecteur de la GST : limitation du nombre d'adduits à l'ADN



Le stress oxydant

OXIDATIVE
STRESS

Edited by
HELMUT SIES

1985

“Le stress oxydant est un déséquilibre de la balance prooxydants/antioxydants en faveur des premier qui entraîne des dommages oxydatifs à l’encontre des biomolécules”

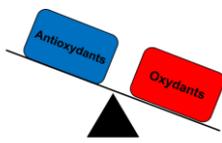


Helmut Sies

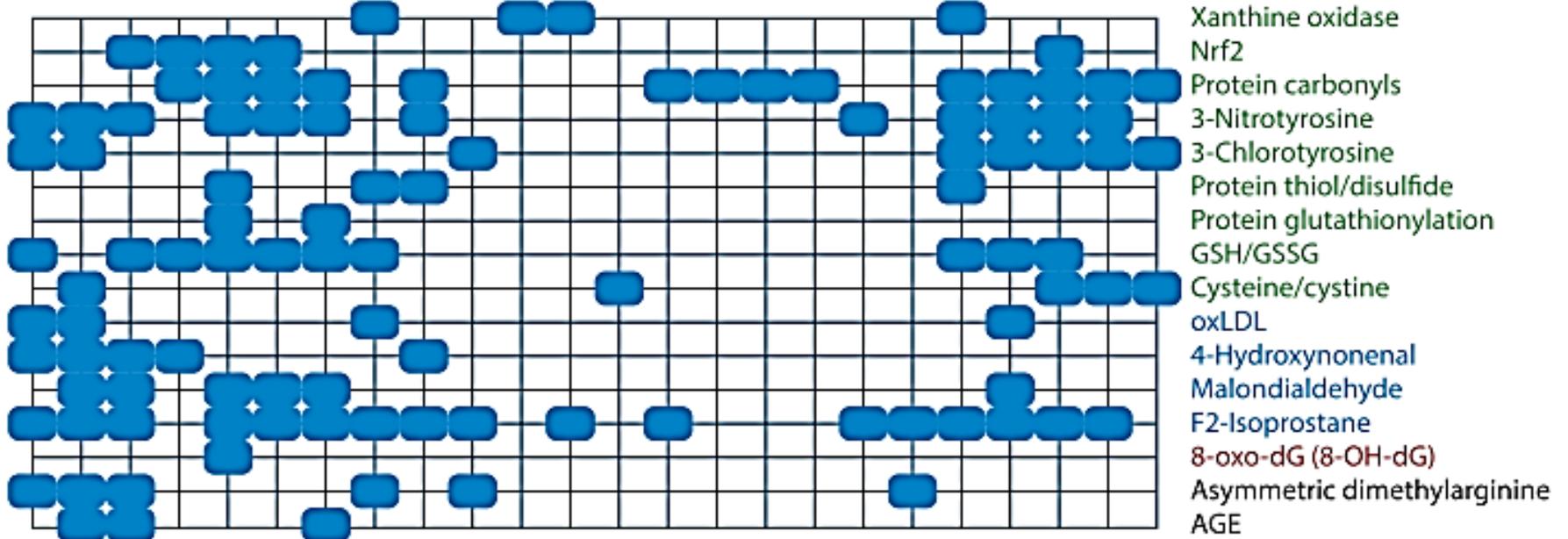
“Le stress oxydant est une perturbation de la signalisation redox et une perte de contrôle de l’homéostasie redox”

Jones DP, Antioxid Redox Signal, 2006

Stress oxidant et pathologies

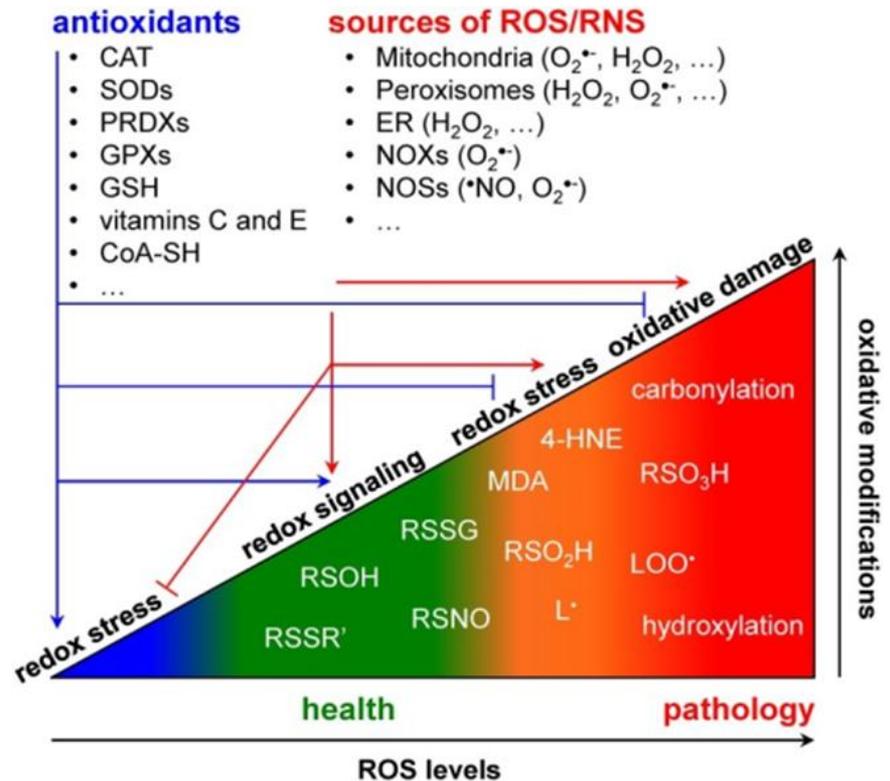
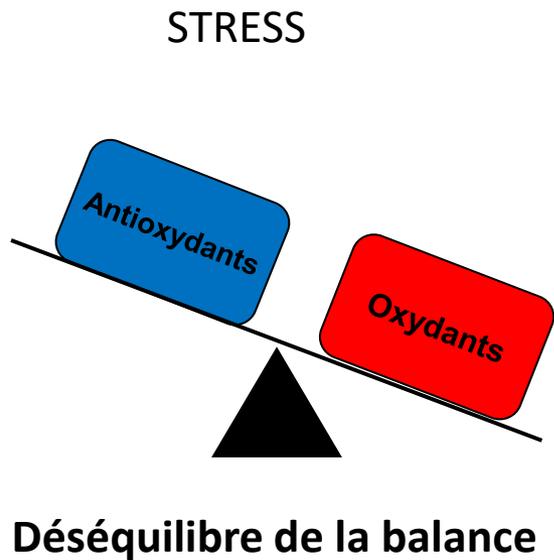


- Cardiovascular disease
- Atherosclerosis
- Alzheimer disease
- Parkinson disease
- Cancer
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Multiple sclerosis
- Ischemia/reperfusion
- Asthma
- Heart failure
- Schizophrenia
- Diabetes mellitus
- AIDS
- Psoriatic arthritis
- Pulmonary fibrosis
- Osteoporosis
- Sepsis
- Huntington disease
- Pulmonary hypertension
- Rheumatoid arthritis
- Obesity
- Chronic obstructive pulmonary disorder
- Cystic fibrosis
- Chronic kidney failure



Balance anti/pro-oxydante

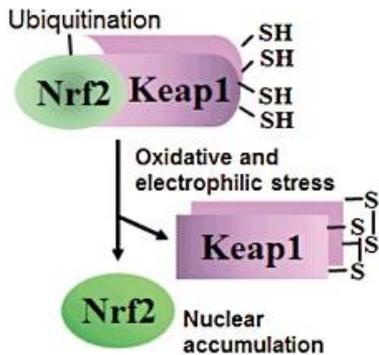
Agents antioxydants versus espèces pro-oxydantes



De nombreux xénobiotiques vont pouvoir être à l'origine d'un stress oxydant, en induisant des quantités d'importantes d'ERO, mais également en altérant les défenses antioxydantes.

Propriétés réactives

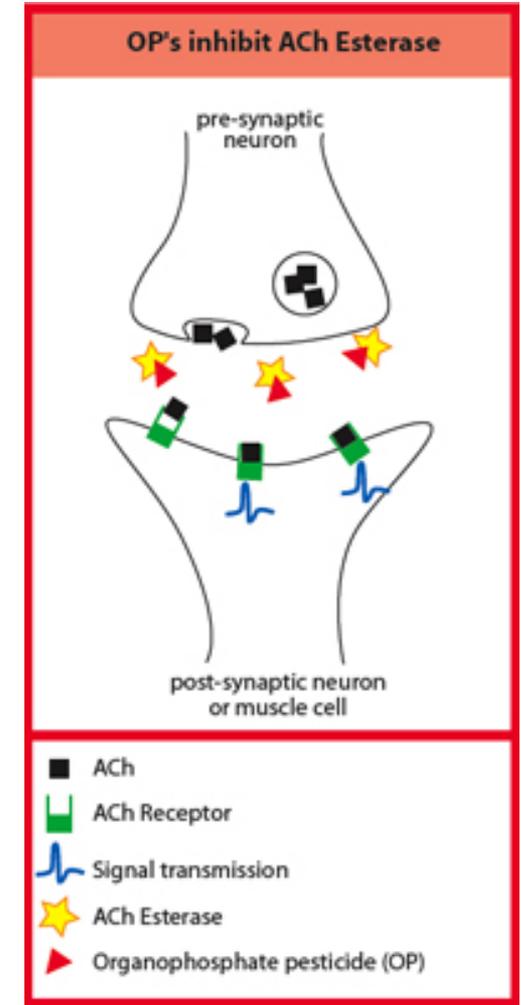
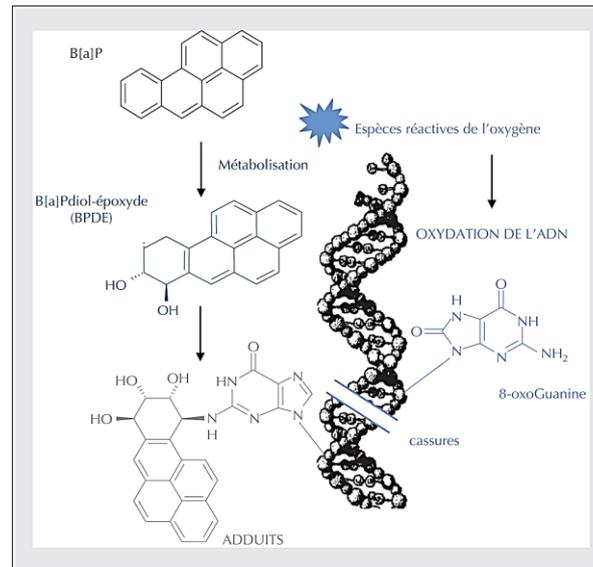
- ✓ Nucléophilie, électrophilie, oxydation, réduction;
- ✓ Modifications chimiques de leur cible(s) moléculaire(s);
- ✓ Liaisons covalentes parfois irréversibles.



Nrf2 target genes

Thiol redox homeostasis
 Detoxification via glutathione (GSH)
 Protein degradation/quality control
 Pentose phosphate pathway (NADPH)
 Oxidoreductases
 SOD, catalase, metallothioneins, etc.

Kim et al., 2012



<http://depts.washington.edu/opchild/acute.html>

Les radicaux libres

- ✓ Il s'agit d'**atomes ou de molécules hyper réactifs** dont une orbitale périphérique contient un **électron célibataire non apparié**;
- ✓ Ce déséquilibre peut être comblé soit par l'**acceptation d'un autre électron**, soit par le **transfert de cet électron libre** sur une autre molécule;
- ✓ Si cet électron est transféré à une autre molécule, celle-ci subit une **oxydation** et devient alors **très réactive**;
- ✓ L'électron libre acquis par cette molécule va de nouveau pour voir être transféré à d'autres molécules,
- ✓ Ce phénomène va être à l'origine d'**oxydations en chaîne**.

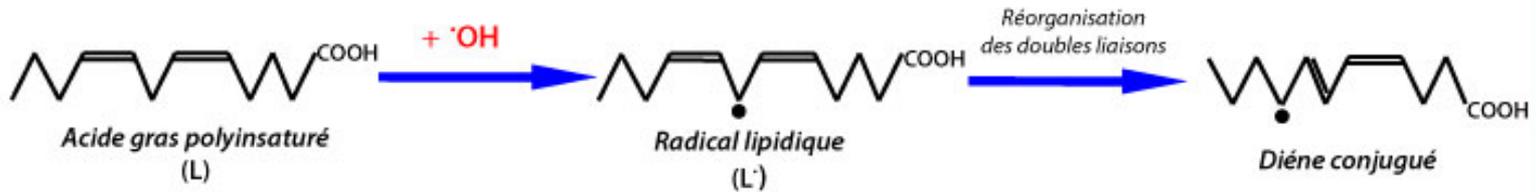
La peroxydation lipidique (LPO)

- ✓ La peroxydation lipidique est une **réaction radicalaire en chaîne** qui peut provoquer une **altération** structurale et fonctionnelle des **membranes cellulaires**;
- ✓ Les **AGPI** sont les plus susceptibles aux attaques radicalaires et génèrent des **peroxydes lipidiques très réactifs**;
- ✓ *Via* cette **polymérisation radicalaire**, ces peroxydes vont à leur tour attaquer les structures biologiques et nuire en particulier à l'intégrité des membranes biologiques.

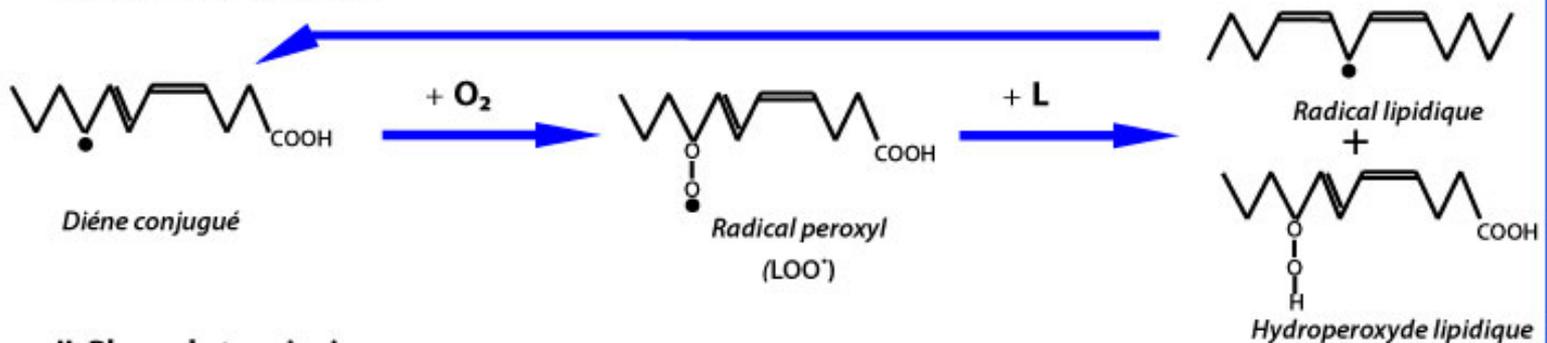
Mécanisme de la LPO

Peroxydation Lipidique induite par le radical $\cdot\text{OH}$

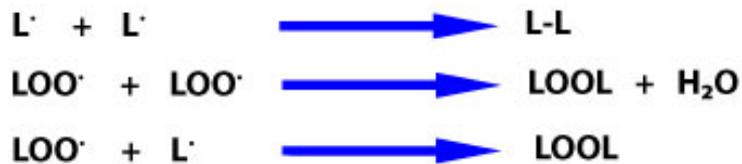
I. Phase d'initiation



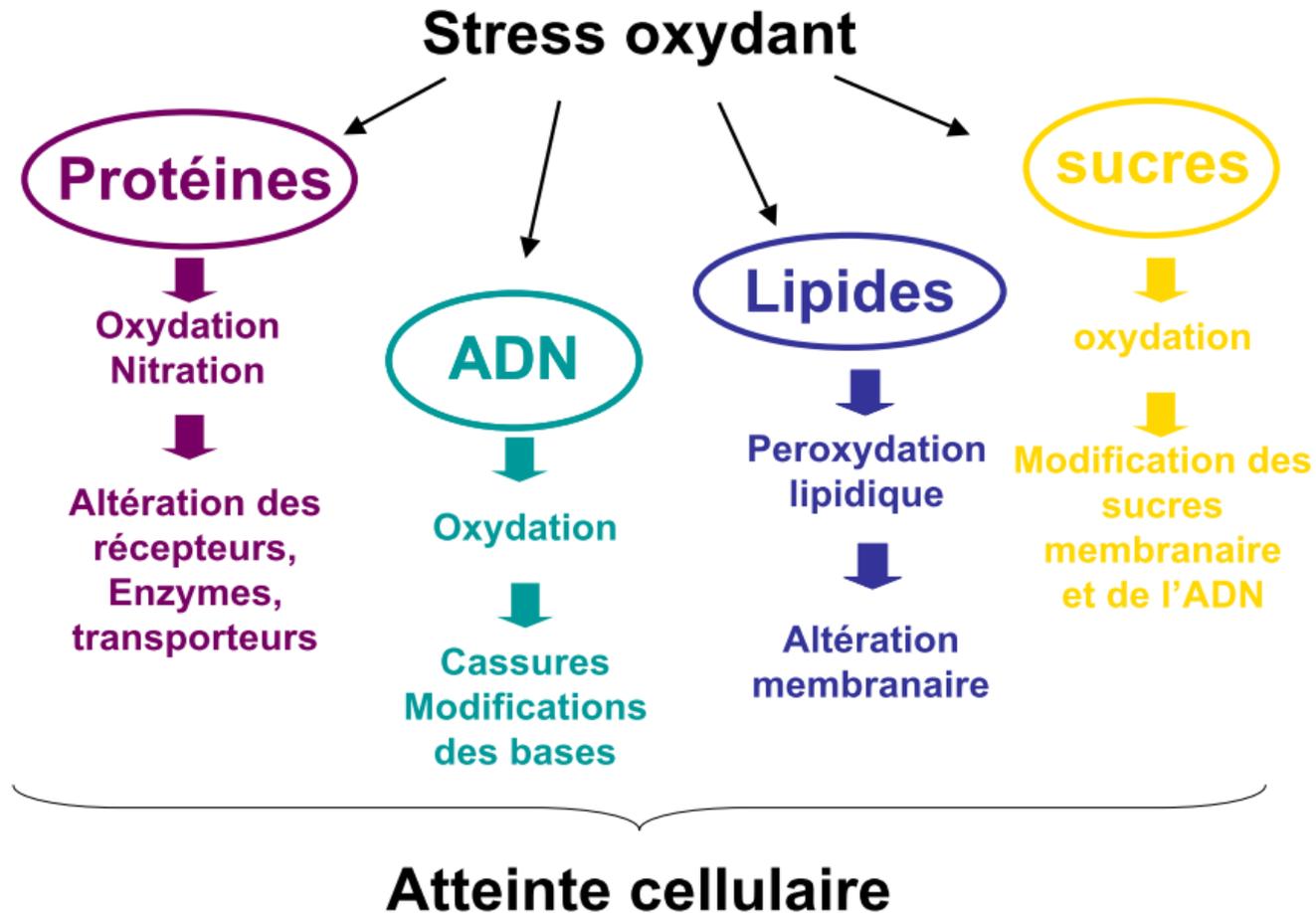
II. Phase de propagation



II. Phase de terminaison



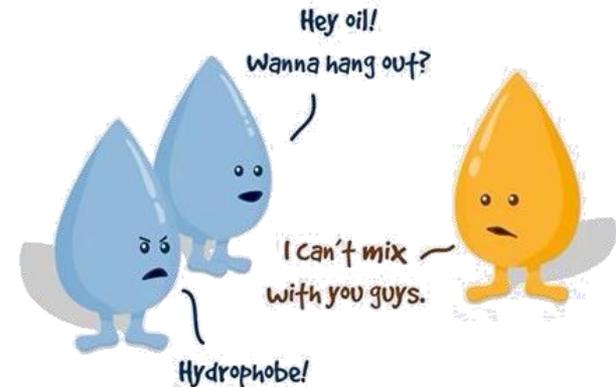
Stress oxydant et atteintes cellulaires et moléculaires



Rôle du métabolisme dans la toxicité des médicaments

Propriétés des xénobiotiques

- ✓ Ces composés sont généralement **lipophiles**;
- ✓ **Passage membranaire** par diffusion;
- ✓ Transportés par les **lipoprotéines** dans le sang,

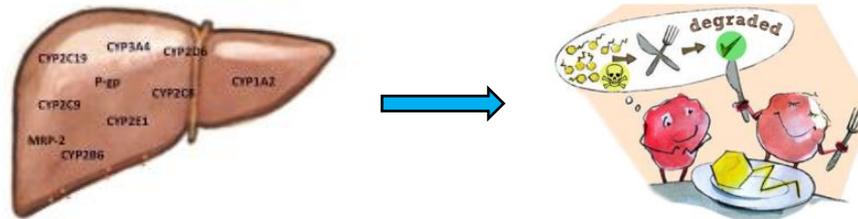


science fried art. 2013.

Nécessité d'une conversion chimique pour faciliter leur excrétion !

Métabolisme des xénobiotiques

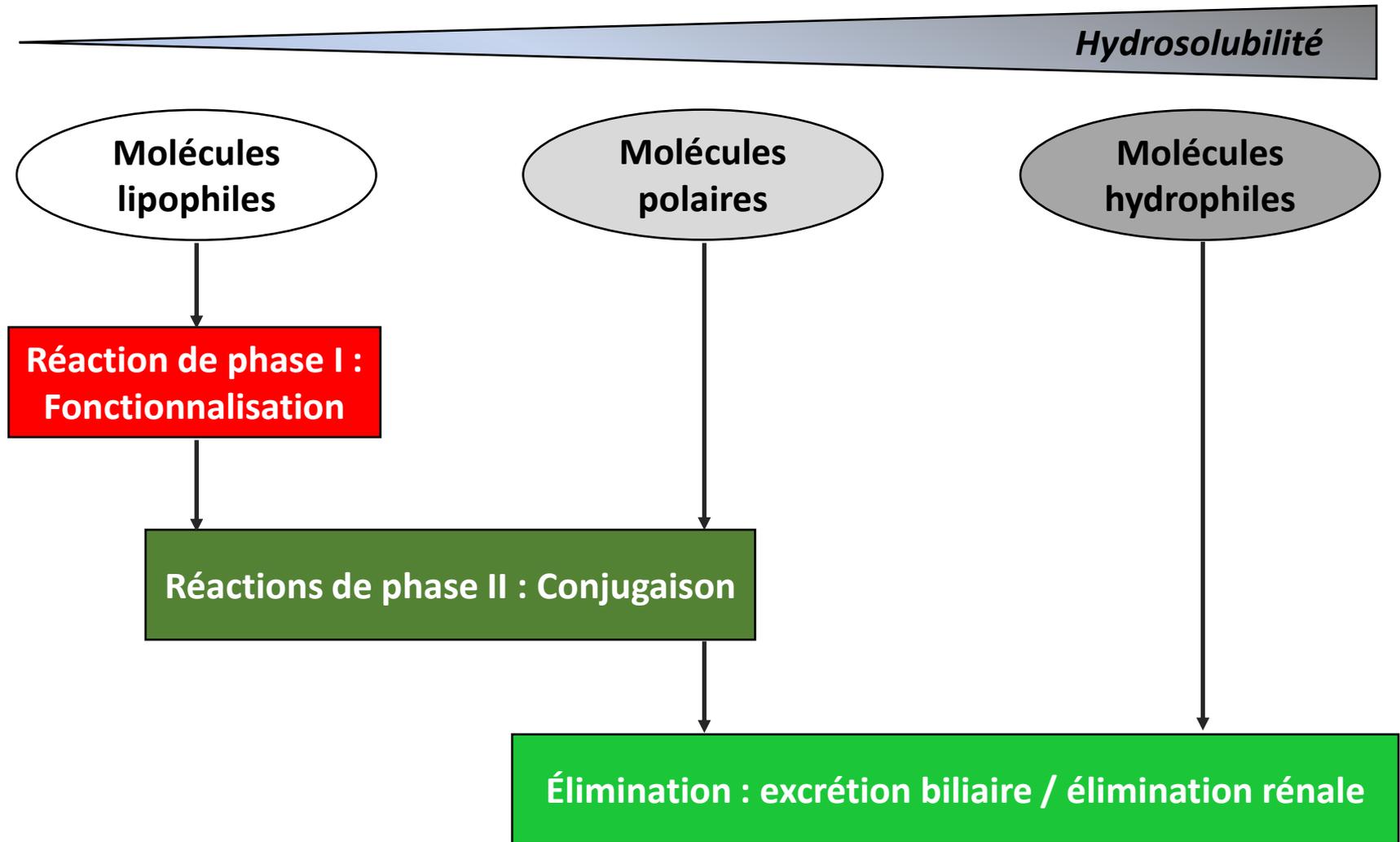
- ✓ Le métabolisme des xénobiotiques permet généralement de **protéger l'organisme en cas d'exposition**;
- ✓ il est donc essentiel pour **permettre l'élimination des molécules toxiques**;
- ✓ Il se déroule en deux phases afin de transformer le xénobiotique en un **métabolite plus hydrophile**, afin de **faciliter son élimination**;



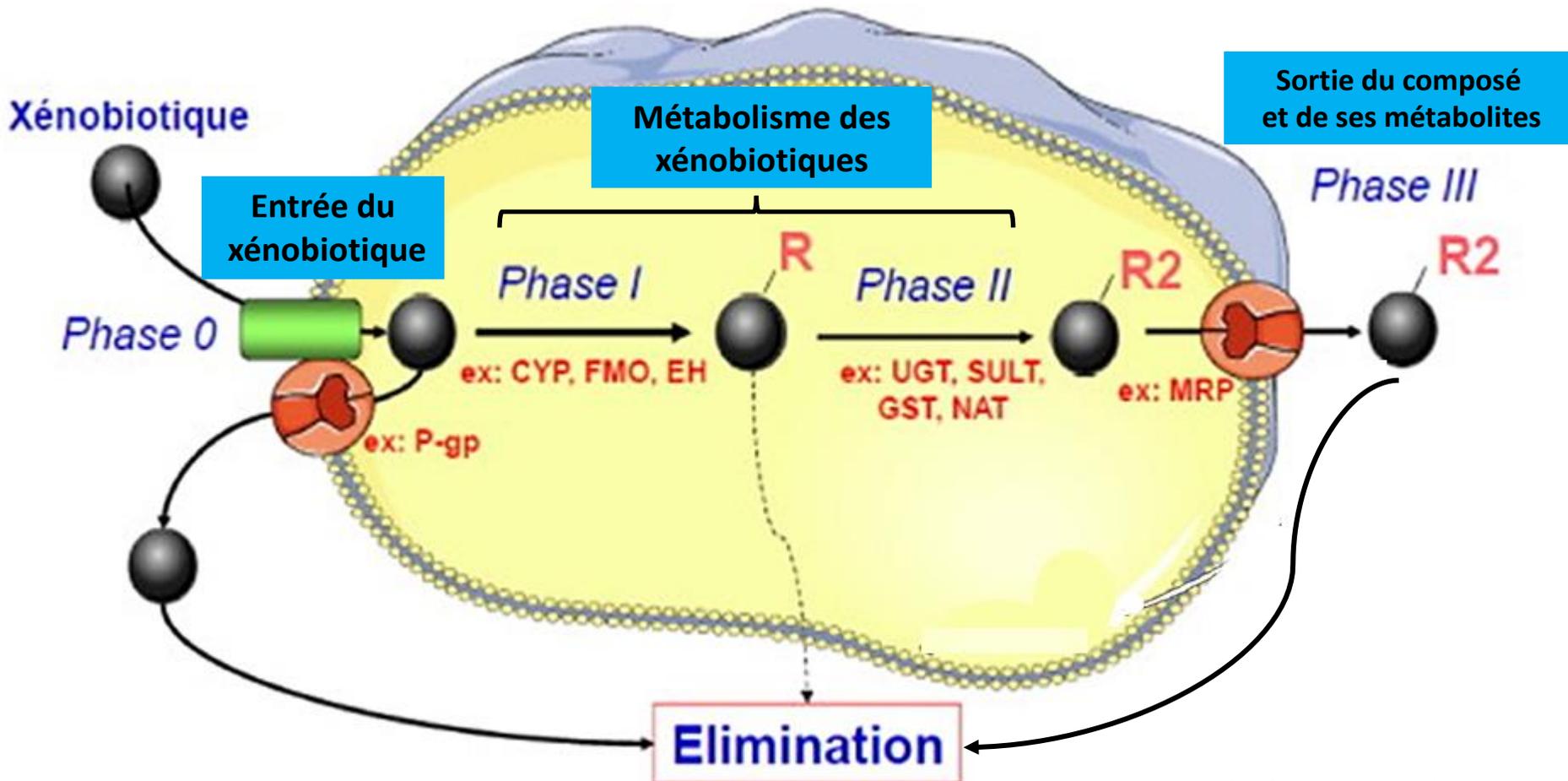
Le foie est un organe clé dans le métabolisme des médicaments et des xénobiotiques

- ✓ Les xénobiotiques absorbés **au niveau intestinal** vont être préférentiellement transformés **au niveau hépatique** avant d'intégrer **la circulation générale** (effet de premier passage, cycle entero-hépatique) mais aussi au niveau des reins, du tube digestif, des poumons, de la peau et des enzymes plasmatiques.

Prise en charge enzymatique des xénobiotiques



Biotransformation des xénobiotiques



D'après Buatois *et al.*, 2014

Réactions de biotransformation

- ✓ Le terme "biotransformation" désigne les **modifications chimiques** que subissent les molécules **dans l'organisme** pour donner naissance à des **métabolites**.
- ✓ Les biotransformations sont principalement effectuées par **réactions enzymatiques**.
- ✓ La principale fonction des biotransformations est de **rendre hydrosolubles** des **molécules lipophiles** afin d'en **favoriser l'élimination** de l'organisme.

Inactivation métabolique

Principe actif

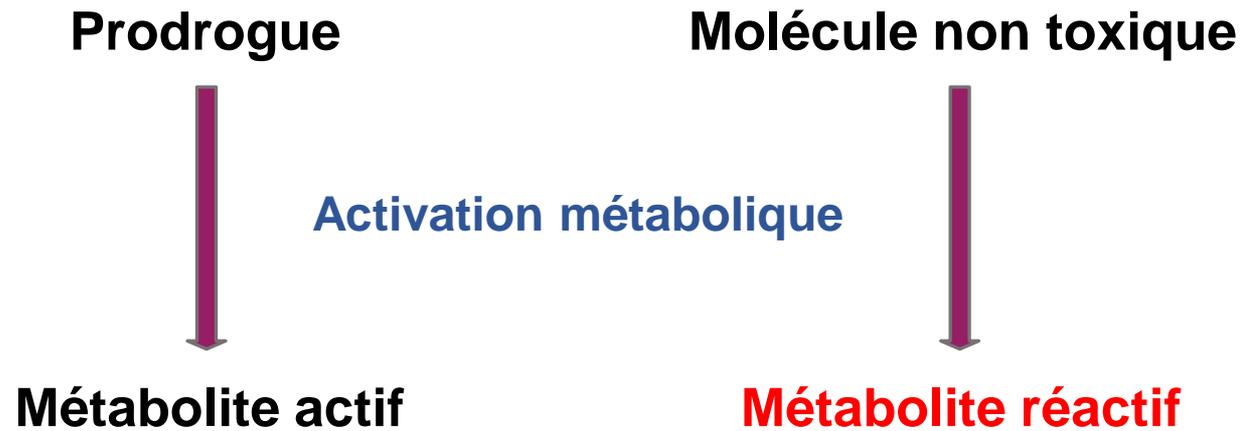
Molécule toxique

Inactivation métabolique
(Détoxification)

Métabolite inactif



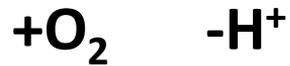
Activation métabolique



Fonctionnalisation

Création d'un groupement fonctionnel $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-SH$

Oxydations



Réductions



Hydrolyses



Hydratations



Addition électrophile d'une molécule d'eau sur un composé organique

Hydroxylations

Désalkylations

Désaminations

Désaminations

ETC...

Réactions médiées par les enzymes de Phase I

Oxydation

Hydroxylations
N et S oxydations
Déakylations oxydatives
Déaminations oxydatives
Désulfuration oxydative
Oxydations alcools, aldéhydes
Dioxygénase

Cyt P450, FAD
Cyt P450
Cyt P450
MAO
Cyt P450
ADHase
Péroxydase

Réduction

Aldéhyde \longrightarrow Alcool
Acide \longrightarrow Aldéhyde
Azoïque \longrightarrow Amine
Nitro \longrightarrow Amine

ADHase
ADHase
Azo-réductase
Cyt P450
NADPH quinone oxydo-réductase

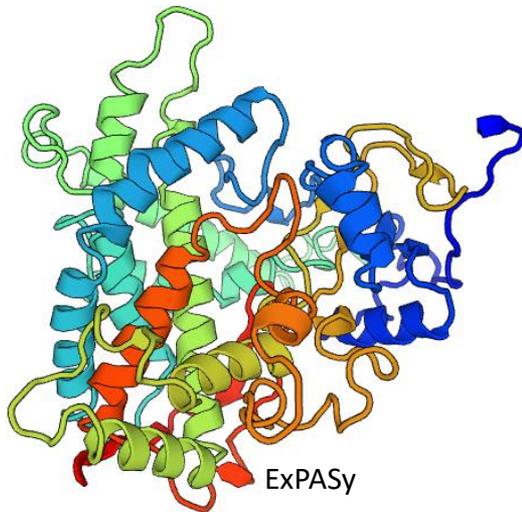
Hydrolyse

Coupure ester
Amides
Epoxide

Estérases
Peptidases
Epoxide hydrolase

Les cytochromes P450

- ✓ Pigment 450 = absorption maximale à 450 nm;
- ✓ Activité monooxygénase;
- ✓ Les CYP450 catalysent une oxydation en utilisant de l'oxygène et du NADPH (nicotinamide réduit).



**Cytochrome
P450 1A2**

Assurent des réactions d'oxydation :

- hydroxylation
- époxydation
- oxygénation des hétéroatomes
- désalkylation des hétéroatomes
- transferts oxydatifs de groupes
- déshydrogénation

Nomenclature

	Codification	Exemple : CYP1A2
Cytochrome P450	CYP	CYP
Famille	Un chiffre	1
« sous-famille »	Une lettre majuscule	A
Isoforme (isoenzyme)	Un nombre	2

- ✓ ≈ 481 gènes : 107 codant des CYP chez l'homme/ 57 enzymes caractérisées;
- ✓ Principalement exprimés au niveau hépatique chez les mammifères;
- ✓ Environ ¼ sont impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques.

CYP 1, 2 et 3



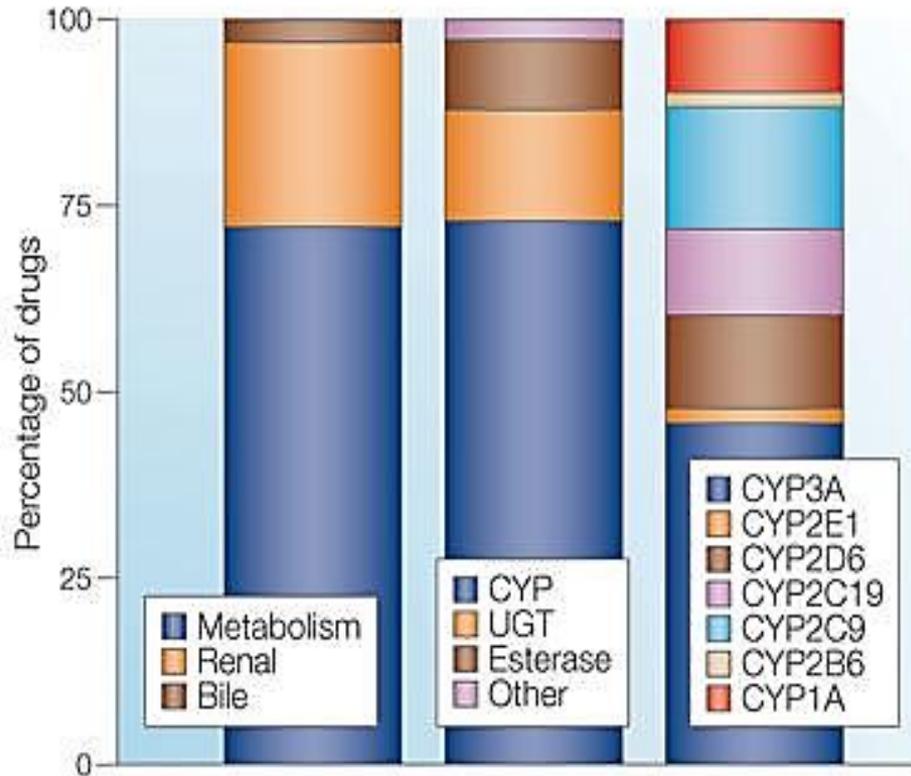
Métabolisme des xénobiotiques

CYP 4, 5, 7, 8, 11, 17, 19, 20, 21,
24, 26, 27, 39, 46 et 51



Métabolisme des substrats endogènes

Rôle des CYP dans le métabolisme des médicaments



Wienkers & Heath, 2005

Modalités d'éliminations
des 200 médicaments les plus prescrits

- CYP1A1**
Benzo[a]pyrene and other polycyclic aromatic hydrocarbons
- CYP1A2**
Acetaminophen
2-Acetylaminofluorene
4-Aminobiphenyl
2-Aminofluorene
2-Naphthylamine
NNK*
Amino acid pyrolysis products (DiMeQx, MeIQ, MeIQx, Glu P-1, Glu P-2, IQ, PhIP, Trp P-1, Trp P-2)
Tacrine
- CYP2A6**
N-Nitrosodiethylamine
NNK*
- CYP2B6**
6-Aminochrysene
Cyclophosphamide
Ifosfamide
- CYP2C8, 9, 18, 19**
Tiemic acid
Valproic acid
- CYP2D6**
NNK*
- CYP2E1**
Acetaminophen
Acrylonitrile
Benzene
Carbon tetrachloride
Chloroform
Dichloromethane
1,2-Dichloropropane
Ethylene dibromide
Ethylene dichloride
Ethyl carbamate
Halothane
N-Nitrosodimethylamine
Styrene
Trichloroethylene
Vinyl chloride
- CYP3A4**
Acetaminophen
Aflatoxin B₁ and G₁
6-Aminochrysene
Benzo[a]pyrene 7,8-dihydrodiol
Cyclophosphamide
Ifosfamide
1-Nitropyrene
Sterigmatocystin
Senecionine
Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate
- CYP4A9/11**
None known

Substrats des cytochromes P450

XENOBIOTICS		FATTY ACIDS/ EICOSANOIDS	STEROIDOGENIC	BILE ACIDS	VITAMIN D	RETINOIC ACID	UNKNOWN
CYP1A1	CYP2F1	CYP2U1	CYP11A1	CYP7A1	CYP2R1	CYP26A1	CYP4A22
CYP1A2	CYP2J2 ^{*,†}	CYP4A11	CYP11B1	CYP7B1	CYP24A1	CYP26B1	CYP4X1
CYP1B1	CYP2S1	CYP4F2 ^{‡,§}	CYP11B2	CYP8B1	CYP26C1 ^{**}		CYP20A1
CYP2A6	CYP2W1	CYP4F3 [§]	CYP17A1	CYP27A1 [†]	CYP27B1		CYP27C1
CYP2A13	CYP3A4 ^{†,††}	CYP4F8	CYP19A1	CYP39A1			
CYP2B6	CYP3A5	CYP4F11	CYP21A2	CYP46A1			
CYP2C8 [*]	CYP3A7	CYP4F12 [§]		CYP51A1 ^{‡‡}			
CYP2C9 [*]	CYP3A43	CYP4F22					
CYP2C18		CYP4V2					
CYP2C19		CYP4Z1					
CYP2D6		CYP5A1 ^{§§}					
CYP2E1		CYP8A1 ^{***}					

Note: CYP2A7 and 4B1 are full-length genes that probably encode inactive enzymes due to lack of heme incorporation.

*Also involved in fatty acid and eicosanoid metabolism.

†Also involved in vitamin D metabolism.

‡Also involved in vitamin E and vitamin K metabolism.

§Also involved in xenobiotic metabolism.

**Also involved in retinoic acid metabolism.

††Also involved in bile acid synthesis.

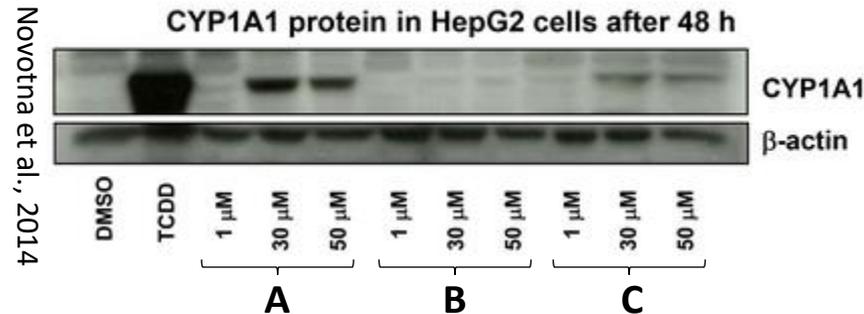
‡‡Also involved in cholesterol biosynthesis.

§§Thromboxane A synthase (TBXAS1).

***Prostaglandin I₂ (prostacyclin) synthase (PTGIS).

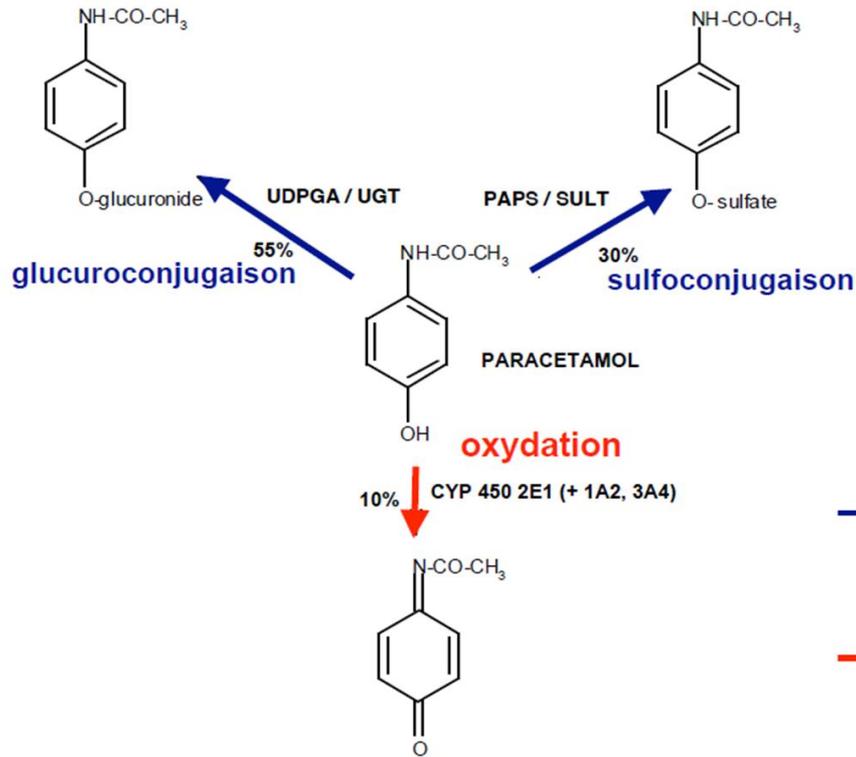
Caractère inductible du métabolisme

- ✓ L'exposition à un xénobiotique est généralement responsable de **l'induction d'un système enzymatique** capable d'assurer la prise en charge de cette molécule;



- ✓ Caractère **adaptatif** de la réponse toxique: l'organisme ne produit la machinerie enzymatique pour métaboliser et éliminer une molécule **que s'il a détecté sa présence**;
- ✓ Bien que généralement bénéfique pour l'organisme, le métabolisme des xénobiotiques peut parfois paradoxalement être à l'origine d'une **toxicité exacerbée** en générant des molécules ou **métabolites plus toxiques que la molécule native**.

Hépatotoxicité du paracétamol



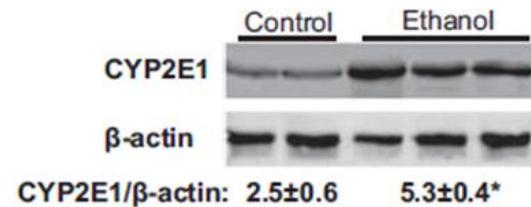
N-acétyl-p-benzoquinoneimine (NAPQ)

Formation d'un **métabolite toxique**

Organe cible = **foie**

— 2 voies de détoxification :
conjugaisons ➡ élimination

— 1 voie de toxification :
CYP450 2E1 (+ 1A2, 3A4)



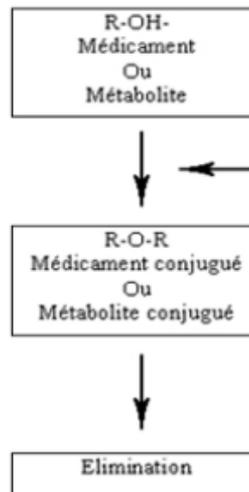
Antidote : **N-acétylcystéine** permet de restaurer le **glutathion**.

Les enzymes de phase II

Les enzymes de phase II ou de conjugaison sont des réactions de synthèse qui conduisent généralement à un produit hydrosoluble, peu ou pas actif, éliminé dans l'urine ou dans la bile.

On distingue :

1. La glucuroconjugaison
2. La sulfoconjugaison
3. La méthylation
4. L'acétylation
5. La conjugaison aux acides aminés
6. La conjugaison au glutathion
7. Métabolisme des époxydes
8. Formation des thiocyanates



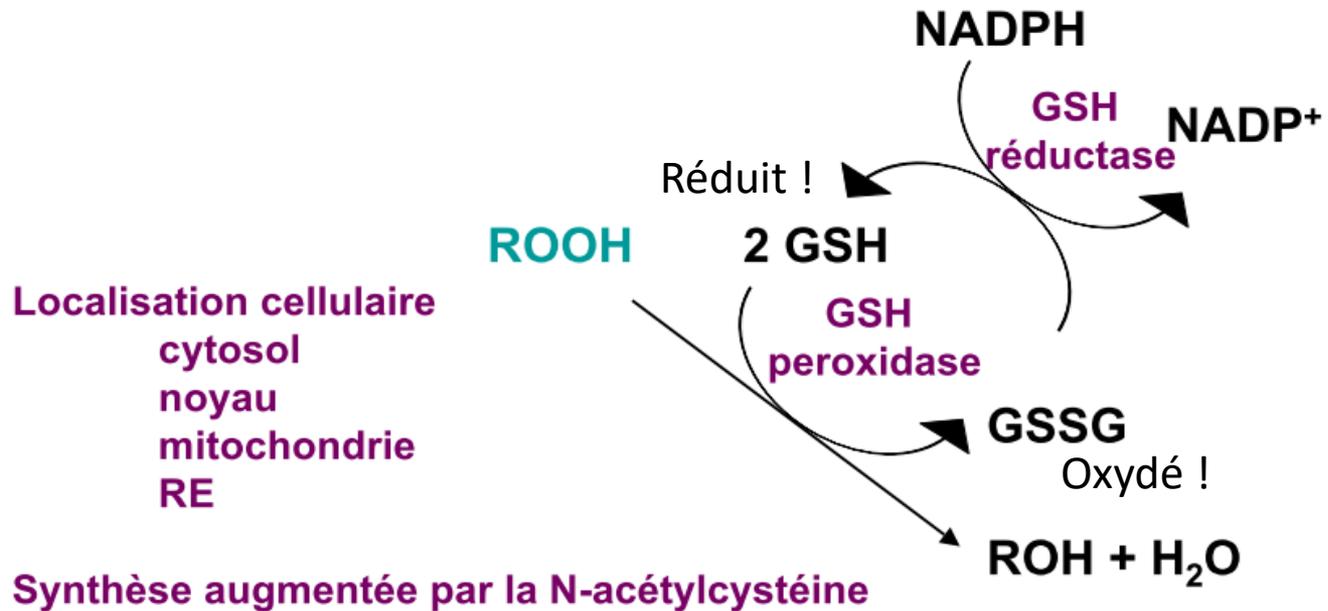
Groupe transféré R	Enzymes impliquées	Nom de la réaction
Acide glucuronique	UDP Glucuronyltransférase	Glucuroconjugaison
Sulfate	Sulfotransférase	Sulfoconjugaison
Méthyl	Méthyltransférase	Alcylation
Glutathion	Glutathion transférase	
Acétyl	Acétyl transférase	Acétylation

Les enzymes de phase II

Glucuronidation	Sulfonation	Acetylation	Methylation	Glutathione	Amino acids
Major metabolic pathway of xenobiotics in mammalian species (except for members of the cat family)	Formation of highly water-soluble sulfuric acid ester	Metabolism of aromatic amines and sulphonamides	Metabolism of xenobiotics with amino, thiol and hydroxyl groups	Metabolism and detoxification pathway of reactive species	Conjugation of aromatic and aliphatic organic acids (e.g. salicylates)
Enzyme: UDP-glucuronosyl transferases (UGTs)	Enzyme: Sulphotransferases (SULTs)	Enzyme: Acetyl transferases	Enzyme: Methyl-transferases	Enzyme: Glutathione-S-transferases	Enzyme: Amino acids-transferases
Cofactor: uridine-5-diphospho- α -D-glucuronic acid (UDP-GA)	Cofactor: 3-phosphoadenosine-5-phosphosulfate (PAPS)	Cofactor: Acetyl-coenzyme A (Acetyl-CoA)	Cofactor: S-adenosylmethionine (SAM)	Cofactor: Glutathione (GSH)	Cofactor: Coenzyme A (CoA)

La glutathion S-transferase (GST)

Le glutathion : participe aux systèmes enzymatiques



Facteurs de variation du métabolisme

Génétiques

Métaboliseurs **lents**
vs.
Métaboliseurs **rapides**

Physiologiques

Le nourrisson présente une certaine **immaturité enzymatique**
L'**âge** diminue les capacités métaboliques

Environnementaux

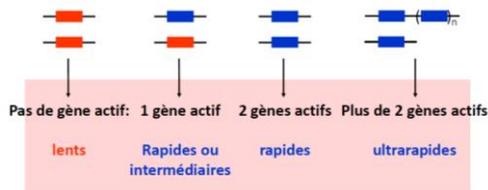
Mode de vie (alcool, tabac)
Alimentation (jus de pamplemousse)

MEDICAMENTS !!!

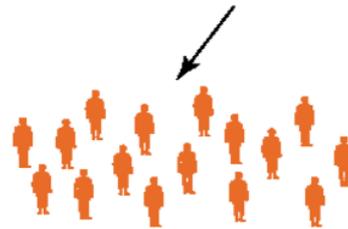
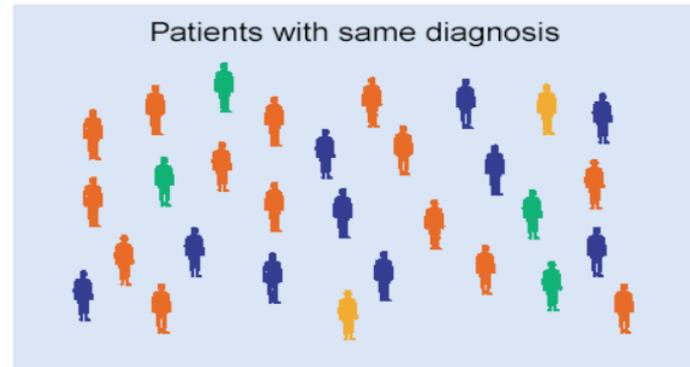
Pathologiques

Dommages hépatiques (NASH...etc.)

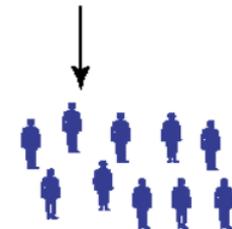
Le polymorphisme génétique



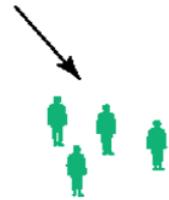
Molecular basis of CYP polymorphism



Predicted good response to tested drug

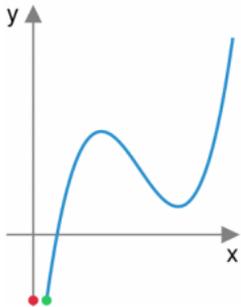


Predicted poor or non response
Use different drug

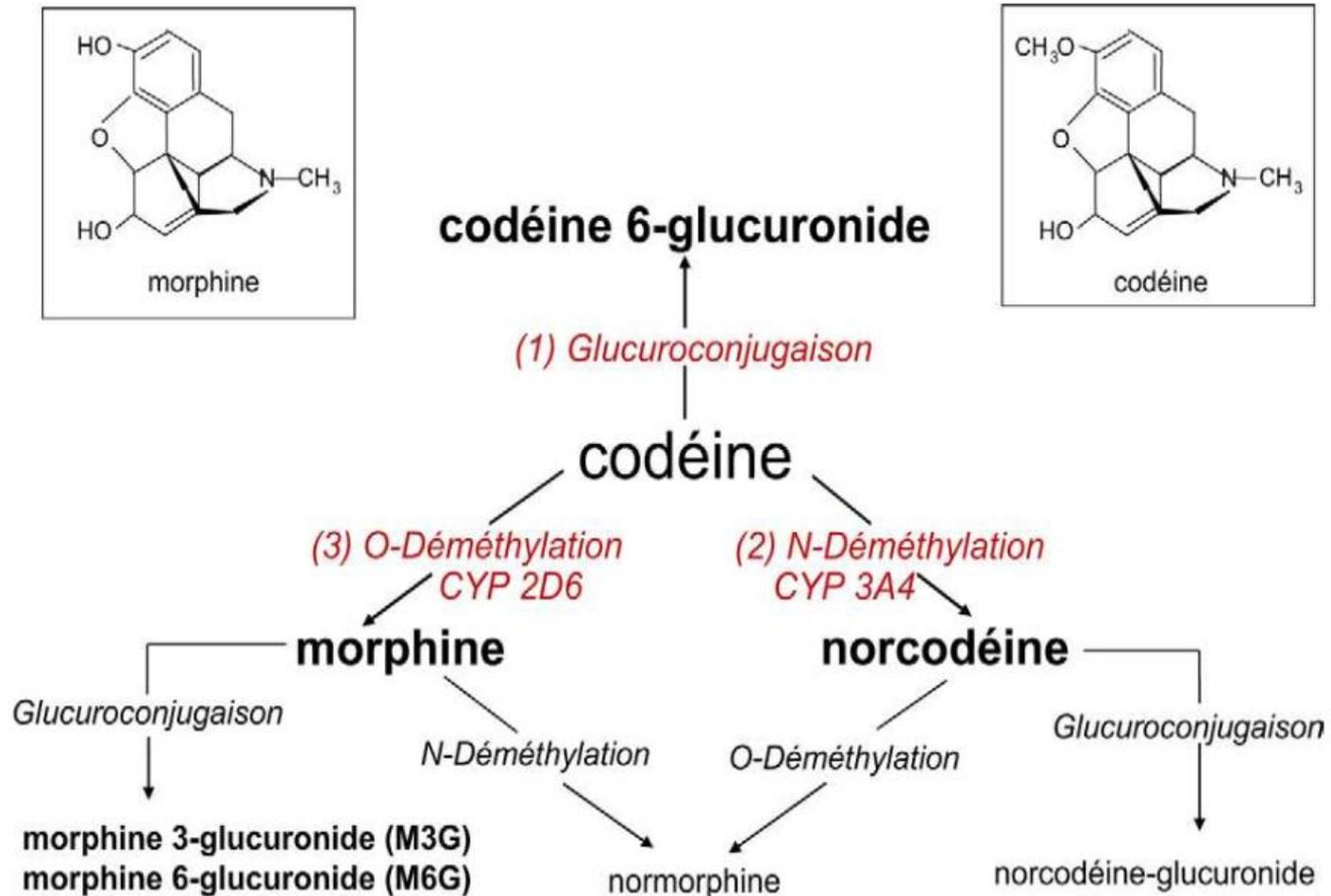


Predicted increased toxicity risk
Decrease dose or use different drug

TRENDS in Genetics

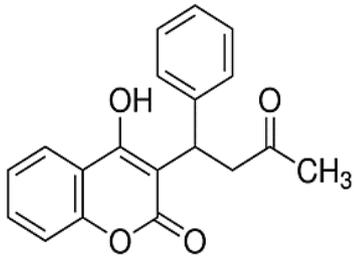


L'exemple de la codéine



Interactions médicamenteuses

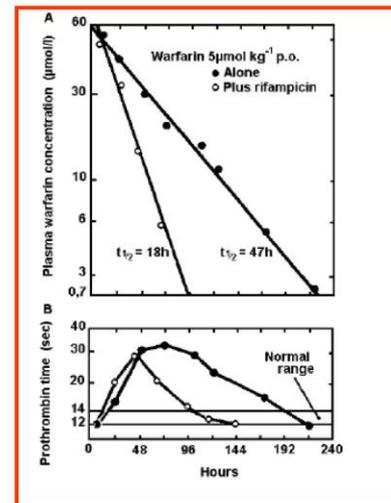
CYP2C9



Warfarine

- ✓ Anticoagulant oral (antagoniste de la vitamine K, **AVK**);
- ✓ Son métabolisme est augmenté par la **carbamazépine**, la **rifampicine** ou le **tBHQ** (additif alimentaire E319);
- ✓ Afin de **maintenir l'effet** anticoagulant, il faut **augmenter les doses** de warfarine, exposant ainsi à un **risque hémorragique** à l'arrêt de l'induction si on ne corrige pas les doses d'AVK.

Exemple d'interaction médicamenteuse par induction enzymatique



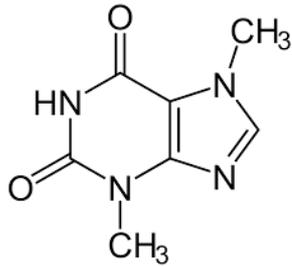
Interaction métabolique

≠

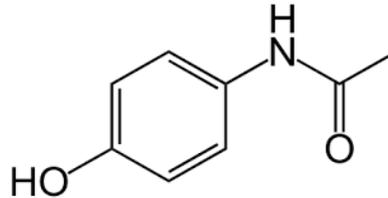
*Interaction
pharmacodynamique*

Différences métaboliques inter-espèces

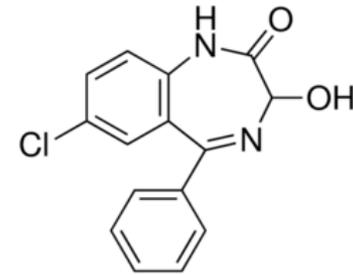
Exemple de molécules toxiques pour le chien et le chat



Théobromine



Paracétamol



Oxazépam

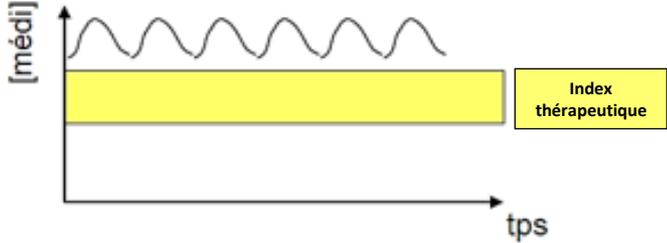
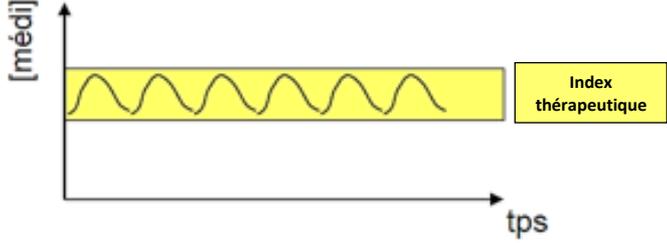
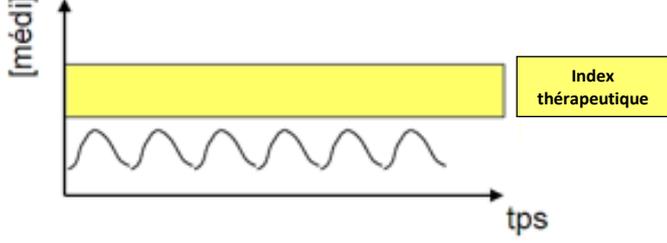
Amines hétérocycliques (HAAs)

Human hepatocytes formed **dG-C8-HAA-adducts** at levels that were up to **100-fold greater** than the amounts of adducts produced in rat hepatocytes.

Nauwelaers G *et al.*, 2011

Il est donc primordial de prendre en compte ces différences lors de l'évaluation toxicologique d'une substance chez l'animal

À retenir impérativement 😊

Phénotype	Effets sur [médicament]	Conséquences pharmacologiques	
		Composés actifs	Prodrogues
Métaboliseurs lents	 <p>[médj]</p> <p>tps</p> <p>Index thérapeutique</p>	Toxicité	Pas d'effet thérapeutique
Métaboliseurs rapides	 <p>[médj]</p> <p>tps</p> <p>Index thérapeutique</p>	Efficacité thérapeutique	
Métaboliseurs ultrarapides	 <p>[médj]</p> <p>tps</p> <p>Index thérapeutique</p>	Pas d'effet thérapeutique	Toxicité

