

Toxicologie

Collection Prépa Pharma

Bianchi V., El Anbassi S., Médicaments, 2^e éd.

Bianchi V., El Anbassi S., Duployez C., Bactériologie – Virologie, 2^e éd.

Dulac M., Sanandedji E., Zimmer L., Biochimie

Dulac M., Sanandedji E., Zimmer L., Cardiologie – Neurologie

Duployez N., Hématologie, 2^e éd.

Grzych G., Duployez C., Exercices : Méthodologie, 2^e éd.

Grzych G., Génétique

Menu E., Mehring M., Toxicologie, 2^e éd.

Nadji S., Wabont G., QCM Pharma

Valeix N., Parasitologie. Mycologie, 2^e éd.

Casenaz A., Bouabdallah L., Rochat J., Rambure M., Cas cliniques en Biochimie

Landrieu V., Loison A., Monchy C., Cas cliniques en Pharmacologie Toxicologie

Landrieu V., Mercier A., Benkhelil R., Cas cliniques en Hématologie Immunologie

Bourguignon A., Geay A., Godard V., Mathias M., Tuloup V., Cas cliniques en Infectiologie

Estelle Menu | Maud Mehring

Toxicologie

2^e édition

Un tel travail n'aurait pu aboutir sans le précieux concours de nombreuses personnes auxquelles nous témoignons ici notre plus grande gratitude :

Tout d'abord, nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à Laurent Vernhet (UFR de Pharmacie, Rennes), qui nous a épaulées dès le début de ce projet.

Nous remercions également Vincent Danel (UFR de Pharmacie, Grenoble), qui nous a permis de faire évoluer notre projet initial, d'améliorer et de peaufiner ce manuel pour qu'il devienne ce qu'il est aujourd'hui. Un grand merci pour votre énergie permanente, votre disponibilité et votre soutien.

Merci aux membres du GATOX qui étaient présents au Comité de lecture à Paris, à savoir Laurent Vernhet, Vincent Danel, Michel Guerbet, Jérôme Guitton, Frédéric Lirussi, Pierre Cuq et Patrice Rat, pour la revue et la correction complète de notre livre. Grâce à vous, nous avons pu accomplir un travail qui va au-delà de nos espérances.

Tous, nous vous prions d'accepter notre respectueuse considération. Ce fut un honneur et un plaisir de collaborer avec vous.

Enfin, nous remercions nos familles respectives et amis pour nous avoir apporté leur soutien permanent :

À Céline, Jean-Christophe, Barbara et Victor. À Rémi
À Christine et Jean-Baptiste. À Olivier. À mon père
À nos amis

Estelle et Maud

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés
dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web :
www.deboecksuperieur.com

© De Boeck Supérieur s.a., 2019
Rue du Bosquet, 7
B-1348 Louvain-la-Neuve

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme ou de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale, Paris : septembre 2019
Bibliothèque royale de Belgique : 2019/13647/104
ISBN : 978-2-8073-2053-6

2^e édition

En 2015, les fiches de synthèse conçues par Maud Mehring et Estelle Menu pour réviser le programme de Toxicologie du concours de l'Internat en Pharmacie, avaient été validées par le Groupement Associé des enseignants de Toxicologie (GATOX), puis éditées.

Depuis lors, cet ouvrage fait référence, tant pour les étudiants préparant le concours de l'Internat en Pharmacie que pour les enseignants en Toxicologie.

Dans cette 2^e édition de l'ouvrage *Toxicologie*, trois améliorations majeures ont été apportées :

- le contenu des fiches (fond et forme) a été homogénéisé, ce qui rend leur utilisation beaucoup plus simple,
- toutes les fiches de la 1^{re} édition ont été actualisées, afin de tenir compte de l'évolution permanente des connaissances en toxicologie,
- de nouvelles fiches (intoxications par les cannabinoïdes de synthèse, les cathinones, les inhibiteurs calciques et les bêta-bloquants) ont été introduites, afin d'anticiper la probable évolution du programme officiel du concours de l'Internat en Pharmacie.

À n'en pas douter, cette 2^e édition de l'ouvrage *Toxicologie* deviendra très rapidement, du fait de son exhaustivité et de sa présentation synthétique, un document de référence pour tous les toxicologues, étudiants et enseignants.

Au nom du GATOX, nous remercions très chaleureusement Maud Mehring, Estelle Menu, ainsi que l'ensemble des collègues du comité de lecture pour la préparation de cet ouvrage.

Pierre Cuq, Président du GATOX & Laurent Vernhet, Président sortant du GATOX

Comité de lecture du GATOX

Delphine Allorge, Pierre Cuq, Vincent Danel, Michel Guerbet, Jérôme Guitton, Frédéric Lirussi, Patrice Rat, Laurent Vernhet.

Liste des enseignants-chercheurs ayant participé à la correction des fiches

Carole Miguët-Alfonsi (UFR de Pharmacie, Besançon), François Sichel et Véronique André (UFR de Pharmacie, Caen), Frédéric Lirussi (UFR de Pharmacie, Dijon), Vincent Danel (UFR de Pharmacie, Grenoble), Damien Barbeau et Nathalie Fouilhé Sam-Laï (CHU Grenoble), Delphine Allorge (UFR de Pharmacie, Lille), Franck Saint-Marcoux (UFR de Pharmacie, Limoges), Jérôme Guitton (UFR de Pharmacie, Lyon), Bruno Lacarelle (UFR de Pharmacie, Marseille), Pierre Cuq (UFR de Pharmacie, Montpellier), Patrice Rat et Françoise Brignole-Baudouin (UFR de Pharmacie, Paris-Descartes), Marc Pallardy et Saadia Kerdine-Römer (UFR de Pharmacie, Paris-Sud), Bernard Fauconneau et Stéphanie Pain (UFR de Pharmacie, Poitiers), Caroline Aninat, Lydie Sparfel et Laurent Vernhet (UFR de Pharmacie, Rennes), Christelle Monteil et Michel Guerbet (UFR de Pharmacie, Rouen), Françoise Pons (UFR de Pharmacie, Strasbourg).

Collection Prépa Pharma	2
Remerciements	5
Préface	7
Programme de l'Internat en Pharmacie	11
Liste des abréviations	13
Toxicologie systémique	15
Hématotoxicité.....	16
Hépatotoxicité.....	18
Néphrotoxicité.....	20
Toxicité pulmonaire.....	22
Toxicologie du système cardio-vasculaire.....	24
Principaux toxidromes	27
Principaux marqueurs biologiques d'intoxications aiguës	28
Principes généraux des méthodes de traitement des intoxications	29
Antidotes	31
Méthodes d'évaluation de la toxicité d'un médicament	35
Méthodes réglementaires d'évaluation de la toxicité d'un médicament.....	36
Toxicologie des psychotropes	37
Antidépresseurs tricycliques (ADT).....	38
Lithium.....	40
ISRS et IRSNa = Thymoanaleptiques.....	42
IMAO = Thymérétiques.....	43
Syndrome sérotoninergique.....	44
Benzodiazépines et apparentés.....	45
Méprobamate ¹	46
Antipsychotiques classiques (ou de 1 ^{re} génération).....	47
Antipsychotiques atypiques (ou de 2 ^e génération).....	48
Syndrome malin des neuroleptiques.....	49
Toxicologie des antalgiques	51
Salicylés.....	52
Paracétamol.....	54
Morphinomimétiques.....	56
Médicaments cardiotoxiques	59
Digoxine.....	60
Chloroquine.....	62
Bêta-Bloquants ²	64
Inhibiteurs calciques ²	66
Drogues et stupéfiants	67
Amphétaminiques.....	68
Ecstasy.....	70
Cannabis.....	72
Cocaïne.....	74
LSD et hallucinogènes apparentés.....	76
NPS : les cannabinoides de synthèse (CS) ²	77
NPS : les cathinones ²	78
Poisons de l'hémoglobine	79
Monoxyde de carbone : CO.....	80
Intoxication par le plomb.....	82
Agents méthémoglobinisants.....	84

Toxicologie des alcools	87
Éthanol	88
Éthers de glycol	90
Éthylène-glycol	92
Méthanol	93
Métabolisme des alcools	94
Toxicologie des hydrocarbures	95
Benzène	96
Les homologues du benzène (toluène, xylène...)	98
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	99
Solvants chlorés aliphatiques	100
Dioxines	102
Toxicologie des produits phytosanitaires	105
Organophosphorés – carbamates	106
Toxicologie des radioéléments	109
Radioéléments	110
Bibliographie	113

¹ L'item sur les intoxications aiguës par le méprobamate devrait être supprimé dans le nouveau programme de Toxicologie pour le concours de l'internat en Pharmacie.

² Ces items devraient être introduits dans le nouveau programme de Toxicologie pour le concours de l'Internat.

SECTION III : SCIENCES DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT

11. Toxicologie de l'éthanol, du méthanol, de l'éthylène glycol et des éthers de glycol.
12. Toxicologie des hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène, hydrocarbures aromatiques polycycliques), des solvants chlorés aliphatiques, des dioxines.
13. Toxicologie des produits phytosanitaires : organophosphorés, carbamates.
14. Poisons hémolytiques : poisons de l'hémoglobine : oxyde de carbone, plomb, méthémoglobinisants.
15. Toxicologie des radioéléments.
16. Toxicomanie : opiacés, LSD, cocaïne, amphétaminiques, cannabis.

SECTION V : SCIENCES DU MÉDICAMENT

44. Méthodes d'évaluation de la toxicité d'un médicament.
45. Toxicologie systémique : mécanismes et manifestations d'une action toxique hématologique, hépatique, rénale, cardiovasculaire ou pulmonaire.
46. Toxicologie des psychotropes : lithium, benzodiazépines, carbamates, neuroleptiques, antidépresseurs.
47. Toxicologie des antalgiques : salicylés, paracétamol et morphinomimétiques.
48. Médicaments cardiotoxiques : digoxine, chloroquine.
49. Principes généraux des méthodes de traitement des intoxications. Antidotes.

Ac	Anticorps	HbCO	Carboxyhémoglobine
ACh	Acétylcholine	HSH	Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes
AChE	Acétylcholinestérase	HTA	Hypertension artérielle
ADT	Antidépresseur tricyclique	ICP-MS	Émission atomique par torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens	IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
AIT	Accident Ischémique Transitoire	IDM	Infarctus du myocarde
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	IM	Intramusculaire
Atm	Atmosphère	IR	Insuffisance rénale
AVC	Accident Vasculaire Cérébral	IRA	Insuffisance rénale aiguë
AVK	Anti-Vitamine K	IRAF	Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire	IRAO	Insuffisance rénale aiguë organique
BChE	Butyrylcholinestérase	IV	Intraveineuse
BFP	Barrière fœto-placentaire	IVD	Injection intraveineuse directe
BHE	Barrière hémato-encéphalique	LG	Lavage gastrique
BZD	Benzodiazépines	LI	Libération immédiate
CI	Contre-indications	LP	Libération prolongée
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée	LPP	Liaison aux protéines plasmatiques
C _{max}	Concentration maximale	MARS	Molecular Adsorbents Recirculating System
COX	Cyclooxygénase	MDO	Maladie à déclaration obligatoire
CPK	Créatine phosphokinase	MetHb	Méthémoglobine
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance	MO	Moelle osseuse
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	NA	Noradrénaline
CYP450	Cytochromes P450	NFS	Numération Formule sanguine
d4t	Stavudine	NPS	Nouveaux produits de synthèse
DA	Dopamine	NT	Neurotransmetteur
ddI	Didanosine	OAP	Œdème aigu du poumon
DEC	Déshydratation extracellulaire	PA	Potentiel d'action
DIC	Déshydratation intracellulaire	PDF	Produits de dégradation de la fibrine
ECG	Électrocardiogramme	PO	Per os
ECMO	Extracorporel membrane oxygenation	PPSB	Prothrombine-Proconvertine-Stuart-B
EEG	Électro-encéphalogramme	PSE	Pousse seringue électrique
EER	Épuration extra-rénale	SAA	Spectrométrie d'absorption atomique
EI	Effets indésirables	SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
EMIT	Enzyme multiplied immuno-assay technique	SEA	Spectrométrie d'émission atomique
ERO	Espèces réactives de l'oxygène	SERT	Serotonin transporter
ESM	Effet stabilisant de membrane	SNA	Système nerveux autonome
FPIA	Fluorescence polarisation immuno-assay	SNC	Système nerveux central
GC-FID	Chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme	SNP	Système nerveux périphérique
Hb	Hémoglobine	SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
		TCA	Temps de céphaline activée

Liste des abréviations

TP	Taux de prothrombine	VME	Valeur moyenne d'exposition
T _{1/2}	Demi-vie d'élimination	[c]	Concentration
Vd	Volume de distribution	5-HT	Sérotonine (5-hydroxytryptamine)
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle		
VLE	Valeur limite d'exposition		

Toxicologie systémique



PHYSIOLOGIE	MÉCANISME D'ACTION TOXIQUE
La moelle osseuse et le thymus → organes hématopoïétiques primaires La moelle osseuse étant le siège de l'hématopoïèse Toutes les cellules circulant dans le sang périphérique sont dérivées des cellules souches hématopoïétiques totipotentes (ou multipotentes). Ces cellules souches indéterminées peuvent donner naissance à des cellules myéloïdes ou lymphoïdes en fonction des besoins <u>2 types de lignées :</u> • Lignée lymphoïde → Lymphocytes T, NK (Natural Killer) et B • Lignée myéloïde → granulocytes (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles), monocytes, érythrocytes, plaquettes Ganglions lymphatiques, rate et autres systèmes → organes hématopoïétiques secondaires <u>Rôle des sous-populations cellulaires :</u> • <i>Érythrocytes</i> → Transport de l'oxygène dans les tissus via l'hémoglobine. Durée de vie de 120 jours • <i>Polynucléaires neutrophiles</i> → Rôle de défense dans les infections, phagocytose, destruction des bactéries par opsonisation • <i>Polynucléaires éosinophiles</i> → faible activité bactéricide, activité antiparasitaire • <i>Mastocytes</i> → Rôle dans l'hypersensibilité immédiate et retardée • <i>Monocytes, macrophages</i> → Phagocytose, réponse anti-inflammatoire et pro-fibrosante • <i>Lymphocytes</i> → Support cellulaire de la réponse immunitaire adaptative, défense anti-infectieuse, antivirale et antitumorale • <i>Plaquettes</i> → Rôle dans l'hémostase primaire et l'arrêt des saignements	MYÉLOTOXICITÉ • Destruction des cellules souches hématopoïétiques • Troubles de la prolifération et/ou de la différenciation cellulaires <i>Atteinte d'une seule lignée</i> 1. Anémie : diminution du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine • Anémie sidéroblastique : • Accumulation de fer dans les mitochondries, sidéroblastes « en couronne » → défaut de synthèse de l'hème → avortement intramédullaire des érythroblastes • Anémie normochrome arénergétique : • Diminution des érythrocytes dans les mêmes proportions, suppression des érythroblastes • Anémie par déficit en G6PD (cf. agents méthémoglobinisants) 2. Leucopénie : diminution du nombre des globules blancs ou leucocytes, réduit la résistance de l'organisme aux infections • Agranulocytose (polynucléaires neutrophiles < 500/mm³) : de nature allergique ou toxique • Lymphopénie (lymphocytes < 1.500/mm³) 3. Thrombopénie (plaquettes < 150 G/L ou 150 000 mm³) : diminution du nombre des plaquettes sanguines, augmente le risque d'hémorragies (doit toujours être vérifiée par un frottis sanguin à la recherche d'aggrégats EDTA dépendants) <i>Atteinte de plusieurs lignées</i> Inhibition de la synthèse de l'ADN → perturbation de la division cellulaire, accumulation de cellules souches de grande taille : cytotoxicité qui atteint les cellules souches totipotentes ou pluripotentes. • Aplasie - Par cytotoxicité directe (mort par apoptose) - Par formation de métabolites toxiques et cytotoxicité (exemple du benzène) TOXICITÉ ÉRYTHROCYTAIRE Hémolyse intravasculaire d'origine immunologique Réversible à l'arrêt du traitement Formation d'Ac antiérythrocytaires 1. Hémolyse par Ac anti-molécules médicamenteuses ou chimiques. - Liaison covalente entre le médicament et les protéines de surface de l'érythrocyte → formation d'Ac dirigés contre le complexe → destruction du complexe → hémolyse (hypersensibilité de type II) 2. Hémolyse par complexes immuns - Formation du complexe (molécule-Ac) qui se fixe à l'érythrocyte → réaction d'hypersensibilité de type II 3. Anémie hémolytique auto-immune - Formation d'auto-Ac de type IgG dirigés contre l'antigène de la membrane des érythrocytes Hémolyse oxydative Liperoxydation de la membrane cellulaire, oxydation des protéines membranaires et destruction de la membrane de l'érythrocyte TOXICITÉ TOUCHANT LES GLOBULES BLANCS • Destruction d'origine immunologique • Mécanismes semblables à ceux décrits pour les érythrocytes • Pseudoneutropénie : adhérence des granulocytes à l'endothélium vasculaire (margination). Le pool de cellules circulantes diminue mais le nombre de cellules sanguines reste le même • Inhibition de l'adhérence, du chimiotactisme et de la phagocytose TOXICITÉ PLAQUETTAIRE • Dégradation d'origine immunologique • Mécanismes semblables à ceux décrits pour les érythrocytes • Inhibition de l'adhérence, de l'aggrégation des plaquettes

MÉDICAMENTS HÉMATOTOXIQUES		SYMPTOMATOLOGIE
• Toxicité subaiguë : quelques heures à quelques jours Réversible à l'arrêt du traitement • Toxicité chronique : atteinte des cellules souches Parfois irréversibilité Risque de leucémie ou de lymphomes à partir du compartiment hématopoïétique		
SYMPTOMES	MÉDICAMENTS	
Anémie	Isoniazide, chloramphénicol, AINS	ANÉMIE • Syndrome anémique - Pâleur cutanéomuqueuse - Asthénie - Dyspnée d'effort - Signes d'hypoxie cérébrale (bourdonnement d'oreille, « mouches volantes ») • Tachycardie réflexe • Hémolyse intravasculaire - Malaise intense - Hyperthermie, frissons - Douleurs lombaires ou abdominales - Céphalées - IRA
Anémie thioloprive	Plomb	
Hémolyse par mécanisme immunologique	Pénicilline, céphalosporines (HS type II), méthyl-dopa (mécanisme auto-immun)	
Hémolyse par complexe immun	Quinine, quinidine	
Hémolyse par stress oxydatif	Sulfazalazine, primaquine (si déficit en G6PD)	
Neutropénie	Benzène, arsenic, pesticides	THROMBOPÉNIE Thrombopénie asymptomatique le plus souvent • Syndrome hémorragique - Pétéchies (peau), rein, rétine, cerveau - Saignements cutanéomuqueux - Purpura : extravasation de sang dans le tissu sous-cutané • Décès possible si hémorragie intracrânienne
Pseudoneutropénie	Dextran, glucocorticoïdes, fer inorganique clozapine, sels d'or, ticlopidine, noramidopyrine, benzène, chimiothérapies	
Thrombopénie	Benzène, pesticides, quinidine	
Atteinte plaquettaire par mécanisme immunologique	Quinidine, quinine, rifampicine, céphalosporines, pénicillines	
Inhibition de l'agrégation plaquettaire	Ticarilline, pipéracilline, salicylés	
Inhibition de l'adhérence plaquettaire	Dipyridamole	NEUTROPÉNIE Neutropénie asymptomatique le plus souvent - Risque infectieux d'origine bactériologique et fongique, à moindre niveau - Début brutal avec fièvre élevée - Risque de choc septique ou de pneumopathie extensive menaçant le pronostic vital Une neutropénie fébrile est une urgence médicale
Aplasie	Benzène, rayonnements ionisants, agents cytotoxiques	
Hémapathies malignes	Benzène, 1,3-butadiène, oxyde d'éthylène	
		MYÉLOTOXICITÉ • Aplasie médullaire irréversible : syndrome anémique, neutropénique et thrombopénique. HÉMOPATHIES MALIGNES • Leucémie aiguë myéloïde • Lymphomes non hodgkiniens et myélomes

PHYSIOLOGIE	MÉCANISME D'ACTION TOXIQUE	PATHOLOGIES HÉPATIQUES
Organe volumineux (1,5 kg) et richement vascularisé Plusieurs types de cellules Cellules parenchymateuses : • Les hépatocytes (cellules principales) • Cellules non parenchymateuses : • Les cellules de Kupffer (macrophages) → rôle de défense de l'organisme • Les cellules endothéliales sinusoidales → barrière entre les hépatocytes et le sang • Les cellules endothéliales vasculaires • Les cellules étoilées → stockage de la vitamine A • Les cellules épithéliales biliaires intrahépatiques (cholangiocytes) • Cellules immunitaires (NK, cellules dendritiques...) • Cellules progénitrices hépatiques Principales fonctions • Fonctions métaboliques • Fonction de stockage (vitamines liposolubles, fer, glycogène) • Fonction de défense • Fonction de détoxification	2 types de toxicité : • Toxicité prévisible (paracétamol) - Action intrinsèque (directe ou via métabolisme) - Dose dépendante - En cas de ré-administration, la récurrence apparaît dans un délai comparable de manière dose dépendante - Lésions reproductibles chez l'animal - Risque $\nearrow$ par induction enzymatique (si toxicité liée au métabolite) - Absence de signes d'hypersensibilité • Toxicité idiosyncrasique (halothane, sulfamides) - Imprévisible - Non dose dépendante - En cas de ré-administration, la récurrence est très rapide et à dose thérapeutique - Absence de reproductibilité chez l'animal - Risque non modifié par induction enzymatique - Composante immuno-allergique possible - Prédisposition génétique possible Les acteurs de l'hépatotoxicité : • Rôle des cytochromes P450 (CYP450) - Formation de métabolites réactifs et instables • 3 types de métabolites hépatotoxiques : - Les métabolites électrophiles qui réagissent avec les groupements nucléophiles (-SH, -NH₂) via une liaison covalente irréversible (cibles : protéines, ADN) - Les radicaux libres (très réactifs) via la formation de liaisons irréversibles sur les protéines et les acides gras poly-insaturés (peroxydation lipidique) - Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote Mécanismes de protection : • Détoxification des métabolites électrophiles - Conjugaison avec le glutathion (GSH) - Époxyde hydroxylase • Détoxification des radicaux libres et des ERO - Système enzymatique : superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase, glutathion S-transférase - Système non enzymatique : vitamines anti-oxydantes	HÉPATITES AIGÜES TOXIQUES • Hépatite cytolytique $\times$ d'origine toxique : - Les métabolites électrophiles et les radicaux libres consomment du GSH - Liaison covalente (adduits) sur les macromolécules (protéines, ADN, lipides) - Nécrose centrolobulaire (paracétamol), péri-portale (alcool allylique), diffuse (galactosamine) → nécrose ou apoptose des hépatocytes selon la dose Influence des facteurs génétiques et acquis : - Polymorphisme génétique sur les cytochromes, enzymes de phase 2, transporteurs... - Jeûne et dénutrition ($\nearrow$ de la toxicité du paracétamol) - Induction enzymatique Marqueur : Hypertransaminémie, en particulier $\nearrow$ de l'ALAT (ALAT > 2N et ALAT/PAL > 5) $\times$ d'origine immunoallergique : - Hypersensibilité - Formation d'Ac dirigés contre les protéines hépatiques natives et/ou contre les adduits aux protéines hépatiques Influence des facteurs génétiques et acquis : - Polymorphisme génétique sur système HLA - Inflammation préexistante Marqueur : Hypertransaminémie + Fièvre, rash, hyperéosinophilie • Hépatite cholestatique - Blocage de la sécrétion biliaire : - Cholestase intra-hépatique (hépatocyttaire) - Cholestase extra-hépatique (obstruction des voies biliaires extra-hépatiques) Marqueur : $\nearrow$ des PAL avec rapport ALAT/PAL < 2, $\nearrow$ bilirubine conjuguée et non conjuguée • Hépatite mixte - Les plus fréquentes Marqueur : rapport ALAT/PAL compris entre 2 et 5 STÉATOSES $\nearrow$ des triglycérides (TG) hépatiques Stéatose microvésiculaire - Formation de petites gouttelettes lipidiques intra-cytoplasmiques dans hépatocytes - Potentiellement grave, pouvant conduire à la mort - Inhibition sévère de la β-oxydation des acides gras (mitochondrie) entraînant une accumulation de TG, d'acide gras libres, une $\nearrow$ de production d'ATP, $\nearrow$ des dérivés acyl-carnitines et acyl-glycines, une $\nearrow$ de la néoglucogénèse et de la formation des corps cétoniques. Stéatose macrovésiculaire - Grosse vacuole lipidique qui repousse le noyau vers la périphérie

MÉDICAMENTS HÉPATOTOXIQUES		PATHOLOGIES HÉPATIQUES	
PATHOLOGIE	MÉDICAMENTS ou TOXIQUES	- Considérée comme bénigne et réversible - Fréquente chez sujet obèse et dans diabète de type II - Possible évolution en stéato-hépatite	
Hépatite cytolytique	Paracétamol, alcool allylique	PHOSPHOLIPIDOSE Le xénobiotique est piégé dans les lysosomes par formation d'un complexe stable avec les phospholipides → excès d'accumulation des phospholipides dans les tissus	
Hépatite cytolytique immunoallergique	Halothane, acide tiénilique (retiré du marché en 1991), diclofénac	LÉSIONS SINUSOÏDALES - Fibrose péri-sinusoidale (accumulation de fibres de collagène dans l'espace de Disse : espace entre les cellules endothéliales et les hépatocytes) - Dilatation sinusoidale - Péljose hépatique : trouble de la microcirculation sanguine intra-hépatique (tissu hépatique parsemé de cavités remplies de sang)	
Hépatite cholestatique	Chlorpromazine, bosentan, cyclosporine A	LÉSIONS VASCULAIRES - Obstruction des veines sus-hépatiques - Thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) - Artère hépatique et branches (hyperplasie...)	
Hépatite mixte	Amanite phalloïde, immunosuppresseurs	GRANULOMES HÉPATIQUES - Amas de cellules épithéliales entourées de lymphocytes, localisées dans le parenchyme hépatique	
Stéatose macrovésiculaire	Éthanol*, glucocorticoïdes, méthotrexate, amiodarone*	HÉPATITES CHRONIQUES ACTIVES - 6 mois après le début du traitement - Lésions chroniques et diffuses du foie : nécrose et inflammation - Risque d'évolution en fibrose et/ou cirrhose	
Stéatose microvésiculaire	Acide valproïque*, tétracycline, aspirine, amineptine, tianeptine, anti-rétroviraux* (d4T, ddI)	FIBROSE ET CIRRHOSE - Mise en jeu de mécanismes inflammatoires (cytokines, notamment TGFβ) - Transformation (activation) des cellules étoilées en myofibroblastes → production de collagène de type 1 - Accumulation de collagène au niveau des espaces portes (fibrose) - Lorsque la nécrose est plus importante, le collagène forme des ponts entre 2 espaces portes → septa fibreux ou nodule cirrhotique (cirrhose)	
Phospholipidose	Amiodarone	TUMEURS HÉPATIQUES - <i>Tumeurs bénignes</i> : hémangiomes, adénome hépatocellulaire, hyperplasie focale nodulaire - <i>Tumeurs malignes</i> : hépatocarcinomes, cholangiocarcinomes, angiosarcomes	
Granulome	Phénylbutazone		
Lésions sinusoidales	Chlorure de vinyle, androgènes anabolisants, dérivés arsenicaux		
Lésions vasculaires	Contraceptifs oraux		
Fibrose et cirrhose	Éthanol, vitamine A, dérivés arsenicaux, méthotrexate		
Tumeurs bénignes	Contraceptifs oraux		
Tumeurs malignes	Aflatoxine B1, éthanol, chlorure de vinyle		
* peuvent induire une stéatose macrovésiculaire ou microvésiculaire			

PHYSIOLOGIE	MÉCANISME D'ACTION TOXIQUE
Organisation en néphron = unité fonctionnelle du rein 4 cibles potentielles des toxiques : les artérioles, les glomérules, les tubules et le tissu interstitiel Architecture interne : • Cortex → flux sanguin important, beaucoup de toxiques • Médulla → région centrale, flux sanguin faible, [C] des toxiques dans le filtrat Fonctions : • Fonction exocrine : production d'urine, élimination des toxiques • Fonctions endocrines : régulation de la tension artérielle, production d'érythropoïétine et activation de la vitamine D • Maintien des équilibres hydro-électriques et acido-basiques FACTEURS DE RISQUE - IRC pré-existante - Âge > 60 ans - Co-morbidité (diabète, myélome) - Traitements médicamenteux prolongés - Association de médicaments néphrotoxiques MANIFESTATIONS CLINIQUES IRA = baisse brutale de la filtration glomérulaire • IRA fonctionnelle : baisse du débit cardiaque (hypovolémie, déshydratation...), atteinte de la microcirculation glomérulaire : la plus courante pour les AINS, IEC, diurétiques, produits de contraste iodés • IRA organique : lésions structurales des artérioles glomérulaires, des glomérules, des tubules, du tissu interstitiel (induites par des toxiques) • IRA obstructive : obstacle sur les voies urinaires IRC = baisse du débit de filtration glomérulaire, depuis au moins 3 mois et irréversible Les étiologies les plus fréquentes sont : • Des néphropathies vasculaires : dépôt athéromateux rétrécissant la lumière des vaisseaux (artère rénale, artérioles), entraînant un déficit de perfusion des reins. Origine : HTA et tabagisme, diabète de type 2 • Des néphropathies glomérulaires chroniques primitives (origine immunologique) et secondaires (lupus érythémateux systémique, amylose rénale, purpura rhumatoïde...) • Les néphrites interstitielles chroniques (cause infectieuse, médicamenteuse ou métabolique)	NÉPHROTOXICITÉ AIGUË DIRECTE des substances chimiques <u>Toxicité vasculaire</u> • Vasoconstriction de l'artériole afférente : ↓ du débit sanguin intraglomérulaire et de filtration glomérulaire (AINS, ciclosporine, amphotéricine B, produits de contraste iodés) ; vasodilatation de l'artériole efférente : baisse de la pression de perfusion glomérulaire (IEC, ARA) • Lésions morphologiques : atteinte des cellules endothéliales, micro-lésions vasculaires avec formation d'un microthrombus (ciclosporine) <u>Toxicité glomérulaire</u> Glomérulonéphrite aiguë immuno-allergique avec syndrome néphrotique (développement d'une réaction inflammatoire glomérulaire) <i>Exemples</i> : sels d'or, pénicillamine, captopril, AINS, héroïne, biphosphonates... <u>Toxicité tubulaire</u> Accumulation des xénobiotiques dans les cellules épithéliales tubulaires • Actions pro-oxydantes induisant des processus de mort par apoptose et/ou nécrose (cisplatine, cadmium, paracétamol, amphotéricine B, tacrolimus...) • Accumulation intralysosomiale (<i>exemple</i> : aminosides) <u>Toxicité interstitielle</u> Néphrite interstitielle d'origine immuno-allergique <i>Exemples</i> : céphalosporines, pénicillines, AINS, diurétiques, biphosphonates, Néphrite tubulointersticielle chronique <i>Exemples</i> : métaux lourds, mycotoxines (<i>ochratoxines</i>) NÉPHROTOXICITÉ INDIRECTE Tubulonéphrite par précipitation et obstruction des tubules (cristallurie), puis atteinte des cellules épithéliales tubulaires <i>Exemples</i> : Aciclovir et autres antiviraux, méthotrexate, sulfamide, acide oxalique (éthylène glycol)