

## **Toxicologie Générale**

### **Chapitre IV : Toxiques et Intoxications**

#### **1-L'intoxication par le Plomb**

##### **1-1-Formes chimiques :**

###### **-Composés minéraux**

Les plus nombreux, très peu hydrosolubles, la plupart sont des produits nocifs comme l'oxyde de plomb, sels de plomb, arséniates, acétate, stéarates.

###### **-Composés organiques**

Ces produits sont très liposolubles et volatils ; autrefois utilisés comme antidétonants dans l'essence ( Plomb tétra éthyle et tétra méthyle).

##### **1-2-Voies d'exposition :**

La contamination par le plomb peut être liée à :

-l'activité professionnelle. Les principales professions exposées sont celles du traitement du minerai, de la récupération des métaux, de la fabrication d'accumulateurs, de pigments et de céramiques ( plomb tétraéthyl). La circulation automobile par combustion des additifs au plomb dans les moteurs à essence (plomb tétraéthyl).

-L'eau de distribution, qui peut être contaminée au contact de vieilles tuyauteries en plomb, actuellement interdites.

-L'alimentation; le plomb provient des procédés de stockage et de fabrication (conserverie) et des boissons alcoolisées. Certains récipients, vernissés au plomb ou en alliage plomb-étain, peuvent relarguer du plomb au contact des aliments .

-les peintures riches en plomb .

##### **1-3-Toxicocinétique :**

###### **1-3-1-Absorption :**

Le plomb absorbé est véhiculé par le sang. Plus de 90% est fixé sur les hématies sous forme non diffusible. Le plomb plasmatique (moins de 10%) comprend une fraction liée aux protéines et une fraction diffusible qui se répartit dans l'organisme.

L'absorption des poussières est respiratoire et digestive , les particules dont le diamètre est compris entre 0,1 et 0,5  $\mu\text{m}$  sont celles qui sont les mieux absorbées par voie respiratoire ; leur passage systémique (dans la circulation sanguine) dépend de leur hydrosolubilité. L'absorption des vapeurs de plomb est respiratoire.

### **1-3-2-Biotransformation**

Le Plomb ne subit aucun métabolisme.

### **1-3-3-Distribution**

A l'état d'équilibre, le plomb sanguin ne représente que 1 % à 2 % de la quantité présente dans l'organisme. Dans le sang, 98 % du plomb sont intra-érythrocytaires (dans les globules rouges). Le plomb plasmatique est en partie, lié aux protéines. La fraction diffusible correspond à 0,2 % du plomb sanguin lorsque la plombémie est de 100 µg/L, à 1,5-2 % lorsqu'elle est de 1000 µg/L. Les tissus mous contiennent 5 à 10 % de la dose interne.

Le métal fixé sur l'os trabéculaire est comme celui des tissus mous, biologiquement actif et facilement mobilisable. Le plomb lié à l'os compact ne produit pas d'effet toxique et ses mouvements sont très lents.

### **1-3-4-Elimination**

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (> 75 %) et fécale (15-20 %). Le reste est éliminé dans les phanères, la sueur et les sécrétions bronchiques.

### **1-4-Interaction**

Le plomb inactive divers systèmes enzymatiques par fixation sur les groupes SH ou par déplacement d'autres métaux, d'où la diversité de ses effets. A dose d'exposition faible mais prolongée, ils portent essentiellement sur l'érythropoïèse (anémie) et l'hémoglobino-génèse (inhibition de la synthèse de l'hème), le système nerveux (déficits neuropsychiques) et la pression sanguine (hypertension).

### **1-5-Intoxication**

**1-5-1-Intoxication aiguë** est caractérisée par gastro-entérite subaiguë, encéphalopathie convulsive, hémolyse, tubulopathie aiguë et atteinte hépatique.

**1-5-2-Intoxication chronique** par le plomb : Le saturnisme peut se manifester de façon extrêmement différente d'une personne à l'autre. Les manifestations digestives se traduisent par la "colique de plomb" ou "colique saturnine", crise douloureuse abdominale et d'une constipation, des atteintes neurologiques.

Les effets hématologiques se traduisent par une anémie le plus souvent normocytaire à ferritine normale ou élevée. Inconstamment, on retrouve dans le sang circulant des hématies à granulations basophiles ("hématies ponctuées") qui sont dues à la persistance d'ARN intra-érythrocytaire.

L'atteinte rénale, tardive dans le saturnisme, réalise une insuffisance rénale chronique par néphropathie tubulo-interstitielle. L'hypertension artérielle est liée à l'action du métal sur la musculature vasculaire.

Les effets sur la reproduction : le plomb peut affecter la fertilité chez l'homme par oligospermie.

## **1-6- Diagnostic biologique**

### **1-6-1- Dosage du plomb**

La plombémie est un bon indicateur du pool de plomb biologiquement actif dans l'organisme, chez les individus exposés et à l'état stable, c'est à dire à distance d'une exposition aiguë ou d'un traitement chélateur.

La mobilisation du plomb s'effectue par administration d'un chélateur (EDTA Na<sub>2</sub>Ca). Le complexe chélateur-métal est éliminé dans les urines. Le dosage s'effectue sur les urines recueillies pendant 24 heures (ou pendant 5 heures dans un test court) après administration du chélateur.

**1-6-2-Autres examens** (effets sur la synthèse de l'hème) Le dosage de l'acide delta-aminolévulinique urinaire (ALAU) est un reflet indirect de l'imprégnation saturnine et traduit le degré d'inhibition de l'ALA déshydrase.

Le dosage des protoporphyrines érythrocytaires (protoporphyrines zinc ou PPZ) qui reflète l'inhibition de l'hème synthétase est un examen plus sensible que le dosage de l'ALAU (normale < 5 µg/g d'hémoglobine), lorsque les conditions d'exposition sont stables.

## **2-Intoxication Par le monoxyde de carbone CO**

### **2-1- Classification du monoxyde de carbone CO :**

Le CO est classé en toxicologie dans la catégorie des agents chimiques asphyxiants. L'intoxication par le CO est la principale cause d'intoxication accidentelle en milieu domestique.

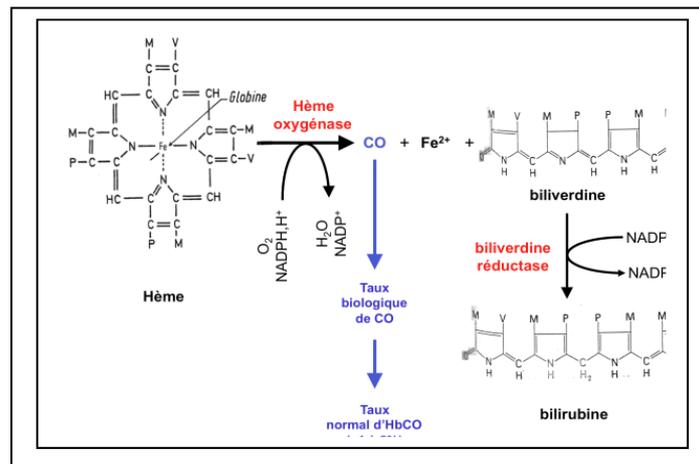
### **2-2-Aspects physicochimiques :**

Du fait de ses propriétés physicochimiques (incolore, inodore et insipide), le CO n'est pas détectable par les organes des sens. D'autre part, il est très diffusible, insoluble dans l'eau.

### **2-3-Origines de CO**

\*Il peut être formé par photodissociation du CO<sub>2</sub> en haute altitude, ou lors d'activité volcanique.

\*Il existe également une source de CO dans notre organisme qui a pour origine le catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase (Figure).



En milieu domestique, il existe une multiplicité de sources, ce qui constitue un réel problème pour prévenir les intoxications au CO.

-Systèmes à gaz : appareils producteurs d'eau chaude, appareils pour chauffage, gazinières, ... systèmes à charbon et /ou bois , systèmes à essence.

-Le tabagisme constitue une source importante de CO. Il est estimé que la fumée de cigarette contient 5 % de CO.

## 2-4-Toxicocinétique du CO

### 2-4-1-Absorption

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

### 2-4-2-Distribution

Le CO va se fixer de manière stable mais réversible sur les structures héminiques. L'hémoglobine représente le site de fixation majeur (environ 85 %) du CO .La fixation sur l'hémoglobine aboutit à la formation d'un composé relativement stable, la carboxyhémoglobine (HbCO). Les 15 % restant se répartissent sur d'autres structures héminiques comme les enzymes contenant un hème , les cytochromes de la chaîne respiratoire, les cytochromes P450, la catalase et certaines peroxydases .La conséquence est une perte de l'activité fonctionnelle de ces protéines. ). Les 15 % restant se répartissent sur d'autres structures héminiques comme la myoglobine ( est considérée comme une possible forme de stockage du CO).

### 2-4-3-Métabolisme

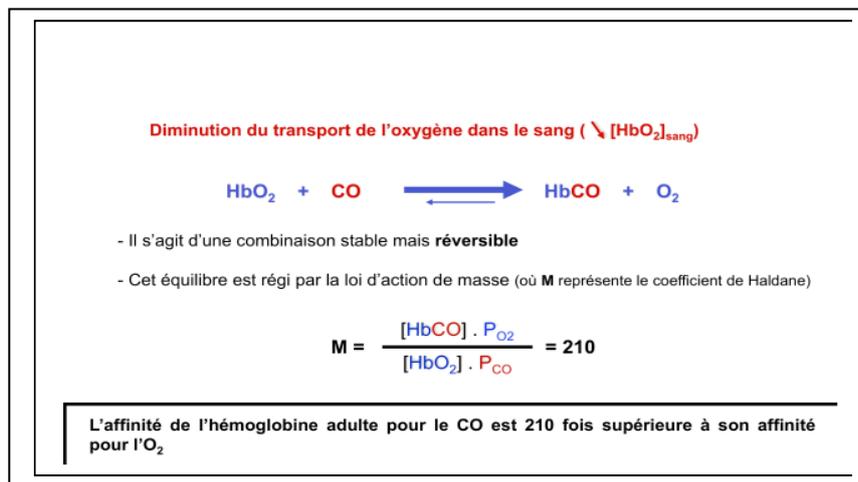
Une quantité très faible peut être oxydée en CO<sub>2</sub>.

### 2-4-4-Élimination

L'élimination se fait essentiellement par le rejet dans l'air expiré. En air ambiant, la demi-vie d'élimination du CO est de 4 heures

### 2-5- Mode d'action toxique

Il 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'O<sub>2</sub> par le pigment, ce qui se traduit par une diminution de la concentration sanguine en oxyhémoglobine et par conséquent, une diminution de l'oxygénation des tissus (hypoxie tissulaire) (Figure).



### 2-6-Intoxication

Les symptômes de début d'intoxication sont souvent variés. Les symptômes sont le plus souvent des céphalées (dans environ 80 % des cas), associées une asthénie (environ 15 % des cas), des vertiges (environ 30 % des cas) et des nausées (environ 40 % des cas), troubles visuels peuvent survenir , troubles cardiovasculaires et musculaires . Chez l'enfant, des convulsions sont parfois observées, en début d'intoxication.

La phase d'état de l'intoxication est marquée par l'apparition progressive de troubles de la vigilance, puis par une perte de connaissance.

Au niveau des paramètres sanguins, l'hypoxie générale se traduit par une acidose métabolique.

## 2-7-Traitement de l'intoxication

Le principe du traitement de l'intoxication oxycarbonée repose sur 3 points

- Soustraire la victime de l'atmosphère viciée,
- Maintenir les fonctions vitales déprimées,
- Favoriser la dissociation du CO de l'hémoglobine. La liaison entre le CO et l'hémoglobine est réversible. La dissociation du CO de la carboxyhémoglobine se fait par l'utilisation d'O<sub>2</sub> qui agit comme un véritable antidote. L'oxygénothérapie doit être la plus précoce possible et peut s'effectuer en conditions normobares ou hyperbares (Figure).

**Traitement de l'intoxication**

**3) Faciliter la dissociation de la carboxyhémoglobine**

L'oxygénothérapie doit être aussi précoce que possible

**HbCO + O<sub>2</sub> ⇌ Hb O<sub>2</sub> + CO**

Oxygène = Antidote

**Oxygénothérapie normobare**

Indications : Signes cliniques modérés ; Formes bénignes

Comment : Masque / Tente (enfant)  
Intubation et ventilation contrôlée (coma)

Conditions : FiO<sub>2</sub> = 1 ; 6 à 10L.min<sup>-1</sup> ; 6 à 12 heures

**Oxygénothérapie hyperbare**

Indications : **Grossesse**, coma ou perte de connaissance initiale, signes neurologiques objectifs

Comment : Masque, caisson hyperbare

Conditions : FiO<sub>2</sub> = 1 ; 90 min ; 2,5 ATA puis surveillance pendant 6h

Avantages : ➤ vitesse de dissociation de l'HbCO  
➤ quantité d'oxygène dissout dans le sang

## 3-Intoxication par les pesticides

### 3-1-Définition

Le terme pesticide désigne toute substance ou mélange servant à empêcher, détruire, repousser des organismes indésirables pour l'agriculture ou l'hygiène publique.

### **3-2-Classification**

Les pesticides peuvent également être classés en fonction de :

#### **a-leur cible :**

- Les bactéricides contre les bactéries.
- Les fongicides contre les champignons .
- Les herbicides contre les mauvaises herbes.
- Les insecticides contre les insectes (ils peuvent s'attaquer aux œufs, aux larves ou aux insectes adultes).
- Les molluscicides contre les limaces et les escargots.
- Les nématocides contre les nématodes (vers).
- Les rodenticides contre les rongeurs.
- Les virucides contre les virus.

#### **b- de leurs familles chimiques :** Les familles les plus importantes sont :

- les organophosphorés,
- les organochlorés,
- les carbamates
- les triazines

### **3-3-Intoxication par les Insecticides organophosphorés**

#### **3-3-1-Structure**

Les insecticides organophosphorés (OP) sont des amides ou des esters des acides phosphorique, phosphonique, thiophos-phorique et thiophosphonique.

#### **3-3-2-Utilisations**

Les Insecticides organophosphorés sont l'argement utilisés en agriculture et en santé communautaire, ils sont également présents dans l'environnement domestique sous forme de spécialités contre les poux, de médicaments vétérinaires, d'insecticides ménagers, de produits de jardinage.

#### **3-3-3-Exposition**

Les voies d'exposition sont :

- La voie orale : volontaire ou accidentelle.
- La voie cutané : En milieu professionnel, la peau représente la voie de contamination prédominante (par leur lipophilie).
- La voie pulmonaire : par leur volatilité ou la forme aérosol.

### **3-3-4-Toxicocinétique**

#### **a-Absorption**

l'absorption transcutanée est favorisée par la sudation, , ainsi que par les solvants organiques et les adjuvants huileux des formulations liquides. La voie respiratoire ne concerne que les dérivés volatils, le dichlorvos surtout, plus accessoirement le chlorpyrifos et le pyrimiphos-méthyl ; elle n'est pas quantifiée. L'absorption par voie orale est rapide et importante, portant sur 70 à 100 % de la dose ingérée.

#### **b-Distribution**

Les (OP) se distribuent dans tous les tissus ; ils traversent facilement la barrière hémato-méningée. Les composés les plus liposolubles comme le diazinon, le fénitrothion ou le parathion font l'objet d'un stockage dans les graisses, à l'origine de phénomènes de redistribution expliquant des symptômes retardés et des évolutions prolongées.

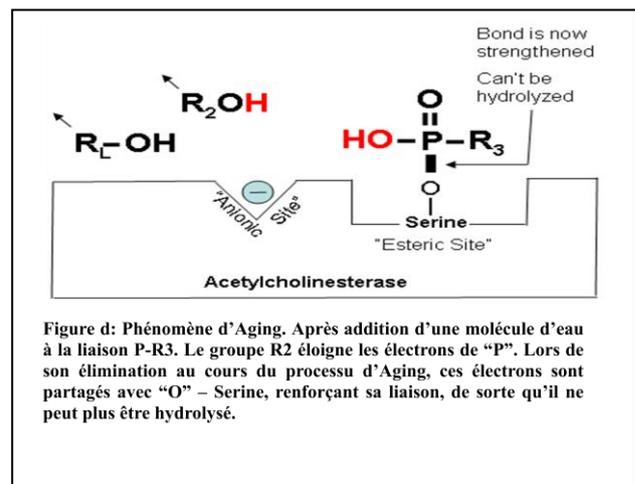
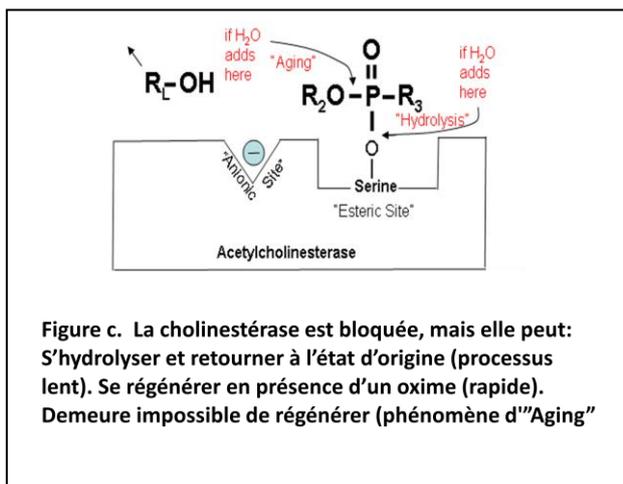
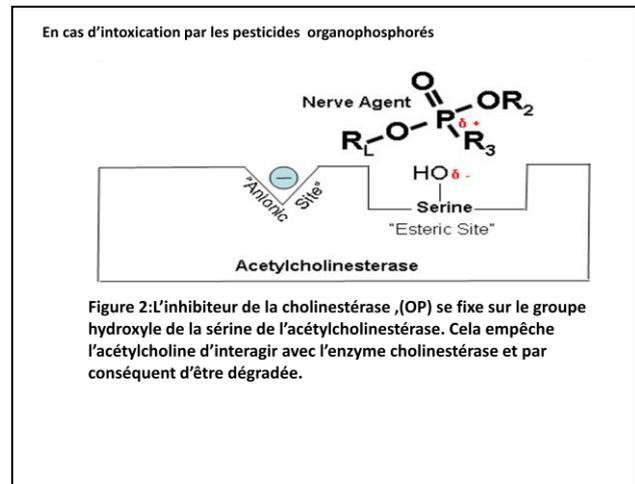
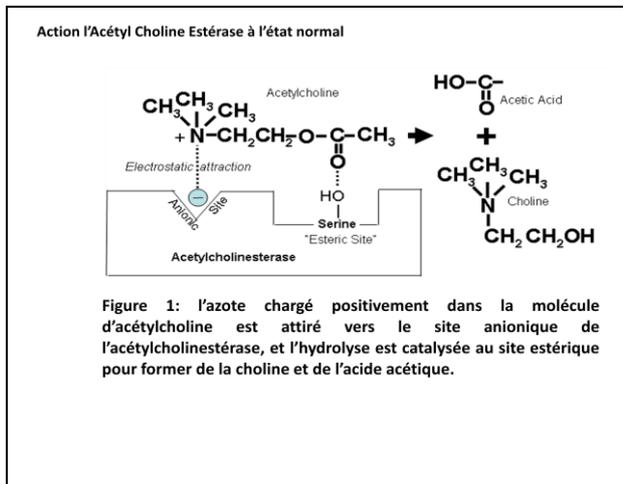
#### **c-Biotransformation et élimination:**

Les organophosphorés (OP) sont d'emblée actifs, quand il s'agit d'esters phosphoriques. Ils doivent être d'abord activés en esters phosphoriques quand ce sont initialement des esters thiophosphoriques. Ils sont rapidement métabolisés dans le foie par des estérases et parfois d'autres systèmes enzymatiques, en particulier des monooxygénases à cytochrome P450. Les principaux métabolites urinaires sont des dialkylphosphates, des dialkylthiophosphates et des dialkyldithiophosphates, mais aussi des dérivés phénoliques. Pour la plupart des organophosphorés, environ 80 à 90 % de la dose absorbée sont éliminés dans les 48 heures principalement dans les urines et un peu les selles. Pour certains composés comme le chlorpyrifos, la demi-vie d'élimination après administrations orale et cutanée est de 15 et 30 heures respectivement.

#### **3-3-5-Mécanisme d'action :**

Chez l'insecte comme chez l'homme, les (OP) inhibent l'acétyl choline estérase (AChE), enzyme assurant l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh), neurotransmetteur du système nerveux central, du système nerveux parasympathique, et d'une partie du système sympathique. L'accumulation d'ACh dans la synapse et au niveau de la plaque motrice est responsable des effets muscariniques, nicotiniques et centraux.

À l'échelon biochimique, les (OP) se lient de manière covalente au groupement hydroxyle du résidu sérine du site estérasiq ue de l'AChE en libérant leur groupement X; l'enzyme phosphorylée ainsi constituée est stable mais encore réactivable, soit spontanément (c'est ce qui se produit avec les diméthylphosphates : dichlorvos, diméthoate, malathion), soit par les oximes. En l'absence de réactivation, des phénomènes de réarrangement moléculaire conduisent ensuite à la perte non enzymatique d'un radical alkyle de l'OP : la déphosphorylation de l'enzyme devient alors impossible et l'AChE est définitivement détruite. Seule la synthèse de nouvelles enzymes permet le retour à une activité cholinestérasique normale. Ce phénomène de « vieillissement » (ageing) de la cholinestérase inhibée est d'importance et de rapidité variables selon l'(OP) considéré : il est directement lié à la nature des groupements alkyles (R1 et R2) de la molécule (Figure).



### **3-3-6-Intoxication**

#### **a-Intoxication aiguë**

Les dérivés amines tertiaires sont liposolubles pénètrent très facilement dans le système nerveux central. La gravité de l'intoxication dépend non seulement du degré d'inhibition de l'enzyme mais également de la vitesse à laquelle elle est inhibée. La mort survient par: Insuffisance respiratoire, insuffisance circulatoire (hypoxie, irrégularité du rythme cardiaque), paralysie de la plaque motrice, et dépression centrale.

#### **b-Intoxication chronique**

L'exposition répétée à certains esters des (OP) peut avoir un effet cumulatif, chaque exposition entraîne une augmentation du degré d'inhibition d'ACHE du SN; quand elle atteint un certain degré, des symptômes similaires à ceux de l'intoxication aiguë apparaissent.

### **3-3-7-Traitement**

**Traitement antidote** : 'Contrathion ou Toxogonine' : administrées précocement avant l'évolution vers l'irréversibilité de la liaison Enzyme-OP .

## **4-Intoxication par l'éthanol**

### **4-1-Structure**

L'éthanol, également appelé alcool éthylique, est une molécule de formule semi-développée (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH).

### **4-2-Propriétés physicochimiques**

L'éthanol se présente sous une forme de liquide incolore, volatil et inflammable, et est d'odeur caractéristique et de saveur brûlante. Il est soluble dans l'eau et dans les graisses. L'éthanol est un psychotrope car il agit sur l'état du système nerveux central, en modifiant certains processus biochimiques et physiologiques cérébraux et avec les risques de dépendance inhérents à sa consommation, le classent au rang des drogues.

### **4-3-Usages**

L'éthanol ou alcool éthylique est le principal alcool des boissons alcoolisées. Il est utilisable comme un produit solvant dans la peinture, l'industrie pharmaceutique, cosmétique, et les produits plastiques...

#### 4-4-Toxicocinétique de l'éthanol

##### 4-4-1-Absorption

L'éthanol est absorbée par simple diffusion. Cette diffusion est lente au niveau gastrique et la majeure partie (70 % à 80 %) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum).

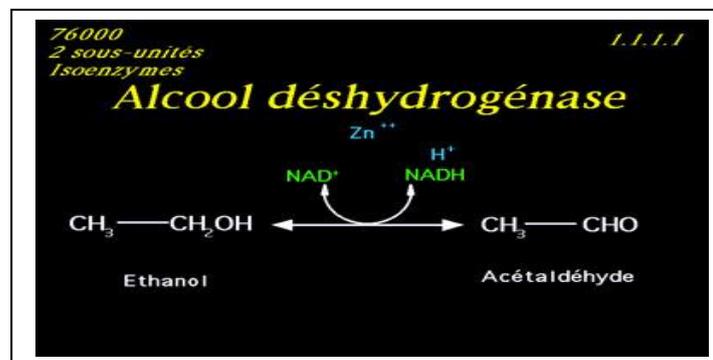
##### 4-4-2-Distribution

L'éthanol est distribué dans l'eau libre sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Son volume de distribution est donc celui de l'eau libre (soit environ 41 l pour un homme de 70 kg). La distribution de l'éthanol est très rapide (demi-vie de distribution de 7 à 8 minutes) aux organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement équilibrées avec les concentrations sanguines. L'éthanol, petite molécule très diffusible, franchit la barrière placentaire et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère.

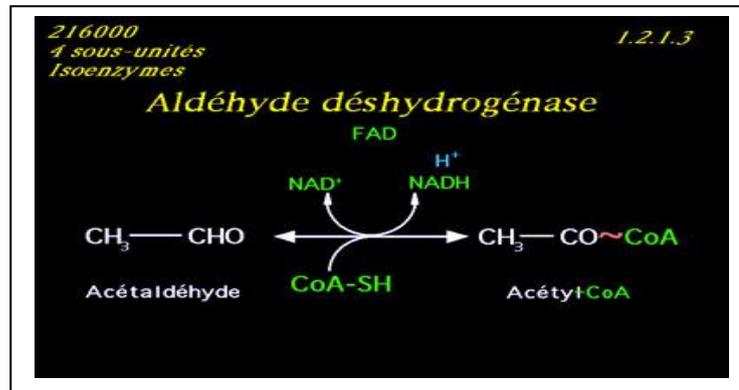
##### 4-4-3-Biotransformation

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie; cependant, d'autres tissus peuvent participer à l'oxydation de l'éthanol, le rein pour une faible part et le tractus gastro-intestinal. L'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois voies enzymatiques :

**\*\*la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH)** qui est la voie prépondérante, L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme du cytoplasme des hépatocytes, métalloprotéine à Zinc .L'ADH catalyse l'oxydation de l' alcool en aldéhyde en transportant les hydrogènes sur le coenzyme  $NAD^+$ .



L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en Acétyl -CoA par l'aldéhyde déshydrogénase . l'acétyl-CoA issu de ce métabolisme pénètre dans la mitochondrie devient un substrat du cycle de Krebs.



**\*\*la voie microsomale qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P450 (le CYP2E1) est une voie accessoire,**

**\*\*celle de la catalase.**

#### 4-4-3-Excrétion

L'éthanol est éliminé sous forme inchangée par l'air expiré, les urines, la sueur .La contribution de ces différentes voies étant variable suivant les concentrations plasmatiques.

#### 4-5- Intoxication :

##### - Intoxication aiguë :

Une intoxication éthylique aiguë est définie comme l'apparition aiguë d'une symptomatologie stéréotypée liée à la toxicité de l'alcool.

En cas d'intoxication aiguë, les zones du cerveau qui contrôlent les fonctions vitales de base comme la respiration , la fréquence cardiaque et le contrôle de la température, commencent à s'arrêter. La personne peut souffrir de lésions cérébrales.

Il est donc essentiel, de connaître les symptômes d'un tel excès:

- Manque de coordination
- Etourdissements
- Nausées et vomissements
- Absence de réflexe nauséeux
- Respiration difficile
- Confusion, puis sommeil comateux
- Baisse de la température
- Convulsions
- Rythme cardiaque lent
- Perte de conscience

**- Intoxication chronique :**

Est caractérisée par :

des complications hépatiques

- La stéatose : foie gras
- L'hépatite alcoolique
- la cirrhose

Autres complications de l'appareil digestif et des voies aérodigestives supérieures

- Œsophage
- Estomac
- Pancréas
- Intestin

Les complications neurologiques

- épilepsie
- polynévrite
- démence

**4-6-Traitement**

Urgence médicale, Réhydratation .