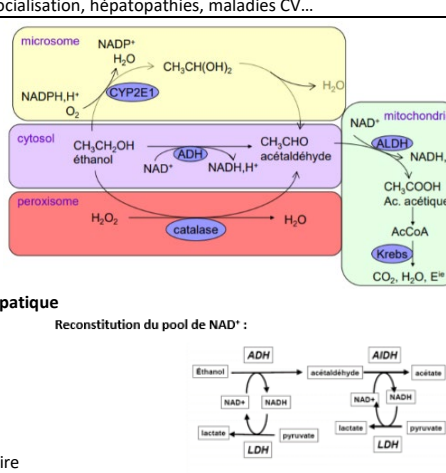
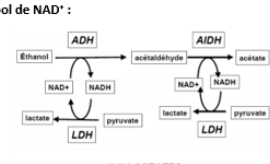
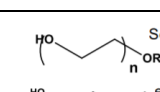
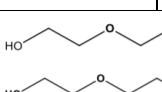
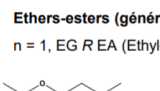
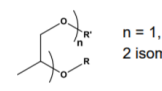


MONOGRAPHIES DES HALOGENES			
Chlore Cl ₂			
Identification	Halogéné. A l'état pur, on le retrouve sous forme gazeuse : gaz jaune-vert plus lourd que l'air, odeur piquante et suffocante Produit instable : très réactif avec des composés inorganiques ou organiques. Utilisation : désinfection des eaux (potables et piscine), gaz de combat		
Etiologie des intoxications	Utilisation industrielle : production d'hypochlorite ou d'HCl, synthèse organique (20% pour les plastiques PVC, 20% des solvants chlorés), papier (15%), blanchissement, désinfection de l'eau (5%) Transport : voie ferroviaire, accidents rares mais dramatiques VLCT (2007) : 0,5 ppm (1,5mg/m³) Intoxication domestique : - Mélange d'eau de Javel (hypochlorite ClCl') et d'acides (ou d'ammoniac) - Vapeurs de « chlore » /désinfection des piscines - Mélanges divers : libération de chloramines (NCl ₃ , Cl ₂ NH, ClNH ₂)C <i>Ne jamais mélanger le chlore avec de l'acide</i>		
Toxicité	Principale voie d'exposition au chlore gazeux : système pulmonaire dans son entier. Cl₂ + H₂O ⇌ OCl⁻ + 2 H⁺ + Cl⁻ ⇌ HOCl + HCl Peut affecter la voie cutanée, en particulier les zones humides (les aisselles, l'aîne, etc.) (2Cl₂ + 2H₂O → 4 HCl + O₂) Formation de différentes substances en réaction avec le chlore, soit : oxygène, acide chlorhydrique (HCl), acide hypochloreux (HClO), Hypochlorite (ClO ['])		
	Toxicité aiguë	Phase d'agression : irritation du nez, de la gorge, des yeux - Toux, dysphonie, larmoiements - Puis sensations de brûlure - Suffocation, respiration haletant et douleur rétrosternale intense Phase de rémission : après extraction de l'atmosphère polluée (6h) Complications retardées : - Spasme et œdème laryngé, dyspnée inspiratoire et dysphonie - Spasme bronchique, dyspnée expiratoire et râle sibilant - Œdème pulmonaire lésionnel ou bronchite/pneumonie chimique - Insuffisance respiratoire aiguë grave - Syndrome de détresse respiratoire aiguë fatale Disparition à long terme des séquelles fonctionnelles.	
	Toxicité chronique	Toxicité globalement peu prononcée, Symptôme d'allure grippale, bronchite chronique, Symptômes irritatifs, conjonctivites, blépharites, émail dentaire, Aggravation des symptômes chez les fumeurs. Données disparates, anciennes et contradictoires.	
Prévention et traitement	Information du personnel, Réglementation sur le stockage et l'utilisation Si intoxication aiguë avec signes oculaires : lavage des yeux à grande eau pendant 10 min. Si concentration atmosphérique élevée ou exposition cutanée : déshabiller le patient et le doucher de manière prolongée Si inhalation : Retirer la victime de l'atmosphère viciée, Oxygénation précoce, Bronchodilatateurs aérosols (Corticoïdes systémiques si symptomatologie asthmatiforme)		
Chloramines			
Formation des chloramines	Interaction entre le chlore et/ou les hypochlorites avec la matière organique. NH₃ + HClO → NH₂Cl + H₂O NCl ₃ : trichlorure d'azote ou « trichloramine » : Composé irritant pour le système oculaire et respiratoire, Insoluble dans l'eau, Principal polluant des piscines NH₂Cl + HClO → NHCl₂ + H₂O Liquide jaune, dense (d = 1,63) assez volatil (pression de vapeur = 0,2 atm à 20°C, P _{eb} = 71°C) très sensible aux chocs. Sous forme liquide, il peut détoner par simple mise en contact avec des matières organiques (la réaction est très exothermique, elle dégage de la chaleur localement). NHCl₂+HClO→NCl₃ + H₂O		
Facteurs aggravants	Pollution organique (peau, urine, sueur, cosmétiques...) Maladie professionnelle en 2003 (maîtres-nageurs) Température élevée de l'eau de baignade Prévention : ventilation, dégazage de l'eau, irradiation UV (chloroforme ?) Agitation (cascades, jacuzzis, ...) Risques particuliers : nageurs de compétition, « bébé-nageurs ».		
Prévention	Ventiler l'atmosphère, dégazage régulier de l'eau, irradier aux UV (cher et controversé)		
Risques particuliers	Nageurs de compétition, Bébé-nageurs (piscine plus chauffée, agitation dans l'eau, couches) → Si exposition fréquente : bronchites chroniques (provoquent des irritations régulières) → Mettre dans l'eau froide (mer) et espacer les séances		
Produits chlorants organiques pour piscine	Acide trichlorocyanurique	Comburant, nocif, irritant et dangereux pour l'environnement (UE). Non inflammable mais peut réagir chimiquement avec des matières combustibles. → Risque d'incendie ou d'explosion Instable à la chaleur : une élévation de température accélère la réaction de décomposition du produit, augmentant ainsi la pression dans le récipient pouvant aller jusqu'à son éclatement. Les produits de décomposition de l'acide trichloroisocyanurique sont le chlore Cl ₂ et le trichlorure d'azote NCl ₃ qui sont bien plus toxiques que le produit de départ lui-même.	
Phosphogène (oxychlorure de carbone CoCl ₂)			
Identification	Gaz incolore. Odeur de foin moisi (ou fraîchement coupé). Plus lourd que l'air : D = 3,4		
Origine des intoxications	Synthèse organique : résines polycarbonates, polyuréthanes, pesticides Expositions accidentelles : chauffage de solvants chlorés à haute température, incendies de polymères chlorés (PVC) Gaz de combat		
Toxicité	Gaz suffocant par excellence. VLEP contraignantes : VLEP 8h : 0,02 ppm et VLCT 0,1 ppm		
	Toxicité aiguë	> 1 ppm : sensation de brûlure oculaire, toux, suffocation, vertiges, céphalées, parfois vomissements ou douleurs musculaires. Puis rémission de quelques heures à quelques jours (intervalle libre). Puis œdème pulmonaire (perméabilité des capillaires) Détresse respiratoire +/- défaillance cardiaque (hypotension, bradycardie). Puis séquelles (fibrose, emphysème, ...)	
	Toxicité chronique	Très peu documentée. Pas de lésion pulmonaire cliniquement documentée à 0,1 – 0,5 ppm.	
Traitement	Garder le patient sous surveillance médicale au repos complet au moins 24h Oxygénation dès apparition des signes pulmonaires Eventuellement usage de bronchodilatateurs (salbutamol), de corticostéroïdes, d'antibiotiques) Perfusion de bicarbonate si acidose Détresse respiratoire aiguë de l'adulte : N-acétylcystéine : antioxydant direct et par maintien du stock de glutathion, diminution de peroxydation lipidique, diminution des métabolites de l'acide arachidonique.		
Brome (Br ₂)			
Identification	Liquide brun-rouge (θ _{eb} = 58,7°C). Vapeurs rougeâtres à T° ambiante, plus lourdes que l'air : D = 5,5		
Origine des intoxications	Métallurgie de l'or et du platine, Industrie chimie (synthèse des gaz lacrymogènes), photographique, pharmaceutique, retardateurs de flamme bromés Usage comme désinfectant-oxydant (piscines)		
Toxicité	Toxicité pulmonaire analogue à celle du chlore mais toxicité cutanée plus spécifique. VLEP contraignantes : VLEP (2007) 0,1 ppm, VLCT : 0 (TLV-STEL 0,2 ppm)		
	Toxicité aiguë	- Suffocation, bronchites et broncho-pneumonies chimiques (peu d'œdèmes aigus) - Lésions cutanées : brûlures en escarres, furoncles, pustules - Séquelles : vertiges, confusion, céphalée, irritation oculaire ... (semaines)	
	Toxicité chronique	- Rare - Œdème des téguments de la face, acné (bromique), pustules suintantes	
Traitement	Respiratoire : idem chlore (éventuellement thiobarbituriques ou neuroleptiques si OAP constitué, Droleptan®) Cutanée : lavages par des solutions de bromure de fer (dissolution du Br) ou d'hyposulfite ou bisulfite de Na, rinçage, ...		
Bromure de méthyle (MeBr)			
Identification	Gaz incolore, inodore. Plus lourd que l'air		
Origine des intoxications	Insecticide, nématicide et fongicide. L'un des fumigants les plus utilisés en France jusqu'en 1999 (1500 t). Son utilisation à des fins de quarantaine et de traitement avant expédition est encore autorisée afin de garantir l'absence d'organismes nuisibles dans les cultures commerciales Agent extincteur + agent méthylant (chimie)		
Problème spécifique	Incidents à faible fréquence mais utilisation à fréquence élevée aux USA. Concentrations atmosphériques de 100 à 1000ppm mesurées sous des serres VLEP : 5 ppm (France), 1ppm (USA) mais pas de VLCT		
Toxicité	Aiguë	>> 100 ppm	Toxique vésicant : érythèmes vésicules, bulles ; Toxique oculaire ; OAP après phase de latence (similaire au phosgène)
		≈ 100 ppm	Atteinte nerveuse à prédominance cérébelleuse retardée (heures) : fatigue, troubles de la vision, puis perte de l'appétit, nausée, vomissement, vertiges, céphalées, dysphasie, tremblements, myoclonies d'intention , convulsions épileptiformes, parfois cytolysé hépatique. Récupération lente et souvent incomplète (déficit moteur global, myoclonies...)
	Chronique	Atteinte cutanée : type acné Dès 0,5-2 ppm : perturbations neurologiques perceptibles ; 5 ppm : manifestations nerveuses ≈ alcoolisme chronique	
Traitement	Extirper le patient de l'atmosphère contaminée, Respiration artificielle si nécessaire, Nettoyage de la peau souillée (eau savonneuse) Transfert et surveillance à l'hôpital (crainte OAP) Oxygénothérapie voire trachéotomie si difficultés respiratoires Convulsions : barbituriques ou BDZ Eventuellement : BAL, glutathion (discuté)		

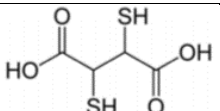
Prévention	Disparition du bromure de méthyle justifiée par sa toxicité et son action destructrice de la couche d'ozone	
MONOGRAPHIES DES SOLVANTS CHLORES (SOLVANTS HALOGENES)		
Identification	Sous forme de liquides volatils inflammables (dérivés fluorés ou bromés utilisés comme extincteurs), sous forme de gaz (chlorure de vinyle, CH ₂ Cl) ou sous forme solide (iodoforme (CHI ₃)) Détection par CPG (et capture d'électron) ou par réaction colorée de Fujiwara (polyhalogénés) : aldéhyde de couleur violette	
Etiologie des intoxications	Production : industrie chimique Usages : Emploi comme produit ménager (trichloréthylène) : détournement comme stupéfiant (sniffing). Anesthésique (CHCl ₃ puis halothane-fluothane, ...). Phytosanitaire insecticide en phytopharmacie. Milieu industriel : industrie des fréons (CFC) (et écotoxicité), extincteurs, solvants +++	
ADME	Absorption : inhalation +++ , cutanée Distribution : lipophilie +++ (graisses +++ et SNC) <i>MO et surrénales</i> Métabolisme : essentiellement par voie oxydative hépatique via cytochromes p450 Élimination : air expiré, variable selon les produits, halogène dans les urines	
Dichlorométhane	Solvant. Production de CO (2% du CH ₂ Cl ₂) → 200 ppm (CH ₂ Cl ₂) → 9% de HbCO <u>Voies métaboliques :</u> - Voie réductrice - Voie oxydative - Voie commune Toxicité : L' acide formique , produit du métabolisme du dichlorométhane, est un composé très réactif qui va se fixer sur toutes les amines primaires de l'organisme (lysine des protéines ou des bases puriques de l'ADN), et conduire à la formation d'adduits = Bases de Schiff.	
Chloroforme	Anesthésique toxique. Toxique par le phosgène, nécrose centrolobulaire et +/- rénale. Lésions cutanées possibles Métabolisme du chloroforme principalement guidé par le H labile : - H activable par les cytochromes p450 et donc oxydation ; Formation d'un alcool, le trichlorométhanol qui est globalement instable et qui va perdre un HCl et du phosgène responsable de la toxicité du chloroforme. - Cette métabolisation se faisant au niveau hépatique, le phosgène aura un effet direct sur le foie (hépatotoxicité) : nécrose puis hématome. - Ce phosgène va cependant pouvoir être éliminé par conjugaison avec le glutathion en se fixant au niveau des cystéines ; Il est également très réactif avec l'ammoniac (avec 2 molécules d'ammoniac et 1 d'ammoniac on va pouvoir former une molécule d'urée et 2 molécules d'HCl) ; En continuant l'oxydation il peut aussi y avoir libération de CO ₂ , éliminé par voie respiratoire. Toxicité : Anesthésique toxique. Toxicité est due au phosgène et aux nécroses qu'il induit, qui sont centro-lobulaires. Il peut aussi du fait de sa grande lipophilie provoquer des lésions cutanées.	
Tétrachlorométhane	Toxicité aiguë : 1. Nausées, vomissement, douleurs abdominales puis 2. Atteinte neurologique centrale (céphalées, sensations de vertige, somnolence, puis coma) Toxicité subaiguë : 3. Atteinte hépatique et rénale, qui font la gravité de l'intoxication (anurie) Toxicité chronique : 4. Insuffisances hépatiques et rénales, cancérogénicité	
Dérivés de l'éthane	1,1,1-Trichloroéthane : beaucoup moins toxique que CHCl ₃ Tétrachloroéthane : très toxique. Utilisé dans la fabrication des perles artificielles (ictère des perlières), synthèse des tri- et tétrachloroéthylènes. Seuil de détection olfactive: 1,5 ppm	
Dérivés de l'éthylène	Chlorure de vinyle ou chloroéthylène (ClCH=CH ₂) : - Epoxydation (P450), addition aux AN → cancers hépatiques (angiosarcomes) - Industrie du PVC	
Trichloréthylène et perchloréthylène	Cytotoxicité directe (époxyde), potentiel cancérogène Avec la perchloréthylène : surtout TCA → rapport TCE/TCA utilisé comme indice d'exposition Arrêt de toutes les machines de pressing en 2022 (perchloréthylène)	
Toxicité	Liposolubilité : neurotrope. (excitation brève, puis dépression, puis coma puis décès) Action toxique cutanée et percutanée Toxicité hépatique (biotransformations) : Stéatose puis cytolysse. Cancérogénicité Néphrotoxicité: CCl₄	Remarques : - Aggravation du risque dans le cas de reniflement (trichloréthylène) : cardiotoxicité, voire mort subite - Effets de température (extincteurs) : toxicité ↗ si T° ↗
Toxicologie analytique	Mesure dans l'air expiré (perchloréthylène) Milieux biologiques : - Méthode chimique: caractérisation des halogènes après minéralisation - Méthode physique: CPG	Métabolites (trichloréthylène et perchloréthylène) : - Le TCE est conjugué: hydrolyse puis oxydation en TCA, puis Fujiwara - TCA: Fujiwara direct - Le rapport des deux résultats, avant et après hydrolyse correspond au rapport TCE/TCA Intox au Trichlo: TCE/TCA > 2 et TCA > 60 mg/ml Intox au Perchlo: TCE/TCA < 1
Halogénés mixtes : halothane	Voie oxydante: - Voie de détoxification « normale » (TFA) - Mais addition du chlorure d'acide sur les P450 (2E1) - Réaction Ag-Ac possible: hépatite fulminante Voie réductrice: voie toxique « normale », hépatotoxicité constante	

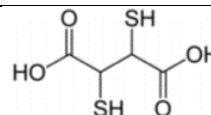
MONOGRAPHIES DES ALCOOLS ET ETHERS DE GLYCOL		
Méthanol (CH ₃ OH)		
Caractéristiques physico-chimiques	Liquide incolore, inflammable, odeur agréable légèrement alcoolique (T° _{eb} = 64,7°C vs. éthanol = 78,4°C) Soluble dans eau, excellent solvant chimique, stable Oxydable (KMnO ₄) en formaldéhyde puis acide formique	
Etiologie des intoxications	Produits domestiques : alcool à brûler , (éthanol, méthanol, acétone), alcool dénaturé, alcools frelatés, dissolvants... Produits industriels : agents d'extraction et de synthèse organique, diluant de peintures, vernis, teintures, encres, colorants ...	
ADME	Absorption : digestive (pic en 30min à 1h !), pulmonaire, cutanée Distribution : très large, LCR !! (> sang) Métabolisme : Oxydatif hépatique Excrétion : Pulmonaire, Rénale Demi-vie lors d'une : - Intoxication modérée : 14-20 H - Intoxication sévère : 24-30 H Métabolisme : via des alcools et des aldéhydes déshydrogénases Produit qui devient toxique par son métabolisme (toxicité hépatique donc) : - D'abord action des alcools déshydrogénases (ADH) qui forment le formaldéhyde HCHO très réactif vis à vis des amines primaires. Il y a alors formation de bases de Schiff avec les lysines des protéines - Cet HCHO est ensuite oxydé par les aldéhydes déshydrogénases (ALDH) en acide formique détecté très lentement par l'acide folique en H₂O et CO₂. Cet acide formique chélate le fer Fe³⁺ dans les cytochromes p450, il les inhibe donc ; De cette façon il y a une double action toxique au niveau du foie, directe avec les protéines et indirecte par inhibition des cytochromes.	
Clinique (Symptômes)	Intoxication aiguë	- Effets + tardifs, + graves, + longs que l'éthanol - Phase de latence (12 à 24 heures) - Début des symptômes : troubles neuro-digestifs (douleurs gastro-intestinales) et excitation cérébrale douloureuse et pénible - Phase d'état : agitation nerveuse, fureur comateuse, contractions musculaires ++, ivresse « méchante », convulsions, ... coma, troubles oculaires - Biologie : acidose métabolique (acide formique) - Variabilité inter-individuelle
	Intoxication chronique	Problèmes oculaires → cécité
Traitement	Symptomatique : intubation, ventilation assistée, traitement des convulsions, alcalinisation, correction des pertes hydriques, ... Spécifique : antidote (IV ou VO) : action sur la réaction métabolique : - Ethanol à 10 % : <i>saturation de l'ADH</i>. Efficace à la concentration plasmatique de 0,6 à 1 g/l, mais surveillance glycémie (risque d'hypoglycémie) et de la conscience + problèmes chez l'enfant. - 4 Méthyl-pyrazole (fomépizole) +++ : Inhibition compétitive ADH (risques de réactions d'hypersensibilité) Épuration Extra Rénale = hémodialyse si coma et/ou acidose métabolique non contrôlée (pH<7,15, méthanolémie > 0,5 g/L ou plus si utilisation d'éthanol ou de fomépizole). (Dans le cas d'intox au méthanol traitée avec l'antidote : faciliter l'élimination du méthanol + les métabolites toxiques sont très dialysables) Traitement Évacuateur : lavage gastrique si précoce (<2h), (charbon activé INEFFICACE car MeOH ou EtOH non carbo absorbables)	
Prophylaxie	Précautions en milieu professionnel : alcools artisanaux, de contrebande, frelatés, saisonniers	
Toxicologie analytique	Identification	Colorimétrique : après distillation : réactif bichromate ou permanganate de K.
	Dosage	Méthodes colorimétriques anciennes Méthodes CPG (+ identification) Méthodes enzymatiques
Éthylène glycol (CH ₂ OH-CH ₂ -OH)		
Caractéristiques physico-chimiques	Liquide incolore, inodore, très hygroscopique, sirupeux, saveur chaude et sucrée Soluble dans eau, éthanol, acide acétique, glycérol, pyridine, aldéhydes, ... Stable à T° ambiante, oxydable si T° élevée	
Etiologie des intoxications	Produits domestiques, antigels, détergents, assouplissant du linge, lave-vitres Produits industriels : agent de synthèse (explosifs), circuits hydrauliques, agent plastifiant ...	
ADME	Absorption : absorption digestive +++ Distribution : très large, SNC Métabolisme : oxydatif hépatique Excrétion : rénale ++, pulmonaire ½ vie lors d'une intoxication modérée : 3h ½ vie lors d'une intoxication sévère : 6h Produit qui devient également toxique par son métabolisme (cascade de l'ADH et de l'ALDH) : 1) Oxydation par l'ADH → Production d'aldéhyde glycolique, plus hydrophobe que l'éthylène glycolique, qu'on va donc retrouver au niveau du SNC où il s'accumule et cause une dépression globale avec somnolence relativement sans gravité (du moins dans un 1er temps) 2) L'oxydation continue avec l'ALDH pour former l'acide glycolique responsable de l'acidose métabolique observée chez les patients (= critère biologique d'une intoxication à l'alcool) 3) La cascade continue sur l'autre fonction alcool → Formation d'un produit totalement oxydé, l'acide oxalique, qui est un diacide carboxylique qui a 2 fonctions COO- sur lesquelles se forme un cycle à 5 avec les métaux bivalents. → Le Ca²⁺ est le métal bivalent qui va être le plus facilement capté par l'acide oxalique, il y a donc formation de cristaux d'oxalate de calcium partout où le métabolisme aura lieu (donc principalement au niveau hépatique), mais aussi dans les tissus riches en calcium.	
Symptomatologie	Délai d'apparition	1-12h
	Clinique	Syndrome neuro-encéphalique + Troubles gastro-intestinaux (idem méthanol), Myocardite, Tubulopathie rénale
	Biologie	Acidose métabolique, Protéinurie tubulaire, créatininémie, (Hypocalcémie)...
	Evolution	Pas de séquelles si intoxication bénigne ou traitement précoce Etat de mal convulsif ou décès par décompensation CR aiguë/OAP Séquelles neurologiques, insuffisances rénales organique
Traitement	Analogue à celui de l'intoxication au méthanol	
Prophylaxie	Flacons à bouchon bloquant (enfants), Addition d'agents répulsifs (vomitifs)	

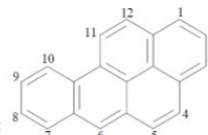
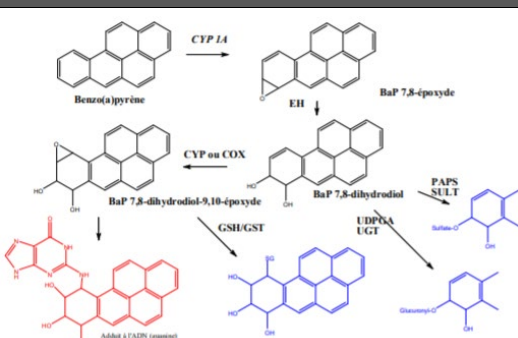
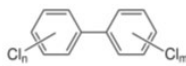
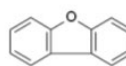
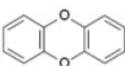
Ethanol (CH ₃ CH ₂ OH)							
Caractéristiques physico-chimiques	Liquide incolore, volatil, inflammable. Odeur caractéristique, saveur âcre et brûlante Miscible à l'eau avec dégagement gazeux et augmentant avec la température, aux autres alcools et solvants organiques. Excellant solvant chimique Dialysable. Oxydable en acétaldéhyde et acide acétique						
Etiologie des intoxications	Solvant industriel : pénétration cutanée ou inhalation Boissons alcoolisées : problème considérable de santé publique, plus de 10% de la population, désocialisation, hépatopathies, maladies CV...						
ADME	Absorption : Digestive (estomac 20%, puis jéjunum et duodénum) Pic à 1 H (2 si nourriture) : variable selon individus, rapidité de l'ingestion, concentration (A max entre 10 et 30 % d'alcool pur) Distribution : uniforme dans tous les organes, placenta y compris Métabolisme : Oxydatif hépatique Elimination : Urinaire après conjugaison, 10 % par voie respiratoire Sujet non accoutumé : 0,10-0,15 mg/l/h Alcoolique : 0,30-0,40 mg/l/h Enfant : < 0,25 mg/l/h						
	- Surconsommation d'alcool : diminution de stock de NAD ⁺ et augmentation de NADH, H ⁺ dans le cytosol - Mitochondrie : diminution de NAD ⁺ et augmentation de NADH, H ⁺ → Perturbation du métabolisme des acides gras → Augmentation des triglycérides et stéatose hépatique - En cas d'intoxication massive : dans le microsome - Microsomal Ethanol Oxidation System (MEOS) : 20% de l'éthanol - CYP2E1 mobilisé si ingestion trop importante - Consommation régulière : induction des CYP2E1 → Gonflement du RE → Hypertrophie du foie → Stimulation du système CYP2E1 → Interférences avec substrats alimentaires et médicaments - Système peroxysome (voie minoritaire) : → Possibilité de formation d'un intermédiaire → Radical éthoxy : CH ₃ CH ₂ O [•] → Stress oxydant, peroxydation lipidique, ...			Reconstitution du pool de NAD ⁺ : 			
Symptomatologie	Intoxication aiguë	- Excitation : ivresse, phase euphorique (utilisation pour le dopage) (Alcoolémie ≈ 1 g/l) - Désinhibition, logorrhée, incoordination motrice - Ivresse pathologique : troubles du comportement, risque suicidaire, syndrome délirant, hallucinations, manie furieuse → Risque d'hospitalisation psychiatrique sous contrainte - Puis dépression des centres nerveux : ↓ vigilance, perception, attention, réflexes, (Alcoolémie > 2 g/L) → Ischémie cérébrale → Accidents professionnels et Accidents de la route Alcoolémie > 3 g/l : hypothermie, trouble de la vigilance, coma, dépression respiratoire, ... décès					
	Intoxication chronique	Atteintes organiques : neurologiques (polyneuropathies, névrite optique, encéphalopathies), maladies cardiovasculaires (HTA, IDM, AVC), cancers (œsophage, estomac, foie, pancréas), pancréatites Intoxication fœtale Tolérance : augmente avec le temps de la dose ingérée pour obtenir le même effet Dépendance : psychique (« craving ») et physique → Syndrome de sevrage, implication du système dopaminergique Désagrégation du lien social					
Marqueurs biologiques	Ces marqueurs n'apportent pas la preuve d'une dépendance et ne fournissent pas d'indication précise sur la consommation exacte d'alcool. GGT, VGM, ALAT/ASAT, CDT						
	Bilan		Spécificité	Sensibilité	Demi-vie	Remarques	
Traitement	Intoxication aiguë	Purement symptomatique PLS, surveillance : hémodynamique, conscience, ventilation, anticonvulsifs, CEC éventuelle si coma et acidose Pas d'évacuateur (charbon...) ni d' antidote					
	Intoxication chronique	Problème lié au sevrage et à la rupture de la dépendance Nalméféne (Selincro® 2013), puis Baclofène (Bacloclur® 2018) Vitaminothérapie (B1, B6, B9, B12), Benzodiazépine, Maintien de l'abstinence : Disulfiram (ESPÉRAL® → effet antabuse) Acamprosate (Gabaergique, AOTAL®), Naltrexone (antag. morph. REVIA®)					
Ethers de glycol							
Définition	Famille regroupant plus de 80 substances 2 séries : dérivés de l'éthylène glycol (série E) et dérivés du propylène glycol (série P)				2 types structuraux : - Éthers : R-O-(CH ₂) ₂ -OR' ou R-O-CH(CH ₃)-CH ₂ -OR' - Éthers-esters : R-O-(CH ₂) ₂ -O-CO-R' ou R-O-CH(CH ₃)-CH ₂ -O-CO-R'		
Nomenclature (à connaître)	 Série E, n = 1: EG R E (Ethylène Glycol R Ether) exemple: éthylène glycol méthyl-éther (EGME) Autres: EGEE (EG éthyle E), EGBE (EG Butyle E)				 Série E, n = 2: DEG R E (DiEthylène Glycol R Ether) ex: diéthylène glycol méthyle éther (DEGME) Autres: DEGEE (DEG éthyle E), DEGBE (EG Butyle E)		
	Ethers-esters (généralement acétates) : n = 1, EG R EA (Ethylène glycol R ether acétate)  exemple: éthylène glycol méthyle éther acétate (EGMEA) : R = Méthyle = M				Série Propylène Glycol:  n = 1, PG 2 isomères  1PG2 R E ex: R=Me: 1PG2ME  1PG1RE ex: R=Me: 2PG1ME		
Caractéristiques physico-chimiques	Liquides à T° ambiante, moyennement volatils Incolores, légèrement visqueux. Odeur éthérée, agréable Amphiphiles. Miscibles à l'eau et à la plupart des solvants organiques (alcools, esters, hydrocarbures). Solvants de résine, cires, huiles, ...						
Etiologie des intoxications	Utilisation depuis les années 30 Les éthers de glycol ont été utilisés en remplacement des solvants organiques volatils et neurotoxiques → PEINTURES A L'EAU (Encres, vernis, produits d'entretien ménagers, biocides, phytopharmaceutiques, colles, produits cosmétiques, médicaments) 30 000 tonnes/an (40 % EG ↓ ; 60 % PG ↑) : 2,5 % des salariés français étaient exposés en 2003 (3,4 en 1994) Classification comme reprotoxiques						
ADME	Absorption : importante quelle que soit la voie de pénétration Distribution : plupart des tissus biologiques (y compris fœtaux) Métabolisme : Les fonctions esters (acétate en général) sont aisément hydrolysées et libèrent in situ les différents éthers de glycol → Dégradation enzymatique en différents métabolites responsables des manifestations toxiques Les informations précises relatives à chaque EG restent éparses Les données de toxicocinétiques les plus récentes concernent EGME, EGBE, DEGEE et quelques dérivés de la série P (Rapport d'expertise collective INSERM)						
	Absorption	Par voie pulmonaire	Proportionnelle aux concentrations atmosphériques Augmentée lors des efforts physiques				

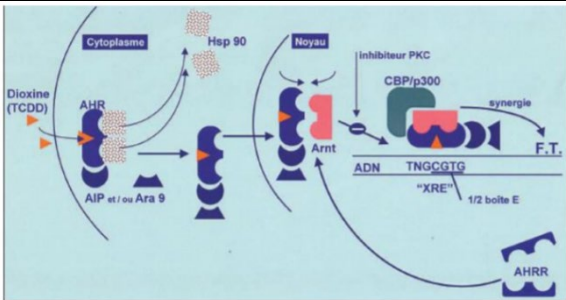
			Plus importante quand les produits sont chauffés et lorsqu'ils sont utilisés en aérosols
		Par voie cutanée	Par contact (liquide ou vapeur) Voie de pénétration majeure surtout pour les EG de bas poids moléculaire Absorption facilitée sur une peau lésée, par la présence d'eau et/ou de cosolvants et en ambiance chaude
		Par voie orale	Tous les éthers de glycol pénètrent dans l'organisme par voie orale (à l'exception des PEG) L'absorption est rapide par l'estomac et l'ensemble du tractus digestif Le taux d'absorption est de 95 %
	Distribution	Distribution en quelques minutes dans tous les compartiments, quelle que soit la voie d'absorption Concentration importante dans le foie, les reins et les graisses (moelle osseuse) Les acétates sont rapidement transformés en leurs éthers correspondant Importantes variations interindividuelles de concentration urinaire et sanguine Profil de distribution propre à chaque substance mal connu	
Métabolisation	Ethers de la série E	Métabolisation principalement hépatique Toxicité des métabolites : hématotoxicité, Toxicité testiculaire et fœtale chez l'animal ADH/ALDH : 92 % CYP : 2 % estérase : 5,5 % Sulfo- & glucurono-conjugaison	
	Ethers de la série P (sauf 1PG2ME)	Dérivés α moins toxiques (pas d'effet sur la reproduction) Isomère β, métabolisé en acide reprotoxique Isomère α (2PG1XE) : CO2 voie principale Isomère β (1PG2XE) : CO2 voie mineure Sulfo- & glucurono-conjugaison voie mineure Ac. alcoxypropionique VOIE PRINCIPALE Conjugaison & élimination Pas de toxification	
Elimination	Variable selon les éthers de glycol et la voie d'administration Demi-vie plasmatique courte : 20 - 30 min Pas d'accumulation à long terme 80 % éliminé par la voie urinaire Les métabolites retrouvés et dosables dans les urines sont les acides alcoxyacétiques (AAA) Élimination par voie atmosphérique via CO2 (PG isomères alpha)		
Effets	Effets à court terme	Irritation peau et muqueuses oculaires et respiratoires Atteintes hématologiques (EGME et EGEE) : ↓ leucocytes et hématies, hémolyse avec EGBE. Leucémies ? Cancers chez l'animal non retrouvés chez l'Homme. Si Ingestion : Dépression du SNC, Acidose métabolique, Néphropathie tubulaire	
	Effets à long terme	Reprotoxicité : ↓ fertilité féminine, INFERTILITE masculine (atteinte spermatique) Atteinte développement fœtal, avortements spontanés, malformations. Effets neurotoxiques	
11 éthers de glycol classés reprotoxiques par l'UE (catégorie 1B ou 2 selon le classement CLP)			
Toxicité	Toxicité aiguë (pas insisté)	Série E (EGME, EGEE et acétates) Intoxication accidentelles ou volontaires rares Dose létale estimée pour l'homme : 1,4 ml/kg Troubles digestifs (8 - 18 h après ingestion) : nausées, vomissements dans un contexte de faiblesse généralisée Dépression du SNC (céphalées, confusion mentale, myoclonies, perte de connaissance) Acidose métabolique Hypocalcémie Atteinte tubulaire rénale avec oxaliurie Cytolyse hépatique discrète possible	
	Toxicité chronique	Toxicité cutanée : phénomènes d'irritation locale, plusieurs cas d'hypersensibilité cutanée ont été décrits Neurotoxicité : Encéphalopathies et troubles mentaux organiques ont été observés chez l'homme Néphrotoxicité : Atteinte des cellules du tube proximal (EG/AEG) Hématotoxicité Reprotoxicité	
Traitement	Projections cutanées ou oculaires : lavage à l'eau 10-15 minutes. Inhalation : éloigner le sujet de la zone polluée ; traitement symptomatique des troubles. Ingestion : Lavage gastrique au cas par cas, Correction de l'acidose et de l'hypocalcémie - Traitement symptomatique : si convulsions : Valium ou Rivotril si coma : intubation, ventilation - Epuration extra rénale : pour éliminer les métabolites et corriger les troubles induits par l'acidose et les bicarbonates utilisés pour sa correction. - Administration d'éthanol ou de 4-méthylpyrazole (fomépizole)		

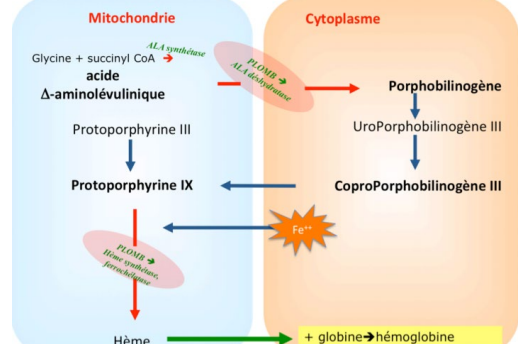
MONOGRAPHIES DES GAZ DE FUMÉES : CO, HCN, AsH ₃		
Acide cyanhydrique ou acide prussique (HCN)		
Caractéristiques	Acide faible. Liquide très volatil, d'odeur caractéristique (amandes amères) Cyanogène (NC-CN) : gaz incolore hydrolysé en ions cyanures 5CN ⁻) dans l'organisme Les ions cyanures forment des complexes avec de nombreux ions métalliques : - Facilement dissociables par un acide faible (potassium, sodium, calcium, ammonium) - Peu dissociables, par un acide fort (argent, cobalt, cuivre, mercure, or) - Les cyanates, thiocyanates, cyanoacrylates, ferro-ferri-cyanures, dichloroisocyanurates ne libèrent pas ou très peu d'HCN	
Etiologie des intoxications	Dégagement lors de fumées d'incendies. A 600°C, tous les matériaux azotés dégagent de l'HCN : matières plastique (polyuréthanes, polyacryliques...) et polymères naturels (laine, soie...) Métabolisme des nitriles aliphatiques : ions cyanures	Intoxications : - Ingestion importante de cassava (manioc) improprement fermenté et chauffé, en Amérique et en Afrique (glycosides cyanogénétiques) - Rares cas d'ingestion massives d'amandes d'abricots chez des enfants - Suicides et meurtres (affaire de la Josacine en 1994) - Zyclon B (HCN + terre de diatomée) pesticide puis gaz des chambres à gaz nazies - Arme chimique (Irak, Tokyo)
Cinétique	Absorption extrêmement rapide de l'ion cyanure : quelques secondes par voie pulmonaire, quelques minutes par voie digestive, importante mais plus lente par voie percutanée) Biotransformation détoxifiante en thiocyanate (rein et foie) : rapidement dépassée en cas d'intoxication Faible partie transformée en cyanocobalamine (vit B12) à partir de l'hydroxycobalamine Fraction minime éliminée sous forme inchangée par voie pulmonaire Élimination urinaire des thiocyanates. Demi-vie brève d'élimination de l'ion cyanure (de l'ordre d'1h)	
Toxicité	Solutions irritantes pour la peau et les yeux (cyanures de sodium et de potassium) Il se lie de façon stable mais réversible au fer ferrique de la cytochrome-oxdase de la chaîne respiratoire mitochondriale : inhibition des transferts électroniques, blocage du métabolisme cellulaire aérobie, anoxie tissulaire aiguë, déviation métabolique vers la voie anaérobie, accumulation d'acide lactique.	
Intoxication	Intoxication aiguë	Court temps de latence puis... Malaise général (céphalées, vertiges, angoisse intense, oppression thoracique et gêne respiratoire) Perte de connaissance brutale et coma convulsif : dépression respiratoire (cyanose diffuse rare, le plus souvent couleur rose de la peau), mydriase, collapsus respiratoire, œdème aigu pulmonaire, arrêt cardiaque En cas de survie, possibles séquelles neurologiques par anoxie cérébrale Forme suraiguë : arrêt cardio-respiratoire brutal Forme mineure : agitation, anxiété, céphalées, sensations ébrieuses, tachycardie
	Intoxication chronique	Eruptions cutanées. Signes irritatifs oculaires/ORL/respiratoires. Psycho-syndrome organique : perturbation des tests psychométriques, neuropathies optiques, ataxie... Action antithyroïdienne : goîtres.
Diagnostic analytique	Détection dans l'air ambiant : tubes dräger (HCN, 2-30ppm), détecteurs électroniques mono-gaz ou multi-gaz Dosage des ions cyanures sur sang total : peu disponible en pratique et peu fiable si délais importants. Dosage des cyanocobalamines sanguines Dosage des thiocyanates sanguins/urinaires : reflet imparfait (diagnostic rétrospectif, interférence avec le tabagisme) Dosage sanguin des lactates (gravité de l'intoxication, suivi sous traitement antidotique) - Intoxications graves > 10mM/l. - Pronostic péjoratif > 20mM/l	
Prise en charge	Evacuation de l'atmosphère contaminée (prudence pour les sauveteurs → port d'un appareil respiratoire isolant) Décontamination par lavage abondant en cas de projection cutanée de solutions. Pour les secouristes : Oxygénation, mise en PLS, si besoin ventilation au masque (pas de bouche-à-bouche), MCE (en cas d'arrêt cardio-respiratoire). Médicalisation rapide	
Traitement	Prise en charge médicale impérative	Intubation et ventilation assistée sous O ₂ à 100%. Restauration de l'hémodynamique (remplissage, amines pressives : Nad., Dopamine). Correction de l'acidose (bicarbonates). Anticonvulsivants Pas de traitement épurateur efficace. CARBOMIX inefficace. Evacuation digestive d'un cyanure métallique secondairement après stabilisation
	Antidotes	CYANOKIT : 2 x 2,5g d' hydroxocobalamine dans 10cc, perf. IV en 20-30'. Forme secondairement de la cyanocobalamine. Efficacité +++. A renouveler si absence d'efficacité en 30'. Coloration des urines en rouge KELOCYANOR (EFTA dicobaltique) : effets indésirables fréquents (réactions allergiques, arythmies ventriculaires)
Hydrogène arsenié : AsH ₃		
Caractéristiques	Aussi appelé trihydrure d'arsenic, hydrure d'arsenic, arsénure d'hydrogène = arsine Gaz incolore , plus lourd que l'air, d'odeur légèrement alliée ou de choux.	
Etiologie des intoxications	Industrielles Gaz de combat durant la 1ère guerre mondiale. Exposition biologique : Pollution environnementale, suite à des rejets arsenicaux, Moisissure sur des papiers-peints avec des pigments arsenicaux, Acide cacodylique	
Toxicité	Pénétration seulement par voie respiratoire. Produit non irritant. L'arsine se lie fortement aux globules rouges, entraînant une hémolyse intravasculaire massive → libération de l'hémoglobine. Anurie par effet direct + précipitation des complexes hémoglobine-arsenic dans les tubules. En cas d'intoxications massives : troubles ECG et de la conscience	
Intoxication	Intoxication aiguë	Intoxication suraiguë : syncope et décès en quelques minutes par collapsus cardio-vasculaire Intoxication aiguë : - Retardée de 2-24h selon l'exposition. - Donne une anémie hémolytique aiguë intravasculaire avec anurie - Au début : malaise général, céphalées, paresthésies, frissons, sueurs, nausées, vomissements, douleurs abdomino-lombaires. - Puis : état de choc avec pâleur, cyanose, insuffisance rénale oligoanurique avec urines rouges/noires. - Cytolyse hépatique, ictère, hyperthermie, CIVD, rhabdomyolyse, troubles ECG - Décès par coma urémique - Guérison avec séquelles transitoires neurologiques ou cutanées (bandes unguéales).
	Intoxication mineure	Troubles généraux , Odeur alliée de l'haleine, Asthénie, céphalées, myalgies..., Urines foncées /porto, Légère anémie, sub-ictère Pigmentation de la peau
	Intoxication chronique	Controversée Arsenicisme chronique → neuropathie périphérique...
Diagnostic	Biologie : hémoglobinurie massive, anémie intense, taux d'haptoglobine effondré, acidose métabolique hyperkaliémique, hyperbilirubinémie libre. Dosage de l' arsenic sanguin : si précoce, > 0,5 mg/l dans les premières 36h Dosage de l' arsenic urinaire : si tardif + suivi	
Traitement	Traitement symptomatique - Oxygénothérapie, intubation-ventilation assistée ; C.I. du bouche-à-bouche - Correction du choc, correction de l'acidose Exsanguino-transfusion précoce. Hémodialyse pour l'Insuffisance rénale aiguë Chélation de l'arsenic par le DMSA (= acide dimercapto-succinique) pour limiter les séquelles.	

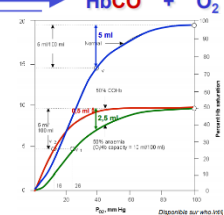




MONOGRAPHIES DU BENZENE ET DES HOMOLOGUES SUPERIEURS, DIOXINES			
Pollution environnementale = émissions liées aux activités humaines + sources naturelles. Impact de la pollution de l'environnement sur la santé humaine . Lien entre pollution et effets sur la santé : excès de risque de mortalité cardio-respiratoire, aggravation de maladies (asthme, insuffisance cardiaque ou respiratoire...), cancers, perturbation métabolique et endocrinienne. Ces impacts sanitaires sont mesurés avec des teneurs en polluants inférieures aux normes, sans effet de seuil .			
Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques : HAP			
Généralités	Une des principales familles de polluants atmosphériques cancérogènes : Composés organiques (C, H) possédant 2 ou plusieurs cycles benzéniques fusionnés Générés lors de la combustion incomplète de la matière organique (charbon, pétrole, bois, tabac...) ; liés aux particules de suie Plus d'une centaine de composés dont 16 ont des effets préoccupants sur la santé Les HAP se trouvent dans l'environnement sous forme de mélanges complexes ; Benzo[a]pyrène (BaP) se trouve à 10% dans ces mélanges : le BaP est reconnu comme composé de référence pour activité cancérogène des HAP Le BaP génère des mutations au niveau de l'ADN à l'origine des cancers US-EPA : 16 HAP ayant des effets préoccupants pour la santé Les HAP à 4 noyaux aromatiques ou plus sont cancérogènes Adsorbés sur poussières et fumées : présents à l'état solide dans les sols et sédiments, détectés dans l'eau et les aliments		
Etiologie des intoxications	Origine naturelle : éruptions volcaniques, feux de forêts, biosynthèses bactériennes et végétales Origine exogène : aliments (96% expo, 50-290 ng/adulte) : viandes et poissons fumés ou grillés, graisses, huiles végétales, végétaux, café, thé, contamination par dépôts atmosphériques (céréales) ou par bioaccumulation (mollusques) ; lait humain 6,5ng/L de BaP Tabagisme (20 cigarettes/j : 105 ng/j et 40 ng/j passif) Raffinage du pétrole, revêtements routiers : bitumes Chauffage domestique Circulation automobile (20%)		
ADME	Les HAP, très liposolubles, sont absorbés par poumons, l'intestin et la peau Transportés via le sang et les vaisseaux lymphatiques Stockage dans foie, reins et tissu adipeux Accumulation préférentielle dans la mitochondrie et le noyau Elimination des métabolites se fait majoritairement par les fèces et les urines BaP et métabolites : éliminés par système hépatobiliaire et tractus intestinal		
Benzo(a)Pyrène (BaP)			
Généralités	Composé solide, cristaux jaunes ; BaP stable jusqu'à des températures très élevées Ni fabriqué ni utilisé industriellement : produit de combustion incomplète ou de pyrolyse Numéro CAS : 50-32-8 Formule brute : C₂₀H₁₂ Formule semi-développée : 		
Métabolisme	Adduits avec albumine et hémoglobine encore détectables 56 jours après exposition Effets identiques chez homme et animal Variation du métabolisme selon nourriture, habitudes tabagiques et polymorphisme génétique : - Polymorphisme génétique : CYP1A1 et des GST - Ces polymorphismes sont associés à des variations d'activité enzymatique et donc à des variations de l'équilibre biotoxification/biodétoxification dans les populations d'origines caucasienne, africaine et asiatique - La durée de l'exposition, l'intensité et le fractionnement des doses reçues interviennent aussi dans les variations interindividuelles Voie de métabolisation alternative : oxydation des diols en quinones → Induction d'espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif, oxydation des bases de l'ADN, renforcement du risque mutagène/cancérogène)		
Récepteur AhR (Aryl hydrocarbon Receptor)	Le récepteur nucléaire AhR (AhR) est lié dans le cytoplasme aux Heat shock protein 90 (Hsp 90) et AIP (AhR interacting protein) L'association entre AhR et Hsp permet de reconnaître spécifiquement les HAP et BaP en particulier Dès pénétration dans cellule, le BaP se lie spécifiquement à AhR ce qui le dissocie des Hsp Transfert du complexe AhR-BaP dans le noyau pour se lier à une protéine nucléaire, l'Arnt (Aryl Hydrocarbon receptor nuclear translocator), pour constituer un hétérodimère L'hétérodimère AhR-Arnt est un facteur de transcription dans l'induction de l'expression de plusieurs gènes dont le CYP1A1 et de GSTs Le B(a)P induit l'expression d'enzymes qui métabolisent les xénobiotiques dont lui-même : CYP1A1		
Traitement et dosage	Traitement	Surveillance clinique de la survenue d'un cancer	
	Prévention	Aménagement du poste (automatisation, ventilation, ...) Disparition progressive du "brai fluide" des bitumes/goudrons (depuis 1980) remplacé par des huiles de houille, pétrole ou synthèse + automatisation Protections individuelles (masques, combinaisons...).	
	Toxicologie analytique	Prélèvement sur filtre Analyse des atmosphères par : CLHP, détection UV ou fluorescence ou barrette de diodes CPG-SM (ionisation chimique négative) ou CPG et détection de flamme	
Dioxines et polluants organiques persistants dans l'environnement (POPs)			
Structure	Terme générique : famille d'hydrocarbures polycycliques aromatiques portant de 1 à 8(10) atomes de chlore : composés aromatiques (bi)tricycliques chlorés - Dioxines : polychlorodibenzodioxines PCDD - Furanes : polychlorodibenzofuranes PCDF - Biphényles : Polychlorobiphényles PCB 		
	PCDD	75 congénères dont 7 toxiques 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD) : la plus étudiée, dioxine de référence dite de « SEVESO » la + toxique	
	PCDF	135 congénères dont 10 toxiques Tous ont ½ vie de plusieurs années Forte tendance à l'accumulation dans tissus biologiques	
	PCB	209 congénères avec jusqu'à 5 atomes de chlore sur chaque phényle PCB dioxine-like : affinité pour récepteur cellulaire AhR comme les dioxines	
Toxicocinétique	Substances lipophiles Absorption : Bonne absorption par voie digestive 90% Distribution dans tout l'organisme, principalement dans les organes riches en lipides, tissus fœtaux Métabolisme : dé-chloration, hydroxylation/époxydation puis conjugaison avec GSH (si époxyde) ou glucuro / sulfoconjugaison Elimination : lente, s'accumulent dans l'organisme (T1/2 = 6 à 8 ans), biliaire , lait maternel Concentration dans chaîne alimentaire → principale voie d'intoxication humaine		
Formation	Mécanisme : combustion de chaînes hydrocarbonées en présence de sources de chlore		

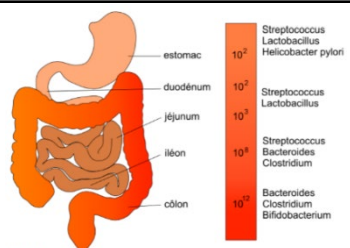
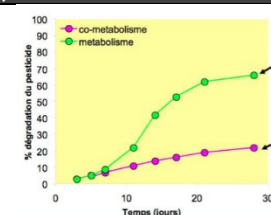
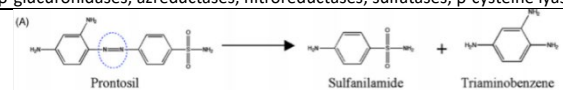
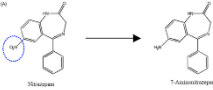
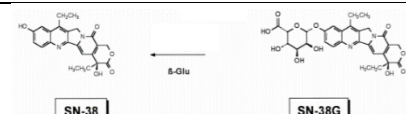
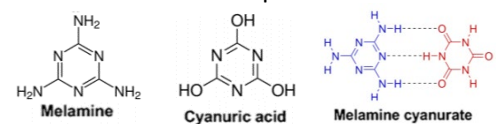
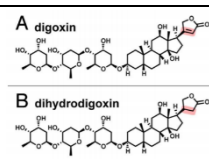
	Sources : très nombreuses : Naturelles (incendies forêt, volcanisme, décomposition de sédiments), Industrielles , Domestiques, Transports routiers, Usines incinération des ordures ménagères : norme européenne 0,1 ng/m3. Diminution d'un facteur 55 entre 1995 et 2012		
Enquête de 2009 de l'InVS	Impact des Unités d'Incinération d'Ordures Ménagères (UIOM) comme source d'exposition des populations : Globalement, pas de différence d'imprégnation en dioxines entre personnes exposées et non exposées aux émissions d'une UIOM Influence sur l'imprégnation d'aliments d'origine animale produits sous les retombées des UIOM (lipides produits laitiers, œufs) en particulier pour les unités anciennes Pas d'influence de l'exposition par inhalation ou par la consommation des végétaux des zones de retombées des émissions Influence majeure sur l'imprégnation des caractéristiques personnelles et d'exposition non associées aux UIOM		
Facteurs influençant les concentrations sériques indépendamment des UIOM	Personnelles	Âge, sexe, corpulence, fluctuation récente du poids. Tabagisme, niveau socio-économique et localisation géographique	
	Autres	Présence d'un foyer ouvert ou d'un poêle dans la maison Activité de loisir susceptible d'exposer aux dioxines Urbanisation du lieu de résidence Consommation de certains aliments non produits localement ; bioaccumulation dans chaîne alimentaire (composés très lipophiles qui s'accumulent dans aliments riches en graisse : poissons, crustacés, lait, ...)	
Exposition alimentaire	Population humaine : 95% alimentation animale : Lait et dérivés 40% → lait : bon indicateur pollution ambiante, Viande 10-20%, Produits mer 20-30% (poissons gras, crustacés), Œufs		
Contamination de l'environnement	Air : transportées sur de longues distances sous forme particulière puis retombées atmosphériques Eau : dépôts atmosphériques et érosion/lavage des sols pollués Sol* + dépôts atmosphériques à la surface des feuilles. * : présence témoigne d'une contamination ancienne (1/2 vie ≈ 10 ans) Expression des concentrations en TEQ (Toxic Equivalent) OMS : 10 pg TCDD TEQ/j/Kg (1990) mais réévaluation du risque (atteintes neurologiques, endocriniennes) qui fixe 1 pg TEQ/kg/J pour objectif		
Concept d'équivalent toxique	TEF : coefficient de toxicité = estimation de l'ordre de grandeur du pouvoir toxique par rapport à la TCDD L'équivalent toxique (TEQ) d'un mélange est la somme des produits de la concentration de chacun d'entre eux par le TEF correspondant - TEQ = (C1.TEF1) + (C2.TEF2) + Les concentrations en dioxines s'expriment en ng, pg... TEQ par unité de volume ou de poids		
Toxicité	Toxicité à moyen terme des dioxines	Atteintes cutanées	Éruptions érythémateuses. Œdème. Épaississement de la peau. Hyperpigmentation de la peau et des ongles. Hyperkératose. Folliculite. Chloracné associée à une porphyrie tardive
		Atteintes muqueuses	Hyperplasie et coloration des gencives Conjonctivite, hypersécrétion des glandes sébacées
		Effets hépatiques	Induction de mono-oxygénases à P450 : CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 1B1 → Modification du métabolisme de substances endogènes et exogènes : HAP (CYP 1A1), œstradiol (CYP 1A1, CYP 1B1)... Augmentation des activités enzymatiques hépatiques : γGT, ALAT, ASAT Hépatomégalie chez travailleurs exposés, après contamination environnementale (Seveso)
	Intoxication chronique	Effets perturbateurs endocriniens	Fonction thyroïdienne : altération démontrée chez nourrissons recevant lait maternel riche en PCDD-PCDF Diabète : glycémie élevée chez individus exposés, prévalence élevée de diabète ou de mortalité due au diabète, liée à l'exposition. Mais études négatives rapportées Effets sur les hormones de la reproduction : corrélation entre teneur sanguine PCDD et FSH, LH (+), et testostérone (-) chez employés usines de production de phytohormones
		Effets sur la reproduction	Pas de modification du comportement sexuel Endométriose chez la femme : effet inducteur démontré chez rongeurs et singe, concentrations sanguines élevées en cas d'endométriose, étiologie exacte ignorée Effets sur la fertilité féminine : diminution de la fertilité chez rongeurs et singes. Pas de données claires chez la femme Effets sur la fertilité masculine : résultats contradictoires : Baisse de fertilité (?) Modification du sex-ratio : diminution H/F dans la cohorte de Seveso (26H/48F) corrélée à la concentration plasmatique de PCDD/PCDF chez le père - Troubles implantations des œufs mâles - Augmentation des fausses couches d'embryons mâles - Effets directs sur les gènes de la différenciation sexuelle Malformations : - Tératogénicité chez plusieurs espèces animales - Chez l'homme : malformations des membres, malformations cardiaques, rénale, spina bifida - Interprétation épidémiologique délicate car fréquentes IVG
		Effets neurotoxiques	Troubles neurocomportementaux : céphalées, insomnie, irritabilité, anxiété, idées dépressives, diminution de la libido, nombreux cas rapportés Neuropathies périphériques : chez travailleurs exposés, après contamination environnementale
		Cancérogénicité	Plus de 50 % de cancers chez personnes exposées Non initiateur mais promoteur de tumeur : classé groupe 1 par le CIRC
Mécanisme d'action	Liaison à AhR Induction gène de CYP1A1 : peut contribuer aux effets cancérogènes, immunotoxiques, neurotoxiques, chloracné Grande affinité des dérivés les plus lipophiles, à structure plane 2, 3, 7, 8-TCDD/DF et 3, 3', 4, 4', 5, 5'-PCB 1. Entrée par diffusion passive de ligands exogènes (dioxine, TCDD) 2. Liaison du ligand à départ des protéines chaperonnes (Hsp 90) 3. AhR/dioxine à noyau 4. Hétérodimère avec Arnt à liaison à l'ADN sur séquences XRE (« xenobiotic responsive element ») dans régions promotrices des gènes cibles 5. Activation de la transcription des gènes cibles (CYP1A1), contribue à : cancérogène, immunotoxicité, neurotoxicité, chloracné. Grande affinité des dérivés les + lipophiles : 2,3,7,8-TCDD/DF. 		
Risque	TEF : facteur d'équivalent toxique ; permet de comparer la toxicité des autres polychlorés à la TCDD TEQ : évaluation de la charge toxique de différents congénères : somme des concentrations pondérée par chaque TEF DJA : dose journalière admissible, DJA dérivée des doses quotidiennes minimales toxiques : OMS : entre 1 et 4pg TEQ/kg poids /j en 1996 UIOM : valeur guide = 0,1 ng/m3 de fumée Produits laitiers : valeur guide 1pg TEQ/g de MG ; La consommation est interdite pour 4pg TEQ/g MG		
Prévention	Surveillance de la chaîne alimentaire (ANSES) Identifier et éradiquer les sources d'émissions et les réservoirs. Identification des sols pollués : exclusion pour production alimentaire Mise aux normes des incinérateurs (0,1 ng/m3 : limite à respecter depuis 28/12/2005 ; traitement des fumées) Réduction des émissions par installations industrielles Eradication des transformateurs contenant des PCB Description de l'imprégnation de la population		

INTOXICATION AU PLOMB : SATURNISME			
Définition	Etymologie	Intoxication par le plomb, ses vapeurs ou ses sels, aiguë ou chronique, professionnelle ou domestique, par voie digestive ou respiratoire Aujourd'hui le saturnisme est défini par une plombémie $\geq 50 \mu\text{g/L}$, seuil de déclaration obligatoire à l'ARS C'est un accepteur d'électrons, se fixe sur les groupements SH (thioloprive). Il forme un ion Pb^{2+} en milieu acide et se complexe aux sels organiques et minéraux. La toxicité est essentiellement hématologique, neurologique et rénale : première maladie professionnelle indemnisée en France Dosage de la plombémie par un laboratoire agréé, relatif à la protection des travailleurs exposés au plomb et à ses composés. Dépistage précoce des intoxications chroniques +++ → Manifestations aiguës exceptionnelles.	
Physiopathologie	Aucun rôle physiologique connu chez l'Homme. Sa présence est toujours synonyme de contamination. Il provient des conditions d'environnement et de l'ubiquité de ce métal. A l'état normal, le milieu biologique de l'homme contient une quantité faible mais non négligeable de plomb		
	Inhibition des enzymes	Par liaison réversible avec les groupements thiols, et particulièrement les enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème : acide aminolévulinique déshydratase (ALAD) et ferrochélatase . La carence en hème retentit sur la synthèse de l'hémoglobine et sur celle des processus cellulaires comme l'activité respiratoire mitochondriale ou le métabolisme oxydatif.	
	Compétition avec les minéraux (le calcium)	Le plomb libre ionisé perturbe l'homéostasie calcique et interagit avec le calcium à différents niveaux cellulaires et inhibe les systèmes de transport membranaire comme les pompes ioniques (ATPase Na^+ / K^+) et certains canaux calciques → Altère indirectement les réactions Interactions cellulaires dépendantes des concentrations de calcium. Mais aussi, compétition avec Fe, Cu, Zn	
	Dégradation des acides nucléiques	ARN cytoplasmique (granulations basophiles des GR) par inhibition de la pyrimidine 5'nucléotidase → précipitation des nucléosides pyrimidiques ADN : mutagène cancérigène ? → controversé à cause des expositions à de multiples toxiques	
Toxicité	L'inhibition de l'ALAD : augmentation de l'excrétion urinaire d'acide aminolévulinique (ALA) L'inhibition de la ferrochélatase : accumulation de protoporphyrine IX érythrocytaire libre et de protoporphyrine zinc (PPZ) dans les GR car le fer ne pouvant plus s'incorporer laisse sa place au Pb		
	Focus sur la synthèse de l'hème et action du plomb		
Signes cliniques	Apathie, irritabilité, hyperactivité, troubles de l'attention et du sommeil, mauvais développement psychomoteur, troubles digestifs Convulsions, hydrocéphalie, troubles de la perception, idiotie, troubles de l'équilibre Altération des acquisitions de la mémorisation, et l'apprentissage car perturbation de la neurotransmission glutamatergique Diminution du QI d'enfants exposés à de faibles doses ($< 100\mu\text{g/L}$), retard de croissance Pour plombémie 100-400 $\mu\text{g/L}$ → Diminution des fonctions cognitives, troubles du comportement et du développement moteur → Douleurs intestinales, troubles neurologiques, anémie, atteinte tubulaire rénale, retard mental si saturnisme chez l'enfant : pâleur cutanéomuqueuse, ballonnement abdominal, corde colique gauche, trouble du comportement et retard dans les acquisitions psychomotrices.		
	Personnes à risque	Le saturnisme touche principalement les enfants habitant dans des logements anciens et dégradés. Ce sont en général des enfants jeunes car ils ont : une ingestion importante, une absorption digestive élevée, une inhalation importante, une capacité d'élimination rénale faible et un cerveau en croissance plus sensible au toxique Enfants < 6 ans, embryon, fœtus, grossesse, allaitement Effets neurologiques : encéphalopathies surtout chez le jeune enfant	
Diagnostic	Interrogatoire	Facteurs de risques et sources possibles de contamination	
	Examen clinique	Souvent négatif : pâleur cutanéomuqueuse, ballonnement abdominal, corde colique gauche, trouble du comportement et retard dans les acquisitions psychomotrices. - Tests témoins de l'exposition : plombémie, plomburie spontanée ou provoquée, plomb osseux. - Tests témoins des répercussions sur l'organisme : acide delta aminolévulinique urinaire (ALA U), protoporphyrines, NFS	
	La plombémie	Plomb dans le sang : marqueur essentiel exprimée en $\mu\text{g/L}$ ou en $\mu\text{mol/L}$ (unités internationales ($1 \mu\text{mol/L} = 207 \mu\text{g/L}$)) Permet de confirmer une exposition récente et de la classer dans l'une des 6 classes de la classification du Center for Diseases Control (CDC). Sur prélèvement veineux : - spectrométrie d'absorption atomique (référence) - spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) - chromatographie, - colorimétrie, conductimétrie, - polarographie, - techniques non invasives par fluorescence X mesurent au niveau du tibia ou des phalanges l'accumulation du plomb dans le tissu osseux.	
	NFS	Anémie hémolytique, normochrome ou légèrement hypochrome Normocytaire ou microcytaire, régénérative	
	Taux de plomb	Dans les dents ou les cheveux : marqueurs rétrospectifs d'exposition réelle	
	Les conduites à tenir varient en fonction de la plombémie et de l'âge		
Traitement	Élimination du Pb sous une forme non toxique, éviction + traitement symptomatique		
	Traitement spécifique	Chélateurs capables de mobiliser le plomb fixé dans les tissus +++ (fixation du plomb sous une forme non toxique) - EDTA calcique en IV lente (1h), actif sur le plomb osseux - Le BAL (British anti-Lewisite) ou Dimercaprol par voie IM stricte : mobilise le Pb des tissus mous, s'utilise en cas d'encéphalopathie par bonne diffusion dans le SNC - Le DMSA (acide dimercaptosuccinique) chélateur oral : favorise l'excrétion du plomb à partir des tissus mous - La D-penicillamine (Trolovol) - Acide ascorbique - N-Acétylcystéine (Fluimucil) - Hydroxocobalamine - Calcium Edétate de Sodium (Calcitrécémate disodique l'arguenon)	
	Traitement symptomatique	Contre les douleurs abdominales, IV lente d'atropine ou chlorpromazine IM ou en perfusion de soluté glucosé isotonique. Contre les accidents neurologiques, rénaux, on utilise des méthodes classiques non particulières au saturnisme	

INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE (CO)			
Etiologie	Les composés oxygénés du carbone sont généralement formés lors de la combustion de dérivés carbonés. Système de chauffage +++ Combustion complète : $C + O_2 \rightarrow CO_2$ Combustion incomplète : $C + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow CO$		
Mécanisme d'action toxique	1. Diminution du transport de l'O₂ dans le sang : Diminution de $[HbO_2]_{sang}$ Il s'agit d'une combinaison stable mais réversible. L'affinité de l'Hb adulte pour le CO est 210 fois supérieure à son affinité pour l'O₂ 2. Diminution du transfert de l'oxygène de l'hémoglobine vers le tissu : La présence de C déplace vers la gauche et vers le bas la courbe de dissociation de l'HbO₂ → Le CO renforce l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ 3. Fixation sur les structures héminiques Myoglobine → Diminution de l'oxygène du tissu musculaire (myocarde). Aggravation de l'hypoxie Cytochrome de la chaîne respiratoire → Blocage de la chaîne respiratoire, aggravation de l'hypoxie, formation de radicaux libres $HbO_2 + CO \rightleftharpoons HbCO + O_2$ 		
Clinique	Intoxication aiguë	Phase de début d'intoxication	Violentes céphalées, asthénie, vertiges Troubles digestives (nausées, vomissements, SANS DIARRHÉE), Troubles de l'humeur (ébriété), Troubles du comportement (syndrome confusionnel), Troubles visuels
		Phase de l'état de l'intoxication	Troubles neurologiques : Perte de connaissance, coma hypertonique (trismus, convulsions), parfois signes de localisation (babinski unilatéral, Tr cérébelleux, sphinctériens, pupille RAS) Troubles cardio-vasculaires : HTA, TC, Ischémie myocardique, troubles de repolarisation, hypotension et collapsus (rare) Troubles respiratoires : Pausas, encombrement, fausses routes dues aux vomissements avec troubles de conscience, hypercapnie, OAP hémodynamique par remplissage mal contrôlé mais surtout OAP lésionnel, pâleurs et cyanoses fréquentes Troubles musculaires : Rhabdomyolyse (due à la chute lors de la perte de connaissance + due à l'intoxication) Signes cutanés : Teinte cochenille, avec placards érythémateux (traditionnellement décrits, ce sont surtout des signes de gravité, car rares et en rapport avec des taux très élevés de CO chez l'enfant), sueurs, phlyctènes (vésicules) aux points de pression Troubles végétatifs : Hyperthermie souvent
		Evolution	- Mort, dans 20% des cas à coma prolongé - Récupération complète sans séquelle - Récupération immédiate avec séquelles neurologiques (syndrome parkinsonien, hémiplegie, neuropathies périphériques ...) - Récupération après un temps de latence Syndrome post-intervalle, à toujours craindre : - Temps de latence de 2 à 40 jours, réapparition des troubles de la conscience, parfois profonds, ataxie, convulsions, syndrome pyramidal, chorée, athétose... (symptômes identiques aux précédents) - Fréquent chez les personnes âgées Corrélation entre le pourcentage d'HbCO dans le sang et les signes cliniques observés : 1-10% : Céphalées modérées à l'effort (retenir qu'à partir de 10% de CO, apparition des troubles neurologiques) 30-40% : Céphalées, nausées, vomissements, PERTE DE CONNAISSANCE > 60% = Coma, convulsions, défaillance resp., DC Sujet normal non-fumeur : 1 à 2% d'HbCO et sujet normal fumeur : 5% d'HbCO (20 cigarettes/jour) Dans 46% des cas, il y a absence de signe clinique et dans 46% des cas la gravité est modérée.
	Intoxication chronique		Les tissus gros consommateurs d'oxygène sont les plus touchés Système nerveux central : troubles caractériels, troubles de la vigilance Système cardiovasculaire : la présence d'HbCO favoriserait la fixation du cholestérol sur la tunique interne des petites artères → Troubles vasculaires de type athéromateux
	Intoxication chez la femme enceinte		Le CO passe la barrière foeto-placentaire, que l'affinité de l'HbF pour le CO est supérieure à celle de l'Hb adulte, les signes cliniques de la mère ne présagent pas de la gravité de l'intoxication du fœtus (et réciproquement), et ON MET SYSTEMATIQUEMENT LA FEMME ENCEINTE SOUS OXYGENOTHERAPIE HYPERBARE !
Traitement	1. Soustraire la victime de l'atmosphère toxique : Prélèvements sur place si possible. Protection des sauveteurs vis-à-vis de l'ambiance viciée (port de maque à cartouche d'hopcalite, port de masque à adduction d'air (ARI)). → Eviter le suraccident 2. Maintenir les fonctions vitales déprimées : Traitement symptomatique des défaillances viscérales éventuelles : intubation/ventilation assistée, remplissage vasculaire, drogue inotrope si nécessaire 3. Faciliter la dissociation de la carboxyHb : L'oxygénothérapie doit être aussi précoce que possible : $HbCO + O_2 \rightleftharpoons HbO_2 + CO$ Oxygène = Antidote Oxygénothérapie normale : - Indications : signes cliniques modérés ; formes bénignes - Comment : masque, caisson hyperbare - Conditions : FiO₂ = 1 ; 90 min ; 2,5 ATA puis surveillance pendant 6h Avantages : augmentation de la vitesse de dissociation de l'HbCO, augmentation de la quantité d'oxygène dissout dans le sang		
Prévention de l'intoxication au CO	Prévention collective		1. Réduire à la source : Privilégier les engins pneumatiques ou électriques, si moteur thermique privilégier le quatre temps (mieux que les 2 temps) avec carburant type diesel (l'essence produit plus de CO) Le ralenti génère du CO → éviter - Assurer l'entretien et les réglages du moteur Captation à la source des gaz d'échappement 2. Contrôles réguliers d'atmosphère (détecteur mural à hauteur des voies aériennes) et une détection continue avec un système d'alarme (seuil 50ppm)
	Prévention individuelle		Information et formation du personnel « petit engin à moteur thermique + espace confiné = intoxication oxycarbonée » Disposer d'appareils respiratoires autonomes si urgence.
	Prévention médicale		Visite d'embauche : écarter du poste les sujets les plus sensibles (coronariens). Surveillance médicale spéciale des sujets exposés : interrogatoire + examen clinique orienté sur organes cibles complétés par biométrie (dosage sanguin HbCO/dosage CO dans air expiré en fin de poste).
	Autres	Campagne d'information	Messages d'information en début d'hiver (radio) Plaquettes informatives, conseils → Utilisation d'appareils chauffants dans de bonnes conditions d'aération Détecteurs familiaux de CO dans les pays nordiques
		Législation	Maladie professionnelle n°40 (régime agricole), n°64 (régime générale)
		Dépistage du syndrome post-intervalle	Visite médicale conseillée 3 semaines après l'intoxication
		Mesure médico-sociale	Plan national santé-environnement depuis 2005 (piloté par InVS) Prévenir obligatoirement la DDASS (alerte immédiate d'éviction et épidémiologie) par toute personne ayant eu connaissance Un prélèvement d'atmosphère sera réalisé qui écartera ou affirmera, dans les circonstances identiques à celles de la découverte des malades, la source du CO. Les réparations sont obligatoires avant toute remise en service des installations.
		Réparation	Les intoxications aiguës sont prises en charge comme accident de travail, Les intoxications subaiguës sont prises en charge au titre du Tableau 64 des maladies professionnelles, qui exige une concentration minimale de 50 ppm de CO et un taux sanguin ≥ 1,5 ml de CO pour 100 ml de sang.

STIMULANTS ET PERTURBATEURS DU SNC	
INTRODUCTION	
3 types de drogues sur le SNC en toxicomanie : ces substances sont détournées pour stimuler les capacités physiques, abus sexuels ou sensation d'euphorie. - Stimulants du SNC : amphétamines, cocaïne... - Perturbateurs : hallucinogènes (cannabis, LSD, ecstasy...) - Dépresseurs : tranquillisants ou morphinomimétiques (BZD, alcool...). Rohypnol® : traitement des insomnies à l'origine mais devenu une drogue pour abus sexuels car effet amnésique. BZD qui, associée à l'alcool, a un effet x10 → colorant ajouté pour limiter ce problème. Rivotril® : violeurs versent 2-3 gouttes dans le verre de leur victime → état d'amnésie. GHB (acide gamma-hydroxyButyrique ou ecstasy liquide) : effet euphorisant suivi de somnolence, utilisé dans les abus sexuels. Aujourd'hui, il n'est plus prescrit → contrôle par la police.	Principes généraux : - Abus : usage d'une substance au-delà de la norme - Usage récréatif : usage d'une substance de manière socialement acceptable - Dépendance : physique (adaptation physiologique à une substance, une diminution de l'administration entraîne un syndrome de sevrage), psychologique (arrêt ou diminution brutale entraîne des réactions psychologiques (émotionnelles) : besoin de reprendre la substance) - Tolérance : diminution de l'efficacité ou toxicité d'une substance par l'utilisation répétée de celle-ci
STIMULANTS DU SNC	
2 types de stimulants : - Majeurs : amphétamines et dérivés, cocaïne - Mineurs : caféine, thé, chocolat, nicotine	
Amphétamine	Ortétrine®, maxiton®, benzedrine® : molécules mises à l'origine dans le paquetage des combattants car psychostimulants agissant par action directe sur la libération de NT → restent éveillés. Effets des amphétamines en 2 phases : - 1^{ère} phase : effet sur le psychisme : vidange des neurones en Nad + dopamine → ↑ dans la fente synaptique → stimulation du SNC → Suppression de la fatigue, état d'euphorie et confiance en soi exagérée (les étudiants en prennent et peuvent rester éveillés jusqu'à 36h) - 2^{ème} phase : phase d'atterrissage : « effet dépressif » en fin de la vidange donc ↓ puis disparition des NT dans la fente → grande fatigue avec l'envie constante de dormir, nervosité, état dépressif pouvant mener au suicide. Une nouvelle prise annule les effets négatifs → cercle vicieux. Les médicaments sont retirés du marché mais existent sous forme de drogue = métamphétamine.
Métamphétamine	Molécule la plus puissante parmi les amphétamines : libère la dopamine. Durée d'action de 24h, utilisée par VO, nasale, IV ou fumée. - Effets psychiques : supprime la faim, la fatigue, le sommeil, sensation d'euphorie et de confiance en soi exagérée (capacités intellectuelles semblent s'accroître mais ce n'est que de l'euphorie) - Phase d'atterrissage : entraîne sommeil, nervosité, découragement avec risque de suicide Problème : induit un phénomène de dépendance car nécessaire d'en reprendre pour retrouver les effets du début. Effets secondaires (se prolonge) : tremblements/céphalées, insomnies, augmentation de la température, TOC (se touche le visage, grince des dents, pupilles dilatées) Rave party : les étudiants se défoulent donc ↑ de la température avec majoration de température due à la molécule → mort par hyperthermie. Autres effets : perturbateurs du SNC avec effets hallucinogènes → vision d'animaux, démons...
Ecstasy = MDMA	3,4-méthylènedioxyamphétamine : psychostimulant anorexigène (1914) avec usage détourné. Il reste anodin jusqu'à la fin des années 1980 Ecstasy = stimulant + perturbateur du SNC Effets pharmacologiques : - Stimulation de la libération de sérotonine, dopamine et norépinéphrine - Début des effets 30-60 minutes : rush puis retour à l'état de conscience normal, plateau 1-3 heure (prise d'un booster) puis descente 3-6h après début de prise. - Durée : 4-6h (parfois plus) Effet psychologique stimulant : - Intensification des sensations tactiles et des émotions positives (tendresse, compréhension, éveil, plaisir) - Expériences sexuelles plus intenses, plus sensuelles (mais orgasme difficile) - Stimulation des capacités motrices - Logorrhée, confiance en soi Effet hallucinogène : distorsion, illusions Effets secondaires : - Mineurs : nausées et vomissements, tension des mâchoires, mydriase, tachycardie - Graves : psychiatriques, cardiovasculaires, neurologiques (clonies, rhabdomyolyse, convulsions, AVC), respiratoires, hyperthermie, métaboliques et biologiques → Dépression, nervosité, agitation, insomnie (effet rebond), psychose, panique, trouble de la concentration et de la mémoire à plus long terme, lyse musculaire, IRA, hépatite toxique aiguë Phénomène de l'agrégation : prise en groupe (rave), entraîne un syndrome sérotoninergique (hyperactivité motrice + hyperthermie) conduisant à un arrêt cardiaque, frissons, myoclonies tec... L'hyperthermie maligne est multifactorielle : effort physique, effet de la molécule, milieu confiné... Dangers : troubles du rythme et syndrome de multi-défaillance (état de mal convulsif, hyperthermie...), pas de contrôle de la qualité, hyperthermie grave, déshydratation, « bouffées d'amour » et risque de MST plus élevé (Sida...). → Effet vasoconstricteur : ↓ activité érectile, les jeunes combinent ecstasy + viagra = sextasy. Or le viagra augmente la cardiotoxicité de l'ecstasy avec un risque d'IC et risque de trouble érectile permanent. → Redbull : peut majorer risque d'hyperthermie et accentue l'effet psychostimulant et le risque cardiaque de la molécule. Prévention : information mélange drogues, hydratation ± sel, refroidir, équipe médicale premier soins (dans les raves) Traitement de l'intoxication : lavage gastrique (< 30min), soutien des fonctions vitales, hydratation par voie injectable, refroidir, benzodiazépine de courte durée
Dérivés amphétamines anorexigènes	Amphétamines diminuant la sensation de faim et lutte contre la fatigue 1970 : Amfépramone (préfamone®) = nouvel anorexigène prescrit en association avec un diurétique + hormone thyroïdienne = « triade assassine » car entraînait HTAP souvent mortelle → interdite en 1980 1996 : dexfenfluramine (et fenfluramine en 1973) → 100 cas de valvulopathies → suspendues en 1997 1973 : benfluorex (mediator®) → 2500 morts de valvulopathies → retiré en 2009 Méthylphénidate (ritaline®) : médicament des USA pour le syndrome de l'hyperactivité de l'enfant mais le problème est que ces enfants deviennent dépendants à la drogue à l'adolescence quand le traitement s'arrête. En France, le médicament est considéré comme stupéfiant et délivré par pédopsychiatre hospitalier. A long terme : modification de la vascularisation coronaire → infarctus et orientation des enfants vers la toxicomanie.
Cocaïne	Mode d'administration : - Nasal : hydrochloride de cocaïne (poudre blanche) - Inhalation : free base (poudre de cocaïne + éther + ammonium (forme purifiée)) ou crack (poudre de cocaïne + bicarbonate + eau = précipitation de cristaux) - Injection : cocaïne (hydrochloride de cocaïne), Spaceball (hydrochloride de cocaïne + héroïne) Pharmacologie : crack = grand potentiel de dépendance, coût plus bas, effet court et intense. Pic d'action d'ordre de la minute. Effets psychologiques recherchés : stimulant (excitation avec euphorie, sentiment de confiance en soi, augmentation de l'énergie et des sensations sexuelles), état d'hyper-alerte, effet de rush d'autant plus fort que la vitesse d'absorption est rapide Effets biologiques : psychiatriques (humeur labile, agitation, paranoïa, hallucinations, délire), mydriase, neurologiques (paresthésies, réflexes vifs, trémulations, convulsions, hémorragies intra-cérébrales, diminution des besoins de sommeil), respiratoires (pneumonie chimique (crack)), cardiologiques (risque d'AVC x24, cardiotoxique par effet stabilisant de membrane), ORL (saignements de nez, ulcérations des gencives et des muqueuses) Overdose : comas, infarctus du myocarde, rhabdomyolyse Sevrage : dépendance psychologique forte (n°1), dépendance physique faible
PERTURBATEURS DU SNC	
On constate une explosion de leur utilisation. 3 types : hallucinogènes naturels (cannabis), hallucinogènes de synthèse (LSD, ecstasy), substances volatiles	
LSD	Nom : Lucy in the Sky with Diamonds (nommée aussi acid, pink Jesus, L, sugar)

	Pharmacologie : anesthésique et le plus puissant des hallucinogènes, début en 30-40 min, durée de 6-12h Présentation : incolore, inodore, papier buvard, timbre, ... Effets : personne et environnement dépendant, hallucinations visuelles et auditives, fièvre t tachycardie, HTA, mydriase, risque de psychose toxique, flashback Risque de mauvais trip (délire, violent) avec recours à l’Haldol pour calmer le consommateur		
PCP (mescaline)	Phencyclidine (mescaline) : extrait de cactus (Peyot) ou synthèse possible Pharmacologie : coupé avec du lactose → hallucinogène moins fort, durée de 10h Présentation : capsules, comprimé ou poudre Effets : anesthésie, confusion, isolement sensoriel, transformation de la perception corporelle, du temps et de l’espace, illusions, moins hallucinogène que LSD, moins de flashback → Drogue du pauvre Effets secondaires : arythmie, coma, hallucinations, spasme laryngé, convulsion, psychose, hémorragie intracrânienne, dépendance psychologique marquée, pas de dépendance physique. Traitement de l’intoxication : isolement, traitement de soutien		
Kétamine	Noms : K, spécial K, « vitamine K », Ket Pharmacologie : utilisée en 1970 en anesthésie vétérinaire Administration : poudre blanche ou forme liquide ; orale, intramusculaire, nasale ou fumée Effets : - Modifications des perceptions hallucinogènes puissant, sensation de frôler la mort, de sortir du corps - Durée brève (1h) - Tachycardie, nausées, hypertension Tolérance rapide		
Champignon	Nom : champignons magiques, mush, champs Pharmacologie : psilocybine = famille chimique du LSD Administration : orale, sous forme de thé Effets : bon trip (euphorie, troubles visuels, hallucinations, distorsion temporo-spatiale...), mauvais trip (anxiété, peur, illusions terrifiantes...)		
Inhalant	Utilisés par les jeunes. Beaucoup de produits accessibles : solvants (colles), gaz (éther), dérivés nitrés (poppers), nitrite d’amyle Induit une vasodilatation et relaxation des muscles lisses, produit du MetHb (→ arrêt cardiaque) Inhalation Durée brève, modification de la perception de l’environnement Excitation, illusions, dépendance psychologique Effets secondaires : arythmie cardiaque, irritation bronchique, œdème cérébral et pulmonaire		
Marijuana et cannabis	Noms : herbe, pot Pharmacologie : Produit actif : delta-9 tétrahydrocannabinol (THC) ; Plante : cannabis sativa ; Concentration THC : 0,1-0,5% en 1960, 4-5% en 2000 → Augmentation du risque d’intoxication ; Liposoluble Administration : joints (feuilles de cannabis roulées et fumées), hashish (préparation la plus forte avec les huiles à base de résine des feuilles), space cake, space muffin Effets psychologiques : euphorie, logorrhée, distorsion temporelle, visuelles et auditives Effets biologiques : tachycardie, érythème conjonctival, sécheresse de la bouche, mydriase, augmente l’appétit Effets toxiques : anxiété, panique, psychose → le THC est très différent du CBD cannabidiol (cannabis thérapeutique) Effets toxiques chroniques : risques de métaplasies cellulaires, effet antagoniste de l’insuline, diminution de la fertilité, convulsions et diminution de l’efficacité des anti-convulsivants, changement de comportement		
Dernières généralités sur les drogues et addiction			
Signes et symptômes	Mydriase : Amphétamines, cocaïnes, LSD, Marijuana, Sevrage alcoolique et des opiacés Myosis : alcool, barbituriques et benzodiazépines, opiacés Hyperthermie : amphétamines, stimulants, cocaïne, sevrage (alcoolique, benzodiazépines, opiacés)		
Dosages urinaires	Cocaïne	4-6 jours	
	Amphétamines	48-72 heures	
	Hallucinogènes	Pas détecté dans les dosages standards	
	PCP	7-14 jours	
	Cannabis	5 jours : une dose ; 10 jours : consommation modérée ; 14-60 jours : journalières	
	Héroïne MDMA	25 heures 65% excrétion urinaire	
Dosage sur les cheveux	Rarement réalisé en routine à l’hôpital Utilisable par la justice si procès ou contrôle antidopage Cocaïne : se dépose dans les cheveux et peut se détecter pendant plusieurs semaines et mois		
CANNABINOÏDES DE SYNTHÈSE ET NOUVELLES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES			
Introduction	Cannabis, nouvelle drogue	Cannabis au 21 ^{ème} siècle, nouvelle drogue en raison de pathologies nouvelles, liées à son usage. De multiples atteintes vasculaires ischémiques : coronariennes (IDM), cérébrales (AVC, neuroimagerie IRM), membres inférieures (artérites)	
		Teneur augmentée - Augmentation de la teneur moyenne en THC dans la résine (de 4,4% de THC en 1993 à 16% en 2012) : x 4 en 20 ans ! - Augmentation de la pureté de toutes les drogues traditionnelles 2006-2013	
		Nouveaux modes de consommation Evolution de la technique d’inhalation : augmentation de THC. Augmentation efficace chez les gros consommateurs, augmentation du joint classique à la pipe à eau « bang ». Mais encore plus puissants et un nouveau danger : les cannabinoides de synthèse	
Cannabinoides de synthèse	Introduction	Encore mieux que la résine de cannabis 2015 : nouveau danger : plus puissants stimulants centraux que le THC, plus hallucinogènes que le THC, des effets à long terme inconnus. Premier identifié : décembre 2008. L’Europe surveille plus de 150 récepteurs agonistes cannabinoides	
	Mode de fabrication	Synthèse chimique du cannabinoïde. Pulvérisation du cannabinoïde sur support végétal. Séchage et broyage du mélange végétal « spice » Le « spice » (environ 3g) est mélangé au tabac et fumé	
	Effets comparés du THC et des « Spices »	Tachycardies +++ : x2,8 ; Hallucinations +++ : x5,6 HTA, nausées, vertiges : x3	
	Toxicité	Intoxications à conséquence mortelle : défenestration, automutilation, infarctus	
	Analyse	Immunoanalyse (IA) : - Urines : tests de dépistage usuels THC inopérants - Salive : tests de dépistage usuels inopérants - Dépistage : IA – technique de choix : LC-MS/MS	
Cathinones de synthèse	Généralités	Stimulants hallucinogènes	
	Structure	Trois parties de la methcathinone peut être modifié : cycle aromatique, groupe alkyle, groupe amine	
	Effets indésirables	Cardiovasculaires et psychiatrique : Effets psychostimulants (amphétamines, cocaïne) Troubles cardiaques (HTA, tachycardie, anomalies ECG) Œdème cérébral, convulsions Rhabdomyolyse Complications psychiatriques aiguës Très fort pouvoir d’accrochage	

TOXICOLOGIE D'ORGANES : MÉTABOLISATION PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL										
Le microbiote intestinal humain										
Présentation	Définitions : Microbiote : communauté des microbes qui réside dans et sur le corps humain → Procaryotes (bactéries , Archaea), Eucaryotes (champignons, levures), Virus Microbiome : ensemble des gènes du microbiote									
	Quelques chiffres : 10 fois plus de bactéries dans l'intestin que de cellules composant le corps humain : 10 ¹³ cellules dans corps humain vs 10 ¹⁴ bactéries dans intestin 100 fois plus de gènes bactériens dans l'intestin que de gènes dans le génome humain : 20 000 gènes humains vs 2-20. 10 ⁶ gènes microbiens 2 personnes partagent 99,99% de leur génome (ADN), 10% de leur microbiote									
Modèles d'étude du microbiote humain	Traditionnellement : - Microscopie : mais la morphologie des colonies ne permet pas toujours l'identification de l'espèce bactérienne - Culture sur milieu riche et sélectif : mais seules 30-60% des bactéries du microbiote intestinal sont cultivables Caractérisation moléculaire : identification des bactéries à l'aide d'une séquence d'ADN									
	Séquençage de l'ARN ribosomal 16S	Principe	- ARNr 16S = gène conservé chez toutes bactéries - Séquence conservée = pour cibler tous les microbes - Séquence variable = pour distinguer les microbes entre eux							
		Pratique	- Extraction ADN - Amplification des régions conservées et variables par PCR (amorces spécifiques) - Séquençage des fragments - Quantification des séquences = quantifications des populations bactériennes							
Fonctions	<table border="1"><thead><tr><th>Fonction de protection</th><th>Fonction de structure</th><th>Fonction métabolique</th></tr></thead><tbody><tr><td>Effet barrière Contre la colonisation par d'autres bactéries : - Production de peptides antimicrobiens - Compétition pour les nutriments </td><td>Maturation de l'épithélium intestinal Renforcement des jonctions cellulaires Aide à la maturation du système immunitaire</td><td>Fermentation des substrats non digérés Production de vitamines Absorption des ions Synthèse d'acides aminés Production d'acides gras à chaîne courte</td></tr></tbody></table>				Fonction de protection	Fonction de structure	Fonction métabolique	Effet barrière Contre la colonisation par d'autres bactéries : - Production de peptides antimicrobiens - Compétition pour les nutriments	Maturation de l'épithélium intestinal Renforcement des jonctions cellulaires Aide à la maturation du système immunitaire	Fermentation des substrats non digérés Production de vitamines Absorption des ions Synthèse d'acides aminés Production d'acides gras à chaîne courte
	Fonction de protection	Fonction de structure	Fonction métabolique							
Effet barrière Contre la colonisation par d'autres bactéries : - Production de peptides antimicrobiens - Compétition pour les nutriments	Maturation de l'épithélium intestinal Renforcement des jonctions cellulaires Aide à la maturation du système immunitaire	Fermentation des substrats non digérés Production de vitamines Absorption des ions Synthèse d'acides aminés Production d'acides gras à chaîne courte								
Fonction métabolique : Absorption des oses simples au niveau du petit intestin Les polysaccharides complexes transitent jusqu'au colon Bactéries dégradent et fermentent les polysaccharides complexes Formation d'acides gras à chaînes courtes										
Microbiote humain et métabolisme des xénobiotiques										
Métabolisme des xénobiotiques par les bactéries du sol	Biodégradation et bioremédiation : dans les sols, la dégradation des pesticides est majoritairement contrôlée par des microorganismes : co-métabolisme (biotransformation, « dégradation gratuite ») ou métabolisme (biodégradation, minéralisation)			 Des cinétiques différentes : Métabolisme : cinétique du 1^{er} ordre, pesticide est une source de nutriments, minéralisation complète (pesticide → CO₂+NH₃). Co-métabolisme : cinétique d'ordre 0, pesticide ni source de C ni source d'énergie, accumulation de métabolites.						
	Beaucoup d'activités enzymatiques sont liées au microbiote intestinal. > 30 médicaments décrits actuellement comme substrats du microbiote intestinal Il existe 5 grandes familles enzymatiques recensées dans les bactéries intestinales : β -glucuronidases, azoréductases, nitroréductases, sulfatases, β -cystéine lyase									
Exemple d'activités métaboliques du microbiote intestinal	Azoréductase	Activité : N=N → -NH ₂ Largement distribuées dans les phyla bactériens								
	Nitroréductases	Activité : -NO ₂ → -NH ₂ Largement distribuée								
	β -glucuronidases	Activité: déconjugaison des conjugués glucuronidés Largement distribuées dans les phyla bactériens (SN-38: métabolite actif de l'irinotécan)								
Absorption et métabolisme	Administrés par voie orale									
Métabolisme direct des composés administrés par voie orale	Exemple d'un contaminant de l'alimentation : la mélamine	Ajoutée frauduleusement à l'alimentation animale et/ou humaine pour accroître artificiellement son taux en protéines Toxique par formation de cristaux de mélamine/cyanurate ou mélamine/acide urique dans reins En 2008, scandale du lait frelaté en Chine (300 000 malades, 4 morts) → La suppression du microbiote intestinal diminue la toxicité rénale de la mélamine → La suppression du microbiote intestinal augmente l'excrétion urinaire de mélamine, suggérant l'existence d'une conversion de la mélamine in vivo dépendante du microbiote. 								
		Exemple d'un médicament : la digoxine	Inhibiteur de la pompe Na ⁺ /K ⁺ -ATPase dans les myocytes → Augmente la contractilité du myocarde Dihydrodigoxine : métabolite inactif de la digoxine, produit par 10% des patients Utilisé en cas de fibrillation atriale et d'insuffisance cardiaque congestive. 1968 : incubation de digoxine avec fèces de rats et hommes → Formation de dihydrodigoxine 1981 : - Incubation de digoxine avec fèces de patients « excréteurs » de métabolites réduits in vivo → Formation de dihydrodigoxine - Incubation de digoxine avec fèces de patients « non-excréteurs » in vivo → Pas de dihydrodigoxine - Patients « excréteurs » traités aux antibiotiques → diminution de l'excrétion de dihydrodigoxine et augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine 1983 : Isolement de centaines d'espèces bactériennes à partir de fèces d'« excréteurs » → Eggerthella lenta seule bactérie capable de convertir la digoxine in vitro							
										

		Abondance de E.lenta prédictive de la pharmacocinétique de la digoxine ? - Etudes complémentaires chez individus sains vs patients traités - Mise en place d'un test prédictif d'efficacité de la digoxine basé sur test qPCR rapide dans fèces des patients ? - Cette association est-elle stable tout au long de la thérapie ? Importance de l'interaction régime-microbiote dans le métabolisme du médicament : modification du régime lors de la thérapie pour augmenter l'efficacité du médicament ? Des variations dans la composition du microbiote peuvent avoir des conséquences cliniques importantes
Déconjugaison des composés excrétés dans la bile	Circulation entérohépatique des xénobiotiques	
	Exemple d'un médicament : l'irinotecan	Inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I Métabolite actif : SN-38 Utilisé dans la prise en charge des cancers colorectaux <chem>C1CCN(C1)C(=O)Oc2ccc3c(c2)c4c(c3)c5c(c4)O[C@H]6C(=O)C(=O)C(=O)C6</chem> Irinotecan <chem>Oc1cc2c(c3c(c1)c4c(c3)c5c(c4)O[C@H]6C(=O)C(=O)C(=O)C6)c7c(c2)c8c(c7)O[C@H]9C(=O)C(=O)C(=O)C9</chem> SN-38 CE = carboxylesterases UGT = UDP-glucuronosyltransferases BG = bacterial β-glucuronidases
Conclusion Le système digestif humain est un système ouvert colonisé par un écosystème microbien complexe (> 500 espèces) et riche (10¹⁴ bactéries) = microbiote intestinal La composition du microbiote dépend de facteurs génétiques et environnementaux (mode accouchement, alimentation) : il est dynamique au cours de la vie Le microbiote participe aux fonctions physiologiques essentielles de l'hôte : métabolisme énergétique, immunité, structure mais aussi métabolisme des xénobiotiques 2 types de xénobiotiques métabolisés par le microbiote : ceux qui ne sont pas absorbés au niveau du petit intestin et ceux qui sont excrétés (métabolisés ou non) dans la bile >30 médicaments métabolisés par le microbiote Des variations dans la composition du microbiote peuvent avoir des conséquences cliniques et toxicologiques importantes		

DEVELOPPEMENT TOXICOLOGIQUE DES MEDICAMENTS			
GENERALITES			
Définitions	Danger : s'intéresse aux propriétés intrinsèques de la molécule. Risque : s'intéresse aux propriétés dans les conditions d'utilisation. Exposition : barrière bio et forme galénique Evaluation du danger x Voie d'exposition = Evaluation du risque Relation dose-effet : corrélation entre les deux importantes. Exceptions : courbe non monotone (Ex : perturbateurs endocriniens) et phénomène d'hormésis (réponse adaptative de la cellule à des doses subtoxiques) Effet réversible : disparaît après arrêt de l'exposition Effet irréversible : effets persistants, progressent après arrêt		
	ETUDES DE TOXICITE GENERALE		
	Administration unique		
	Objectifs	DL50 : dose de produit supposée tuer 50% des animaux d'un lot expérimental Nature des effets toxiques Relation dose/intensité des effets toxiques Orienter les essais ultérieures	
	Modalités	Doses : ≥ 3 doses Animaux : au moins 2 espèces mammifères (1 rongeur et 1 non rongeur) Sexe : mâle et femelle, nullipare et non gravide Nombre : au moins 5 animaux/dose/sexe Voie administration : prévue chez l'Homme + IV Durée : au moins 14 jours Examen clinique → sacrifice, autopsie /!\ DL50 spécifique de l'espèce et de la voie → Variabilité +++	
Administration répétée			
Objectifs	Toxicité subaiguë : pendant 2-4 semaines Sub-chronique : 1-3 mois Chronique : > 3 mois Potentiel cancérogène, reprotoxique, tératogène Effets toxiques après exposition répétée de durée limitée Effets réversibles ou non Effets cumulés, retardés Organes cibles Orienter les doses pour effets ultérieurs	Evaluation de la marge thérapeutique NOEL No Observed Effect Level : dose la plus élevée ne provoquant pas de modification NOAEL No Observed Adverse Effect Level : dose pour laquelle il n'y a pas d'effets indésirables (dose calculée pour chaque effet indésirable) LOAEL : dose à laquelle débute l'effet indésirable	
	Modalités	Doses : 3 doses (forte = dose maximale tolérable, intermédiaire, faible = effet pharmacologique) 1 témoin non-traité ou véhicule Espèces : au moins 2 mammifères (1 rongeur + 1 non rongeur) Nombre : au moins 10 rongeurs/dose/sexe, au moins 4 non-rongeur/dose/sexe Administration : voie prévue chez l'homme, quotidienne Durée : plus longue chez l'animal → Sécurité Observation périodique → Sacrifice, autopsie détaillée	
ETUDES SPECIFIQUES			
Etudes sur les fonctions reproductives			
Objectifs	Etude des individus pré-conception Etude du développement embryo-fœtal → Pouvoir tératogène (traitement pendant la période d'organogénèse) Effet traitement sur la fertilité Toxicité fœtale/descendance : mort, mutations, perturbations /!\ Difficulté extrapolation anormale sur Homme Exemple : Isotrétinoïne - PO : tératogène Homme/animal - Cutanée : passage faible : non tératogène chez rat → Précaution : contraception/avortement, carnet de suivi		
	Etudes de mutagenèse et génotoxicité		
Objectifs	Mutations géniques (ponctuelles) : changement de séquence d'ADN : effet mutagène Mutations chromosomiques : changement structural : effets clastogènes Mutations génomiques : changement du nombre de chromosomes : effets aneugènes		