

Les poisons de l'hémoglobine et poisons du sang
– UE II: Toxicologie

| | | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
| Semaine : n°1 (du 04/09/17 au 8/09/17) Date : 07/09/2017 | Heure : de 10h à 12h | Professeur : Pr. Garçon |
| Binôme : n°29 | | Correcteur : n°30 |
| <p><i>La toxico est présente dans deux partiels un regroupant iatrogenèse et toxicité et une seconde comprenant la pharmacogénomique et la toxicologie clinique.</i></p> <p><i>Il faut une tenue réglementaire en TP (lunettes sur le nez, blouse fermée, gants sur les mains etc...) si la tenue n'est pas adéquate on peut être amené à quitter le TP et le rattraper ultérieurement.</i></p> <p><i>Les toxiques sont dans le programme de l'internat.</i></p> <p><i>Attention aux unités dans les sujets d'examen.</i></p> <p><i>Notes: Hb = Hémoglobine</i></p> | | |

PLAN DU COURS

I) Introduction

A) L'hémoglobine

B) Structure de l'hémoglobine

C) Structure de l'hème

II) dérivés minéraux du plomb

A) Généralités

B) Propriétés physico-chimique

C) Étiologie des intoxications

D) Métabolisme

1) Absorption

2) Distribution

3) Élimination

E) Mécanisme d'action toxique

1) Toxicité au niveau de la synthèse de l'hème

2) Toxicité au niveau de l'érythrocyte

3) Toxicité au niveau de la synthèse de la globine

F) Toxicologie clinique

1) Symptomatologie

2) Traitements des intoxications

G) Toxicologie analytique

1) Dosages dans les atmosphères

2) Recherche et dosage des épiphénomènes

H) Prévention

III) Monoxyde de carbone

A) Généralités

B) Propriétés

C) Mode de formation

D) Étiologie des intoxications

I) Introduction

A) L'hémoglobine

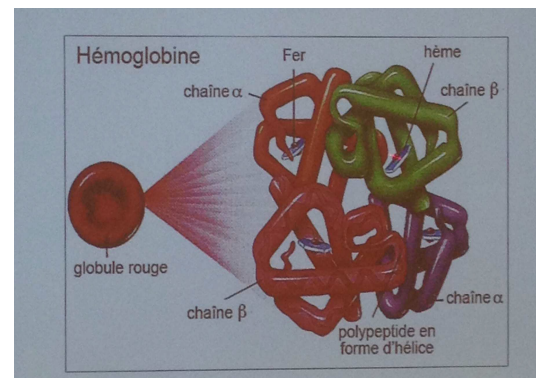
L'Hb est une **hémoprotéine porphyrrique**, elle comprend un atome de Fer qui par son statut d'oxydo-réduction va pouvoir fixer une molécule de dioxygène. Son rôle est de transporter le dioxygène du poumons aux organes afin d'oxygéner l'ensemble des tissus.

Il y a 4 grands types de mécanismes, de familles de toxiques qui agissent sur l'Hb et empêchent l'oxygénation de l'organisme avec des temps plus ou moins long :

- l'inhibition de la synthèse d' Hb : c'est le cas du plomb
- mécanisme de liaison au fer de l'Hb : c'est le cas du CO
- par oxydation du Fer de l'Hb : cas des méthémoglobines. Parmi les substances méthémoglobinisantes on trouve des aliments, des médicaments, des produits chimiques. Ces toxiques vont être capable de changer le statut red-ox de l'atome de fer de l'hémoglobine. Pour capter l'O₂, le fer est sous forme ferreux (Fe²⁺). Sous forme ferrique (Fe³⁺), il ne sera plus capable de fixer l'O₂. La conséquence sera une diminution du transport de l'O₂.
- par libération d'Hb des hématies : cas des poisons hémolytiques. Ils vont induire une lyse des hématies ce qui va provoquer une diminution du transport en O₂.

A) Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est une hémoprotéine comprenant 4 chaînes de globine et 4 molécules d'hème. La globine est une protéine oligomérique formée de 4 chaînes peptidiques séparées : 2 chaînes α et 2 chaînes β ($\alpha_2\beta_2$). Chaque chaîne peptidique va porter la structure **porphyrinique**, structure capable de fixer l'O₂. Une molécule d'hémoglobine a donc 4 sites de fixation.



La perturbation d'un seul des sites pourra avoir des répercussions. Par exemple dans le cas du CO il va y avoir une perturbation au niveau d'un noyau pyrrole (correspond à une des 4 structures de l'hémoglobine) ce qui va avoir un effet indirectement sur les 3 autres sites. (sera vu plus tard dans le cours)

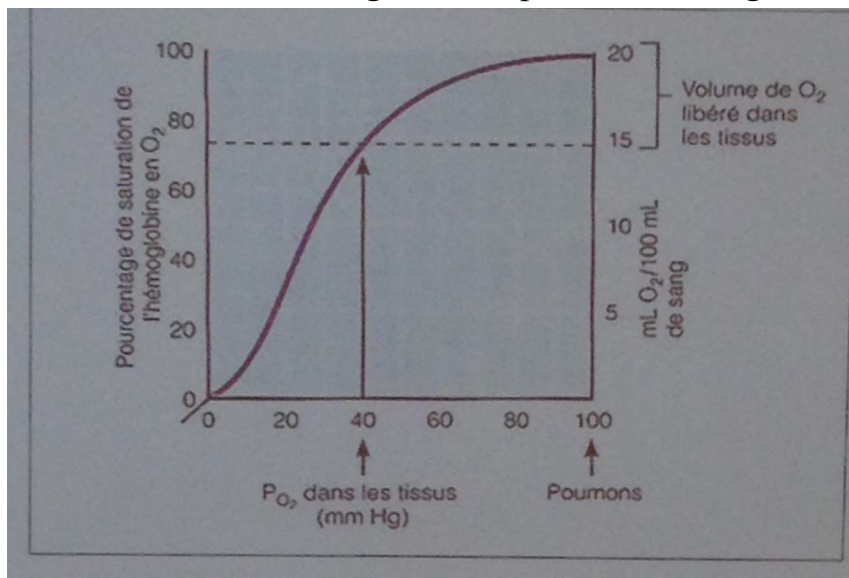
B) Structure de l'hème

Il possède 4 noyaux pyrrole. Le fer est sous forme Fe²⁺ en position centrale pour fixer l'O₂ avec 6 liaisons de coordination :

- 4 liaisons avec les atomes d'azotes de l'hème tétrapyrrolique
- 2 liaisons avec le groupement imidazole de résidu Histidine des chaînes de globine.
- Une à deux des liaisons est disponible pour la liaison réversible à l'O₂.

On insiste sur la notion de réversibilité de la liaison car on a une fixation en O₂ au niveau pulmonaire et une libération en O₂ au niveau des tissus. C'est pour cela qu'on a un équilibre sur la fixation en O₂ en fonction des pression partielle au niveau pulmonaire et systémique.

L'hémoglobine fixant de l' O₂ correspond à l'oxyhémoglobine . Elle peut fixer 4 atomes d'O₂ sur chacun des atomes de fer.



Sur la courbe on voit le pourcentage de saturation de l'Hb en O_2 en fonction de la pression partielle en O_2 au niveau pulmonaire. On a une courbe qui a cette forme car au niveau pulmonaire c'est là où on a la plus grande fixation en oxygène, soit la plus grande formation d'oxyhémoglobine. Puis ces Hb vont être dispersés/ distribués dans l'organisme la pression partielle va alors diminuer pour arriver à 40 mm Hg qui correspond au point veineux c'est à dire au point de pression partielle auquel l'Hb est capable de libérer l'oxygène. On verra qu'avec certain toxique comme le CO on a moins d'oxygène et que ce dernier va décaler retarder la libération de dioxygène et donc le point veineux. Le **point veineux** est une notion importante car c'est un des mécanismes par lequel on a une sous oxygénation soit une hypoxie quand on est exposé à des molécules tel que le CO.

II) Dérivés minéraux du plomb

A) Généralités

Le plomb est un métal utilisé depuis l'antiquité. C'est un toxique qu'on trouve dans la croûte terrestre, on le trouve dans des minerais comme le galène. On ne le trouve pas seul, il est souvent associé avec d'autres métaux.

C'est un toxique industriel majeur. En industrie, quand on fait chauffer les minerais pour isoler les différents métaux afin de les orienter vers d'autres filières industrielles, on contamine l'environnement. On a un site d'émission de plomb c'est le site de Métallo Europe qui est une ancienne fonderie de métaux ferreux, elle a fermé ses portes en 2004, elle a fonctionné avec une grande quantité de ces toxiques.

Il y a eu une contamination de l'environnement et des personnes qui vivaient à proximité par les végétaux (alimentation) et par l'eau. Il y a eu un suivi par rapport au plomb. Les personnes exposées au plomb font des mesures de plombémie régulièrement. Ces métaux existent encore aujourd'hui d'où les cas d'exposition actuelle.

B) Propriétés physico-chimique

Le plomb est un métal mou, bleuâtre à gris argent, dont le point de fusion est bas (327°C) et de forte densité ($11,35\text{g/cm}^3$). Sa ductibilité est élevée, son inertie chimique et son aptitude à former des alliages avec d'autres métaux sont des propriétés utilisées à des fins industrielles.

On a des dérivés organiques du Plomb tels que le tétraméthyle et tétraéthyle qu'on utilisait comme carburant. Aujourd'hui on est sur du carburant sans plomb. Dans les pays en voie de développement (Afrique du nord, Sénégal) on essaie d'éradiquer ces carburants.

On a aussi des sels inorganiques de plomb tels que le Sulfate de plomb ou l'acétate de plomb.

On parle ici de spéciation chimique qui correspond à la forme chimique sous laquelle le plomb existe. En terme de toxicité en fonction de la spéciation chimique, le plomb n'aura pas la même toxicité si on parle en terme de cancérogénèse.

L'INRS édite des fiches toxicologiques. L' INRS donne des informations plus par rapport à une activité

professionnelle et non environnementales.

C) Étiologie des intoxications

Les intoxications sont souvent liées à des utilisations professionnelles dans lesquelles on retrouve :

- les extractions minières, opération de fonte et de raffinage des minerais, recyclages : ce sont des activités très exposantes.
- les industries des accumulateurs et des câbles électriques, la fabrication de peintures : activités à risque.
- industrie du bâtiment (étanchéité et isolation phonique et blindage anti radiation dans le domaine médical comme dans un cabinet dentaire avec l'appareil de radiographie) et alliages pour soudure : activités non négligeables.

Le niveau d'exposition au plomb a fortement baissé d'un point de vue professionnel par la prévention, et la prémunition des risques par les salariés en mettant en place des protections (port de masque etc...). On a donc une meilleure maîtrise du risque d'exposition.

On a aussi des intoxications non professionnelles :

- contamination d'origine alimentaire par les aliments cultivés dans un sol contaminé. Mais aussi l'eau circulant dans les anciennes canalisations, ou le matériel culinaire avec émaux plombifères.
- contamination via la pollution atmosphérique (rejets industriels , UIOM= unité d'incinération d'ordures ménagères).

On a des mesures qui ont été mises en place pour interdire les canalisations au plomb après une certaine date de construction. Cependant il existe encore des logements qui ont ce type de canalisation ou de peinture à base de plomb.

D) Métabolisme du plomb

1) Absorption

On a **2 voies principales** :

- **voie digestive** par le fait de manger ou boire de l'eau contaminée par le plomb. On estime que 10% du plomb ingéré sera absorbé. La principale absorption se fait au niveau intestinales mais seulement pour 10 % du plomb qui est ingéré.
- **voie pulmonaire** : le plomb atmosphérique est émis sous forme de particules. En fonction de la taille des particules, celles-ci pénètrent plus ou moins loin dans les poumons, les plus grosses restent sur les voies aériennes supérieures (elles sont < à 10 micromètres de diamètre) et les plus fines (< à 2,5micrometres de diamètre) passent dans l'étage alvéolaire supérieur. On estime que 35% du plomb inhalé est absorbé. Il faut savoir que les mécanismes de clairance pulmonaire sont variables d'un individu à l'autre. La clairance bronchiques (mucus , cils etc...) ou que ça soit la clairance alvéolaire (via les macrophages alvéolaire notamment). *Par exemple une personne qui fume sera plus exposée.*

→ Par conséquent l' **absorption par voie pulmonaire est > à l'absorption par voie digestive.**

Il y a des mesures qui ont été prises notamment au niveau du rejet de plomb par les usines pour limiter cette exposition.

Cas de l'usine Métallo Europe : les particules sont libérées pour contaminer le sol, la personne vivant à proximité souhaitant cultiver des légumes va se retrouver avec des légumes où le plomb va se collecter dans les racines, les feuilles et va, par conséquent, se contaminer elle même.

2) *Distribution*

- Dans les 2 cas, suite à l'absorption, on a un **passage systémique du plomb**. En effet, le plomb absorbé va se fixer sur les hématies au niveau systémique. Ce plomb va être alors véhiculé dans l'organisme. Le dosage de plomb au niveau sanguin se fait par recueil du sang total. On estime que la concentration en plomb érythrocytaire est 16 fois > par rapport à la concentration en plomb plasmatique.
- Malheureusement, il y a un **passage trans-placentaire du plomb**. Une femme enceinte exposée au plomb exposera son fœtus tout au long de son développement. On parle d'**exposition in utero**.

Pour évaluer le passage trans-placentaire, il est difficile d'effectuer des prélèvements chez le nouveau né, un chercheur a trouvé une solution soit utilisé les gouttes de sang utilisé dans le **test de Guthrie** pour doser le plomb, sauf que le prélèvement sur le buvard ne se fait pas dans un milieu stérile et qu'on obtient pas mal de bruit de fond avec le buvard.

On a une distribution dans 2 types de tissus:

- Le tissus osseux :

Le plomb sous forme Pb^{2+} va avoir la même valence que Ca^{2+} . Il y aura alors une compétition entre le calcium et le plomb, pour la fixation sur les cristaux d'hydroxyapatite. On y retrouve 90% de la charge corporelle en plomb c'est l'organe de stockage principal.

On estime que :

→ L'augmentation de la concentration en plomb au niveau osseux se fait tout au long de la vie.

→ La demi-vie osseuse du plomb est estimée à 20-30 ans.

→ Le mécanisme d'accumulation du plomb et la demi-vie biologique importante fait que la concentration biologique en plomb reflète l'**exposition d'une vie entière**, une **exposition passée** mais on ne saurait dire quand est ce que la personne a été exposé exactement.

Question : comment mesurer le plomb dans le tissus osseux ?

Réponse : On peut faire une radiographie des os couplée à une fluorescence X, mais ça reste semi quantitatif, c'est à dire qu'on n'a pas de valeur absolue. On est juste capable de comparer le signal entre une population et une autre. On ne peut pas faire de biopsie d'os pour une étude. On n'a pas encore de consensus scientifique sur la méthodologie.

- Le tissus mou :

La biodisponibilité du plomb dans le tissus osseux est réduite. Par contre, le plomb dans le tissus mou (moelle osseuse, cellules de la lignée érythroblastique, reins, poumons, SNC) a une meilleure biodisponibilité ce qui fait qu'il sera + toxique car il peut agir d'autant plus vite.

→ C'est pour ça que lorsqu'on recherche l'effet du plomb chez un individu, c'est plutôt les 10 % stockés dans les tissus mous qui vont induire les effets les plus sensibles, tels que : l'inhibition de la synthèse de l'hème comparée au plomb stocké dans les tissus osseux.

→ La concentration en plomb est variable, la demie vie plasmatique est de 30 jours, pour le SNC la demie vie est de 40 à 60 jours.

→ La concentration en plomb dans les fluides corporels et les tissus mous reflètent une exposition récente.

3) *Élimination*

Il existe 2 voies principales:

- **Voie digestive (16%)**: c'est une élimination par le tractus gastro-intestinal (fèces) via une élimination hépato-biliaire et une excrétion biliaire.
- **Voie urinaire (80%)** : c'est une élimination via la filtration glomérulaire rénale. C'est la voie quantitativement la plus faible et la plus lente, et très variable. Le dosage urinaire est un bon indicateur de l'exposition.

- **Sudation et phanères (4%)**: c'est la voie mineure mais qui est de plus en plus utilisée. On cherche à évaluer la concentration de plomb dans les cheveux, sachant qu'ils ont une croissance de 1cm par mois. On les coupera donc en segments de 1cm pour avoir un historique d'excrétion (et donc d'exposition) de la personne. L'avantage est que c'est une méthode non invasive, relativement bien acceptée, l'inconvénient est que cela nécessite d'avoir encore suffisamment de cheveux

Remarque:

- imprégnation de plomb pour un homme non directement exposé de 50 à 70 ans = env 200 mg.
- pour un homme normal, on a un équilibre entre les entrées et les sorties.
- exposition anormales = déséquilibre entre les entrées et sorties de part la demie vie très longue du plomb.

E) Mécanisme d'action toxique

Le système hématopoïétique est la cible principale et la plus sensible du plomb. En effet, d'un point de vue cinétique, il s'agit de l'altération la plus précoce avec :

- Une précocité des altérations métaboliques, notamment par le blocage de la synthèse d'hémoglobine,
- Une latence des conséquences métaboliques,
- Des manifestations multiples

1) Toxicité de la synthèse de l'hème

L'action thiolooprive va permettre de bloquer 2 enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème, ayant une fonction thiol dans leur site catalytique.

→ Lorsqu'on a une concentration anormale en plomb, les enzymes vont se bloquer et les substrats de ces enzymes s'accumuleront. On aura ainsi des concentrations anormales de précurseurs de l'hème qui sont détectables soit dans le sang, soit dans les urines.

Cette action inhibitrice est actuellement avérée pour les 2 premières enzymes suivantes :

- **ALA déhydratase (ALAD)** : Elle va convertir l'acide δ-amino-lévilinique (ALA). Le premier blocage par intoxication au plomb se traduira donc par une accumulation du substrat acide δ-amino-lévilinique, qui sera excrété par voie urinaire → détectable alors par un dosage urinaire. En effet, quand la concentration en substrat s'accumule dans la cellule, il y a une hausse de son élimination.
- **La ferrochélatase (ou hème synthétase)** : par cette inhibition, on accroît la concentration de protoporphyrine qui se lie au zinc au niveau sanguin (= PPZ). On aura alors une accumulation de PPZ au niveau sanguin qui sera détectable par dosage sanguin.
→ Le plomb inhibe alors la synthèse de l'hème en agissant sur 2 enzymes.

On a aussi la coproporphyrinogène oxydase : qui a une action inhibitrice discutée. Certaines études montrent une inhibition alors que d'autres ne montrent qu'une simple modulation.

2) Toxicité au niveau de l'érythrocyte

Cette toxicité se traduit par **une diminution de la longévité des hématies** (réduite à une centaine de jours).

C'est un phénomène non régulièrement observé en cas de saturnisme.

Cette toxicité est due à une perte d'intégrité membranaire secondaire à une inhibition précoce de la pompe Na⁺/K⁺/ATPase.

3) Toxicité au niveau de la synthèse de la globine

On aura **une diminution de la synthèse de globine** due à la réduction de la synthèse de l'hème.

Le mécanisme est mal élucidé : *effet direct sur la synthèse d'hémoglobine ou effet indirect ?*

La diminution de la synthèse d'hémoglobine est l'une des causes d'anémie observée dans les cas cliniques de saturnisme ;

F) Toxicologie clinique

La nocivité du plomb est connue depuis très longtemps et représente la toute 1ère maladie professionnelle reconnue : le **saturnisme** (1919).

- Actuellement en France, l'**intoxication aiguë** par le plomb est **rare** (accidentelle, souvent en milieu professionnel par manque de protection).
- Il y a parfois des intoxications **intentionnelles**, un ouvrier voulant changer de poste de travail ou avoir des arrêts maladie par exemple.
- L'intoxication à **long terme** (saturnisme) voit sa **fréquence diminuée** grâce aux effets conjugués des mesures techniques préventives et du contrôle médical. Le saturnisme est une maladie à **déclaration obligatoire** lorsque la plombémie trouvée chez un individu est **> 100µg/L**.

Remarque : Les enfants restent les plus sensibles par rapport aux adultes devant l'imprégnation du plomb du fait :

- Du syndrome de Pica : ils portent à la bouche toute sortes d'objets.
- A concentration de plomb équivalente, l'absorption est plus forte chez l'enfant qui présente un pH stomacal plus acide augmentant l'absorption.

Une intoxication au plomb aura **des conséquences différentes entre un adulte et un enfant** :

- Elle se traduira chez l'adulte par une **toxicité dans la synthèse de l'hème** principalement
- En revanche l'enfant intoxiqué aura comme grave effet un **large retard dans le développement du SNC**

1) Symptomatologie

AIGUË

C'est une intoxication à **court terme** et à **forte concentration**. Elle est **rare** dans les pays développés.

La symptomatologie:

- **Troubles gastro-intestinaux** : violentes douleurs abdominales avec coliques, vomissements et **soif**
- **Troubles du SNC** : agitation, convulsions et faiblesse musculaire évoluant en paresthésies
- **Troubles rénaux** : néphrites aiguës avec hémoglobinurie

Au niveau aiguë, les effets sur la synthèse de l'hème n'apparaissent pas en premier lieu. Cette intoxication peut cependant entraîner une **mort par collapsus cardiovasculaire**.

Ce genre d'intoxication est rare en France mais dans les pays en développement c'est plus fréquent (avec les enfants qui travaillent très jeunes, de mauvaises conditions de travail et de longue journée). Des efforts sont réalisés dans ces pays pour diminuer la fréquence des cas d'intoxication aiguë.

A LONG TERME

La plombémie sera variable et fonction du degré d'évolution du saturnisme

- Il y aura une **phase de pré-saturnisme** : c'est une période d'imprégnation **silencieuse** du plomb dans l'organisme (absorption, distribution).
- Pendant cette période, on a une **absence de signes cliniques spécifiques** mais il y a des **modifications biologiques**. Les marqueurs **précoces** permettent d'éviter une évolution du saturnisme = la

détermination du **plomb sanguin** et **urinaire** (marqueur d'exposition) et la détermination des **protoporphyrines** et des acides **δ-amino-lévulinique** (marqueurs biologiques d'effet).

MODIFICATIONS BIOLOGIQUES :

| | |
|---|--|
| Troubles hématologiques Inhibition synthèse de l'hème | → Anémie hypochrome microcytaire par diminution de la longévité des hématies et altération de la biosynthèse de l'hème . → On aura aussi une augmentation du nombre de réticulocytes . → Détermination par mesure des PPZ de préférence, acide ALA en seconde intention. |
| Troubles gastro-intestinaux | |
| Troubles nerveux | → Encéphalopathies observées surtout chez l'enfant : abêtissement, irritabilité, céphalées, tremblements musculaires, convulsions, paralysie et coma. Cela entraîne un œdème cérébral et une dégénérescence neuronale. C'est extrêmement rare en France. → Neuropathies périphériques : Asthénie des muscles extenseurs de la fonction motrice, hyperesthésies (<i>vus en filière internat</i>) |
| Troubles rénaux | La métallothionéine est une protéine de bas PM ayant une forte affinité pour les ions métalliques, elle est synthétisée par le foie. Elle intervient pour protéger l'organisme et capte le plomb, le problème c'est qu'elle doit être éliminée au niveau rénal et sera réabsorbée au niveau tubulaire ce qui va libérer le métal dans l'épithélium rénal. → Réversibles avec des atteintes des tubules proximaux, ce qui implique une diminution de la réabsorption de glucose et des acides aminés. → Irréversibles avec une néphropathie interstitielle chronique, une atrophie glomérulaire et une fibrose (retrouvée lors d'une exposition professionnelle). |
| Cardiotoxiques | → effets inotrope (+) et dromotrope (-), donc effets arythmogènes sur le myocarde. |
| Immunosuppresseurs | |
| Hypofécondité | → chez l'homme, avec une altération de la spermatogénèse. |
| Foetotoxicité | |
| Mutagénèse | |

Remarque : Dans le classement CIRC (centre international de recherche sur le cancer): le plomb est classé catégorie 2A, 2B et 1.

- **Définitions:**

- **Effet du plomb chez les enfants ou les adultes :** Taux minimum où l'effet peut être observé
- **VLEP :** Valeur limite d'exposition professionnelle, c'est la valeur de référence pour l'exposition

Un vrai effet sur la Pression artérielle systolique chez l'adulte ne serait observable qu'à partir de 300 µg/L.

Les valeurs sont définies au sein de cohorte de travailleurs. Les valeurs françaises sont en dessous des valeurs européennes. Si une personne a une plombémie supérieure à la valeur de référence, elle est écartée de son poste de travail.

- **SDO:** Seuil de déclaration obligatoire (ce n'est pas pour sanctionner mais pour protéger la personne)

- si la plombémie d'une personne est $>$ à 100 $\mu\text{g/L}$, le médecin doit en référer à l'ARS, la personne est trop exposée au plomb dans un milieu non professionnel, il faut faire des recherches pour trouver les causes de l'exposition (contamination de l'eau du robinet par exemple)

L'altération au niveau de la synthèse de l'hème est l'effet le plus précoce chez l'adulte notamment chez les femmes

Chez l'enfant, l'anémie n'est pas l'effet le plus précoce : c'est le **retard de croissance** qui apparaît en premier, avec une altération du **QI**. On aura également une **altération de l'audition**. Ces altérations apparaissent pour une plombémie $>$ 100 $\mu\text{g/L}$.

- Pour une augmentation de plombémie de 100 $\mu\text{g/L}$ \rightarrow 4 points de QI sont perdus (si l'enfant a une plombémie de 500 $\mu\text{g/ml}$)
- Depuis 2015 le seuil de déclaration obligatoire chez l'enfant est abaissé à 50 $\mu\text{g/L}$.

Santé publique France: Fusion de plusieurs organismes français chargés de la toxicologie. Sur leur site beaucoup de documents sur les intoxications. C'est un site gratuit.

Petit conseil du prof pour les cas clinique: Bien lire le sujet pour savoir si c'est milieu professionnel ou extérieur.

La plombémie moyenne dans les pays industrialisés (personnes non fortement exposées) est de: 35-45 $\mu\text{g/L}$.

2) **Traitement des intoxications**

La plombémie et les épiphénomènes sont des éléments nous orientant dans le choix d'une thérapeutique efficace. Le **but** des traitements sera de **faire diminuer la concentration de plomb dans le sang**.

- **Si la plombémie est $>$ 100 $\mu\text{g/L}$, après diurèse, on administrera des chélateurs :**

| | |
|-------------------------|--|
| Dimercaprol BAL* | |
| EDTA calcique | <ul style="list-style-type: none"> \rightarrow à administrer en milieu hospitalier juste après l'exposition pour un traitement symptomatique. \rightarrow Il va chélater le plomb au niveau sanguin avant qu'il ne soit distribué au niveau tissulaire \rightarrow c'est le + souvent utilisé. |
| Pénicillamine | |

Dans la réalité, on utilise les chélateurs plutôt pour des plombémies supérieures à 500 $\mu\text{g/L}$. On va limiter la distribution du plomb dans tous les organes cibles en jouant sur sa biodisponibilité. Cela induira une complexation stable du plomb et son **élimination par voie urinaire**.

La chélation peut entraîner un **risque** de:

- Déplétion en autres métaux essentiels (Zn) = les chélateurs ne sont pas sélectifs d'un seul ion, cela entraîne des problèmes d'homéostasie
- Effet de rebond de la plombémie par redistribution interne du plomb

La personne à une plombémie à 600 $\mu\text{g/L}$, On fait une chélation dans la foulée on refait une plombémie, la valeur est faible. Quand on dose le plomb deux semaines plus tard, la personne est de nouveau une plombémie à 600 $\mu\text{g/L}$. Cet effet n'est pas systématique chez tous les individus.

G) **Toxicologie analytique**

L'exposition au plomb se mesure par:

- **Évaluation de la concentration en plomb dans l'atmosphère** (on va collecter les particules avec une sorte aspirateur et un filtre, les particules solides se fixent, on sait le volume prélevé en une heure, on peut en déduire en concentration atmosphérique) **et de la concentration en plomb dans les milieux**

biologiques (sang).– **Recherche et dosage d'épiphénomènes.**

→ Ces méthodes nous permettent **un diagnostic de l'intoxication** et un **dépistage précoce**. Attention cependant aux artefacts comme la contamination du matériel de prélèvement, de dosages ou des réactifs.

1) Dosages dans les atmosphères:

– **Prélèvement** : par aspiration sur filtres. *Ces filtres sont composés de fibres de verre ou en cellulose.*

– **Méthodes de dosage** :

– *Atomic absorption spectrometry (AAS) with graphic furnace* **Spectrométrie d'absorption atomique,**

– *Inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy (ICP-AES) ou Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS)* **Spectrométrie de masse**

→ La méthode de référence et la plus utilisée dans la pratique courante est **l'ICP-MS** qui dose également beaucoup d'autres métaux. Attention à prendre en compte la représentativité des composés d'un point de vue « signification de l'exposition » :

Une règle est définie = si le métal est retrouvé :

- **Dans le sang = exposition récente**
- **Dans l'urine = exposition ancienne**

2) Recherche et dosage des épiphénomènes

L'inhibition de la synthèse de l'hème est classiquement mesurée chez les personnes suspectées d'être exposées au plomb (prélèvement urinaire).

– **ALA urinaire** :

– Screening : spécificité (+), sensibilité (+), interférence. Cas de porphyrie aiguë.

– Valeurs usuelles : **< 20mg/g de créatinine**

– **Coproporphyrines urinaires** :

– Screening : spécificité (-), sensibilité (-), Dosage sanguin

– Valeurs usuelles : **< 100 µg/g de créatinine**

– **Test d'hyperlomburie provoquée** :

– Injection EDTA calcique

– Donne la concentration en plomb dans les urines après 5 et 19h,

– Reflet de la fraction active de concentration de plomb,

– Valeurs usuelles : **> 300 µg/g de créatinine → Saturnisme**

– **Protoporphyrines érythrocytaires (sang)** :

– Screening : précocité (+), sensibilité (+), corrélé à la plombémie, interférence en cas d'anémie

– Valeurs usuelles: **< 20 µg/g d'Hémoglobine**

H) Prévention

La fréquence du saturnisme en France diminue grâce à l'**application de mesures techniques préventives** (*supprimer les peintures au plomb*) et l'**instauration d'un contrôle médical** (*au niveau professionnel, protection individuelle et collective*).

- Au niveau professionnel:
 - substitution
 - Mise en place EPI et EPC : équipements de protection individuelle/collective
 - Règles d'hygiène strictes
 - Surveillance des atmosphères de travail
 - Surveillance biologique
 - Reconnaissance du saturnisme comme une maladie professionnelle
- Valeurs limites d'exposition professionnelle:
 - *En France* : 0,10 mg/m³ en plomb (pour une durée de 8 heures)
 - *Union européenne* : 0,15 mg/m³ en plomb (8 heures)

III) Monoxyde de carbone

A) Généralités

Il résulte de la combustion incomplète de toute matière carbonée (comme un moteur à essence)

- L'intoxication **aiguë** est d'une **gravité immédiate** (le plus dramatique pendant le sommeil), nausées, maux de tête tous en même temps (ce sont des facteurs communs chez toutes les personnes, si lors d'un repas tous les participants commencent à avoir des nausées et des maux de tête, cela doit alerter).
- L'intoxication à long terme génère certaines pathologies.

Pour identifier la cause, il faut savoir si l'exposition est individuelle ou collective.

Une intoxication peut entraîner la mort de l'individu.

B) Propriétés

- C'est un **gaz incolore, inodore, insipide**, le seul moyen de s'en rendre compte est d'avoir un détecteur de monoxyde de carbone. Le détecteur est ni obligatoire au domicile, ni dans tous les laboratoires.
- Sa densité est de 0,968 g/cm³, donc c'est un gaz **très diffusible (caractère insidieux des intoxications)**
- Pratiquement insoluble dans l'eau
- Non liquéfiable
- **Non absorbé sur charbon actif +++**

C) Mode de formation

| <u>Origine chimique</u> | <u>Origine naturelle</u> |
|--|---|
| → Combustion incomplète du carbone : $C + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow CO$ | → Quantitativement les plus importantes, → Gaz volcaniques |
| → Carbone incandescent au contact de CO ₂ : $C + CO_2 \rightarrow 2CO$ (T° > 800°C) | → Dégradation photochimique des Hydrocarbures aliphatiques, |

| | |
|--|---|
| comme dans les colles à bois, lorsqu'elle chauffe le CO ₂ au contact du carbone va générer du CO. | → Origine biologique par une production endogène, <ul style="list-style-type: none"> – Catabolisme des protéines héminiques (catalase, cytochrome c, hème), – Métabolisme de Hydrocarbures aliphatiques chlorés (CH₂Cl₂ , CH₂Br₂). |
|--|---|

D) Étiologie des intoxications

| <u>Origine industrielle</u> | <u>Origine domestique</u> |
|--|--|
| <u>3 types d'activités:</u> → Industrie de charbonnage (incendies des mines). → Industrie des métaux ferreux et non ferreux → Industrie chimique et raffinerie du pétrole | → Chauffage, gaz et charbon, → Gaz d'échappement des moteurs à essence (bas régime → 7 à 10 % CO) → Tabagisme actif et passif. |