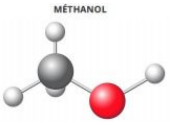
Toxico - Méthanol | *C.Demeilliers*

◆ Le méthanol, de quoi il s'agit ?



Méthanol = alcool le plus simple, **CH_3OH**
Inflammable, toxique et dangereux pour la santé, classé **CMR** (cancérogène mutagène reprotoxique) du fait que le méthanol ou ses métabolites présentent un potentiel génotoxique.
Peut induire des malformations congénitales *(selon des modèles animaux)*

Aussi appelé **alcool méthylique - carbinol - alcool de bois** (on peut l'obtenir par distillation du bois)

Caractéristiques physico-chimiques :
- liquide : incolore, volatil, inflammable avec une odeur caractéristique, d = 0,79
- solubilité : dans l'eau et la plupart des solvants organiques (alcools, éthers, cétones…)
- solvants : des graisses et des matières plastiques (efficacité > éthanol)

Où trouve t'on le méthanol ?
→ alcool frelaté de contrebande, alcool à brûler, antigels, lave-glace, diluants pour peintures, carburant... mais en **très faible quantité** dans les produits commercialisés **en France** *(ds certains pays alcool à brûler = méthanol pur)*
→ dans l'industrie, à la base de la fabrication de certaines matières plastiques, du formol et est l'une des plus importantes matières premières de synthèse, solvants et agents d'extraction

Intoxications professionnelles mais aussi **intoxications aiguës rares** mais **graves** et souvent **collectives** qui peuvent amener au décès des personnes.
*↳ 19 personnes ont ingéré de l'**alcool frelaté** (30 à 50% de méthanol rajouté dedans pour le rendre + forcé) : symptômes allaient de la cécité partielle ou totale (spécificité de l'intoxication au méthanol) jusqu'au coma, en passant par des nausées, une baisse de la TA ou des douleurs abdominales. L'intoxication a concerné 34 personnes et **19 sont décédées**.*

Ce n'est pas un cas isolé, d'autres exemples récents : Inde 2018 chez des personnes travaillant dans des plantations de thé : 156 personnes décédées et 200 hospitalisées / Malaisie 2018 : 21 personnes décédées ayant consommé de l'alcool frelaté / République Dominicaine 2019 des touristes ayant consommé de l'alcool frelaté dans leur hôtel

◆ Toxicocinétique

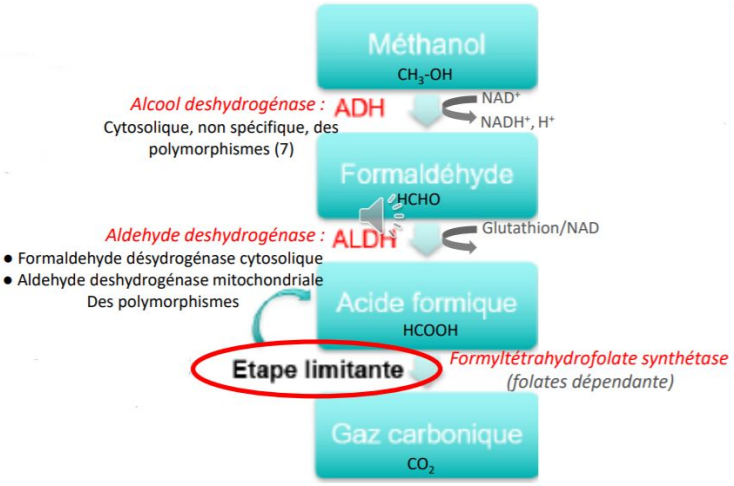
- **Absorption** ⇒ voie **orale** ++ ingestion le plus souvent / aussi inhalation et cutanée (milieu professionnel)
  Absorption digestive rapide et complète, pic plasmatique atteint en **30-60 min** suivant l'ingestion
  Résorption très bonne : voie pulmonaire et transdermiques.

- **Distribution** ⇒ Vd **faible** = 0,6 L/kg
  Diffusion rapide dans les espaces hydriques, pas/peu de stockage tissulaire
  Fixation protéique (protéines sanguines) très **faible** → bon candidat à **l'hémodialyse**
  Passe la **barrière placentaire** (démontré chez l'animal) et la **BHE**,
  en quelques heures = $[\text{méthanol}]_{LCR} > [\text{méthanol}]_{sang}$

- **Métabolisme** ⇒ métabolisme oxydatif : **hépatique** majoritairement (90-95%)

Alcool déshydrogénase = enzyme **non** spécifique (peut réagir avec d'autres types d'alcool, avec des affinités différentes), 7 **polymorphismes** différents

ALDH transforme le formaldéhyde en acide formique.
Là il existe **2** types d'enzymes :
- formaldéhyde déshydrogénase cytosolique qui va travailler avec le glutathion comme cofacteur
- aldéhyde déshydrogénase mitochondriale qui va travailler avec le NAD
  → il existe aussi des **polymorphismes**



3e étape : acide formique → gaz carbonique = **étape lente et limitante**
Sous la dépendance de la disponibilité en folate, Formyltetrahydrofolate synthétase = enzyme **folate dépendante**
Limitante = explique **l'accumulation de formate** dans l'organisme si admin répétée ou massive de méthanol.

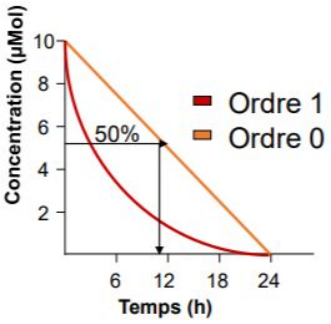
⇒ **Grande variabilité individuelle** (polymorphismes) avec capacités de métabolisation qui vont varier : variabilité dans l'expression de la toxicité, susceptibilité différentes lors des intoxications ⇐

- **Elimination** ⇒ grande majorité du méthanol transformé en CO_2 qui sera éliminé **dans l'air expiré**
  Reste (en faible proportion) : méthanol non métabolisé qui sera éliminé dans les urines (3-10%) et l'air expiré (10-30%)

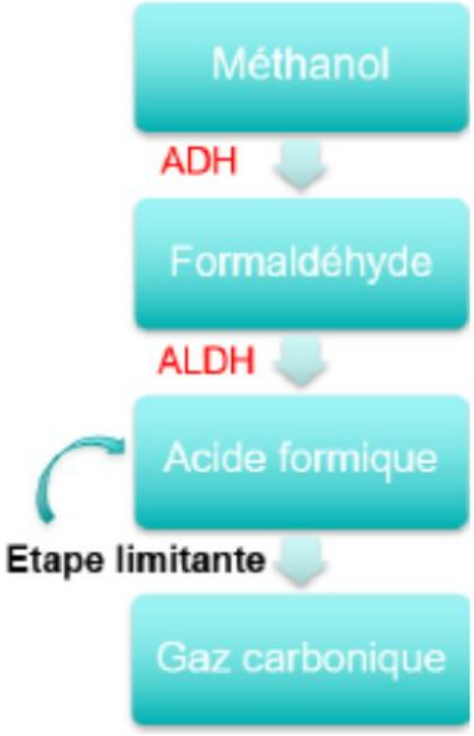
  Bonne corrélation $[méthanol]_{urine}$ et $[méthanol]_{sang}$ → $[méthanol]_{urine}$ est un bon indicateur d'imprégnation notamment dans le suivi des travailleurs *(cadre de l'exposition professionnelle)*

<u>Cinétique d'élimination d'ordre 0</u> :
- vitesse d'élimination constante quelque soit la dose ingérée
- quantité fixe éliminée / unité de temps

La durée d'élimination va dépendre de la concentration plasmatique initiale.



◆ Toxicodynamie



⇒ **Méthanol** par lui même : peu de toxicité intrinsèque mais c'est une substance **osmotiquement active** = induit une augmentation du trou osmolaire

⇒ **Formaldéhyde** peut former des **adduits protéiques** → inhibitions enzymatiques → induit une perturbation du cycle de Krebs et un découplage de la phosphorylation oxydative
Répercussions métaboliques dont une stimulation glycogénolyse anaérobie qui pourra entraîner dans les formes les plus graves une hyperlactatémie

⇒ **Acide formique** : la **+ toxique** du métabolisme du méthanol
Toxicité retardée ++
Accumulation surtout au niveau du nerf optique
Inhibition de la cytochrome oxydase : aggrave les phénomènes précédents
Augmentation du trou anionique et acidose métabolique

Symptomatologie de l'intoxication aiguë :

- Premiers effets (dans les 2 premières heures) : semblables à ceux de **l'éthanol**, mais méthanol - euphorisant que l'éthanol

→ ébriété, nausées, vertiges, désinhibition du comportement

- Effets plus tardifs (délai de 12 à 24 heures : phase de **latence** → toxicité due à ses **métabolites**)

- dépression du **SNC** (syndromes ébrieux, maux de tête pouvant aller jusqu'à la dépression respiratoire)
- **acidose métabolique** avec augmentation trou anionique (TA) et trou osmolaire (TO)
- **troubles oculaires** caractéristiques (atteintes neurologiques) et **irréversibles** à cause de l'accumulation de l'acide formique au niveau du nerf optique : vision trouble, baisse acuité visuelle pouvant aller jusqu'à une cécité définitive
- **décès** par défaillance cardio-respiratoire dans les cas les plus graves

Symptomatologie de l'intoxication chronique :

- céphalées tenaces et récidivantes
- troubles visuels
- en cas de contact cutané répété : signes d'irritation, dermites, érythème, desquamations

◆ Prise en charge

Comment évaluer la sévérité de l'intoxication et donc la prise en charge ?
L'analyse toxico peut prendre plusieurs heures mais on va commencer le traitement avant les résultats, c'est une urgence : on commence avec l'anamnèse.

Evaluation de la sévérité de l'intoxication aigüe :

- **Anamnèse, symptômes observés et dose ingérée**

Si on voit quelqu'un en état d'ébriété en France: probabilité de 99,9% que ça soit un état d'ivresse éthylique simple
Mais si intoxication **collective** : plusieurs personnes avec même type de symptômes + confirmation de l'utilisation d'alcool de contrebande → on s'oriente vers le méthanol
Si on peut avoir par ce biais une **évaluation de la dose ingéré** : indication importante du niveau de gravité

Au delà de 30 mL ingéré : risque létal très important si pas de prise en charge

Mais grande variabilité inter-individuelle de l'expression de la toxicité.
Quantité ingéré = info indicative mais pas prédictive !!

- **Concentration sanguine en méthanol**

= **méthanolémie** dosée soit par des méthodes enzymatiques ou en chromato par phase gazeuse.

Attention si > 0,5 g/l.

Mais pas de relation entre ce paramètre et la symptomatologie **≠ paramètre pronostic fiable**

- **Concentration sanguine en FORMIATES** (obtenue par GC : chromato par phase gazeuse)

Paramètre très intéressant = corrélé à la gravité de l'intoxication

Attention si > 0,5 g/l

Mais techniques analytiques pas toujours disponibles/accessibles en fonction des établissements

- **Gazométrie artérielle (acidose métabolique), TA, TO**
- **Toxicité rétinienne**
- **Convulsion, coma**

⇒ Chiffres : 1 cas par an d'intoxication au méthanol au CHU de Grenoble

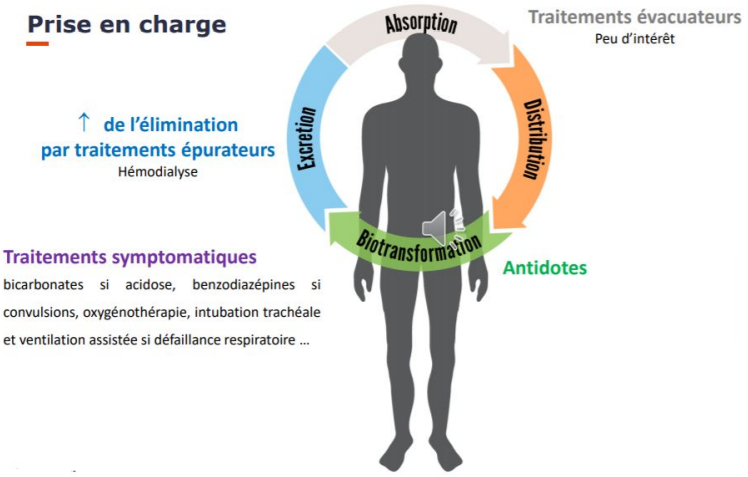
Après ingestion orale = méthanol **rapidement absorbé** par la muqueuse gastrique.
Les **traitements évacuateurs** (lavage gastrique) sont donc peu efficaces, idem pour l'utilisation du charbon actif qui ne présente pas d'intérêt (en plus le méthanol est très peu absorbé sur ce support)

Traitements reposent essentiellement sur :

- l'utilisation **d'antidotes**
- les **traitements symptomatiques**
- **l'hémodialyse** : toxicocinétique, molécule qui diffuse très peu dans les tissus et qui ne se lie pas aux protéines sanguines, **bon candidat ++**
  notamment dans les cas les + **graves** avec méthanolémie > 0,5 g/L et troubles oculaires

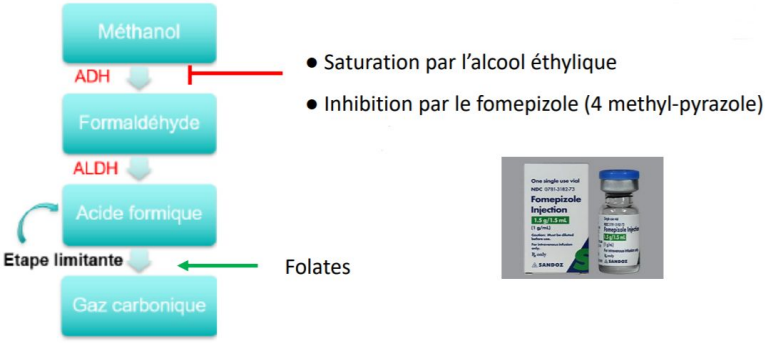
  Permet d'augmenter l'extraction par l'organisme car élimination par voie rénale = faible
  Indiquée quand [méthanol] > 0,5 avec acidose métabo sévère, une toxicité rétinienne et une insuf rénale

  Ceci dit on attend pas forcément d'avoir tous les éléments pour mettre en place l'antidote, on le donne en phase très précoce. Ou alors on fait une association antidote - hémodialyse si on a des troubles biologiques.



Le traitement est urgent : il faut démarrer le + rapidement possible

▹ **Traitement spécifique : les antidotes**



1er antidote : utilisation de l'**éthanol** = substrat préférentiel de l'ADH
En sa présence, métabolisme du méthanol fortement diminué, la formation métabolites toxiques aussi.
Blocage efficace de l'ADH obtenue pour **éthanolémie = 1 - 1,5 g/L** admin par voie IV.
Beaucoup utilisé encore aujourd'hui pour des raisons économiques.

Autre antidote : **fomepizole** ⇒ admin voie IV.
Inhibiteur ADH mais pouvoir **>** à celui de l'éthanol

Folates = forme tétrahydrofolate comme cofacteurs au niveau de la transf de l'acide formique. Pour augmenter le catabolisme des formiates.

Suivi des expositions professionnelles :

- **Surveillance de l'environnement de travail** : valeurs de **référence** pour la valeur du méthanol dans l'air

$VLEP_{8h}$ = 200 ppm = 260 mg/m^3 (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle)
VLCT = 1000 ppm = 1300 mg/m^3 (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle à Court Terme : pour une durée de 15 min)

Objectif = protection des travailleurs contre les effets néfastes sur leur santé dus à une exposition à des agents chimiques
L'établissement des VELP vise à fixer des limites pour l'expo par inhalation, telle que cette exposition même répétée reg tout au long de la vue prof n'entraîne à aucun moment des effets néfastes pour la vue des travailleurs.

$VLEP_{8h}$: si un travailleur est exposé 8h à cette valeur limite d'exposition professionnelle même si c'est répété régulièrement tout au long de sa vie professionnelle il n'y aura pas d'effet néfaste sur la santé.

- **Surveillance par dosage méthanol urinaire** :

Fin de poste et/ou fin de semaine
IBE = 15 mg/L en fin de poste (Indice Biologique d'Exposition) : correspond au niveau auquel les paramètres sont le plus susceptibles de se situer dans les milieux biologiques de travailleurs en bonne santé après une exposition à des concentrations égales à la limite atmosphérique. Et ce pour une exposition de 8h 5j / semaine.
→ voir lexique

- **Suivi médical régulier du travailleur** :

Éventuels **signes** d'atteintes neurologiques et oculaires, cutanées ou respiratoires chroniques.

⇒ Valeurs chiffrées pas à savoir : toujours à être modifiées, mais savoir que ces valeurs de références existent. Penser à aller regarder si elles évoluent si on a besoin de s'en servir.

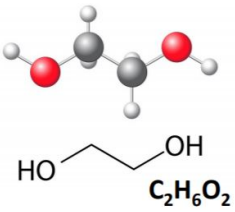
Réparation :
Tableau 84 du régime général : définit les critères à prendre en compte pour qu'une affection provoquée par l'alcool dont le méthanol dans un cadre professionnel soit pris en charge au titre de **maladie professionnelle**.
L'alcool dont le méthanol est considéré et inclut dans ce tableau.

Ce qu'il faut retenir

▪ Tableau clinique retardé et prolongé
▪ Bien différencier les **deux phases** de l'intoxication aiguë
▪ Les **atteintes visuelles** sont spécifiques de l'intoxication au méthanol, donc surveiller l'apparition de ces troubles.
▪ Les antidotes (4 methyl pyrazole, éthanol et dans une moindre mesure les folates) sont très efficaces. Peuvent éventuellement être complétés par une hémodialyse. L'hémodialyse n'est pas forcément réservée aux intoxications graves.
▪ Il existe des **valeurs de référence** en milieu professionnel.

Toxico - Ethylène glycol | *C.Demeilliers*

◆ L'éthylène glycol, de quoi il s'agit ?



Famille des **glycols** : composés comprenant 2 fonctions OH
Hydrocarbure oxygéné, **1-2 ethanediol** : $C_2H_6O_2$ produit organique à 2 fonctions alcool, le plus simple des diol. Nocif irritant.

Caractéristiques physico-chimiques :
- liquide : incolore, visqueux, inodore, saveur chaude et sucrée, peu ou non volatil, d = 1,11
- solubilité : dans de nombreux solvants aqueux et organiques = amphiphile. Insoluble dans huiles et hydrocarbures halogénés

Des utilisations nombreuses : utilisation qui a augmenté ces 30 dernière années
→ PA des **anti-gels** (capacité à abaisser la température de congélation de l'eau)
→ dans l'industrie, comme solvants (résines, colles, cires, colorants, ester de cellulose, nitrocellulose…), fluide hydraulique, liquide de frein, synthèse chimique, fabrication d'explosifs
→ dans la composition des peintures, laques, vernis, encres d'imprimerie, stylo à bille, cigares, cosmétiques, adoucisseurs de linge

Intoxication :
Des **intoxications aiguës, rares, individuelles mais graves**. 100aine de cas par an en France.
La plus fréquente des intoxications par les glycols. Le plus souvent par :
- **ingestion accidentelle** (anti-gels) : parfois un antigel versé dans une bouteille d'eau minérale
- **malveillance**
- **suicide** : rare en Europe (mais plus fréquent en Europe de l'Est et dans les pays du Tiers Monde)

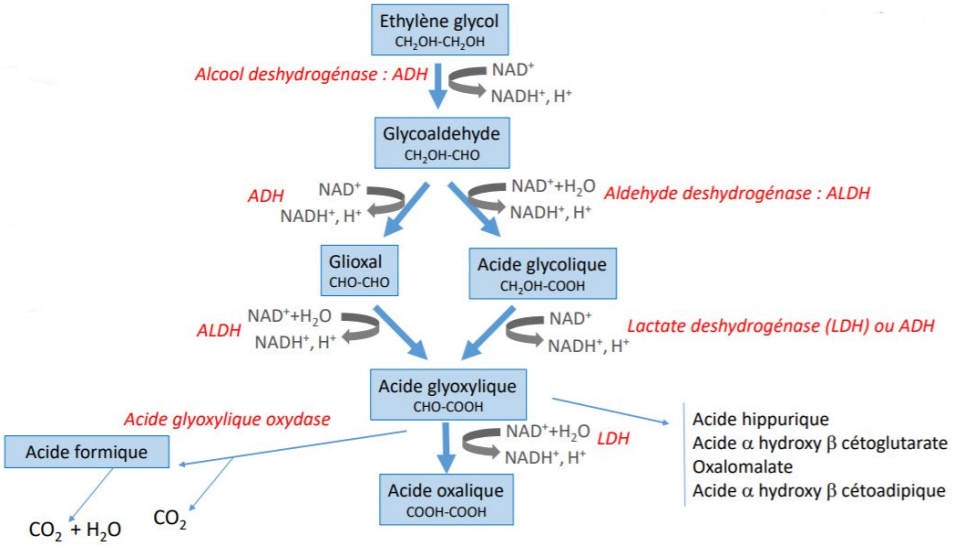
Des **intoxications professionnelles**.

◆ Toxicocinétique

- **Absorption** ⇒ voie **orale**, ingestion le + souvent, parfois inhalation, voie cutanée *(contexte d'expositions professionnelles)*. Inhalation de vapeurs ou d'aérosol n'entraîne pas d'intoxications sévères → irritations
  Absorption gastrique et intestinale surtout, rapide et complète en **2h**.
  Résorption très bonne : voies pulmonaires et transdermiques.

- **Distribution** ⇒ Vd **faible** = 0,7-0,8 L/kg
  Diffusion rapide dans les espaces hydriques et les tissus → bon candidat à l'**hémodialyse**
  Passage **barrière placentaire** démontré chez l'animal, et **BHE**.

- **Métabolisme** : principalement dans le **foie** et le **rein**



L'ADH et l'ALDH sont les mêmes enzymes qui métabolisent l'éthanol et le méthanol, elles ne sont **pas spécifiques** puisqu'elles métabolisent le groupement fonctionnel **OH**.

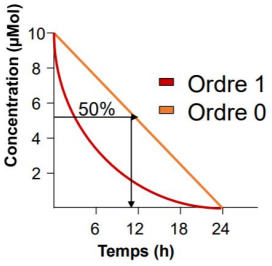
Il existe une voie parallèle (*voie de gauche avec le Glicoxal*) de transformation du glycolaldéhyde en **acide glyoxylique** qui fait uniquement intervenir l'ADH et l'ALDH.

L'acide glyoxylique sera transformé en **acide oxalique** par la LDH mais sera aussi, *(voie de gauche)* en présence de l'**acide glyoxylique oxydase**, scindé en **acide formique** et CO_2. L'acide formique qui pourra lui même est scindé en CO_2 et H_2O.

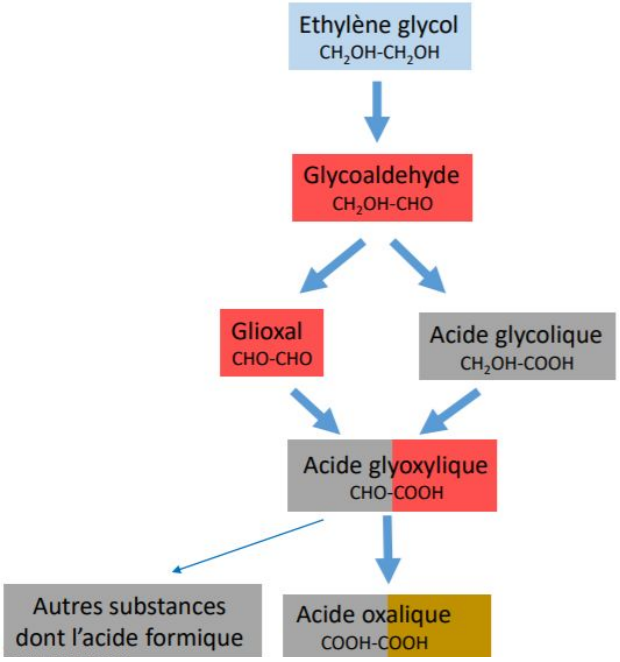
L'acide glyoxylique pourra aussi être transformé par d'autres processus et en présence de certaines substances en acide hippurique, acide α hydroxy □ cétoglutarate, oxalomamate, acide α hydroxy □ cétoadipique.

- **Élimination** ⇒ **urines** : glycolates (ac glycolique) (sels) + éthylène glycol inchangé (en faible proportion, mais qui peut être augmentée si on interrompt le métabolisme → *voir partie sur les ttm*) + oxalates
  Ni l'aldéhyde glycolique ni l'acide glyoxylique n'ont été mis en évidence dans les urines
  CO_2 issu du métabolisme de l'éthylène glycol éliminé dans **l'air expiré**

Cinétique d'élimination d'ordre 0 :
- vitesse d'élimination constante quelque soit la dose
- quantité fixe éliminée / unité de temps



◆ Toxicodynamie



L'éthylène glycol = responsable par lui même *(comme l'éthanol et le méthanol)* d'une **excitation** puis une **dépression du SNC** caractérisé par nausées, relâchement musculaire, ralentissement mouvements réflexes et parfois somnolence.

Métabolites (glycolaldéhyde ++) avec leur fonction **aldéhyde** interagir avec les groupement **SH** des protéines : inhibition de la phosphorylation oxydative, du métabolisme glucidique, de la synthèse des protéines, de la réplication ADN et ARNr

Métabolites portant une fonction acide : **acidose métabolique** avec ↗ **trou anionique**

L'acide oxalique forme des sels = **cristaux d'oxalate de calcium** = hypocalcémie et précipitation dans :
- Rein → ↗ nécrose tubulaire → insuffisance rénale
- Cerveau → coma convulsif
- Cœur → myocardite

L'ensemble de ces métabolites = molécules osmotiquement actives qui vont contribuer à ↗ **le trou osmolaire**

Symptomatologie de l'**intoxication aiguë** : 3 phases

	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Quand	Après latence de 30 mn à 4h Jusqu'à la 12ème heure	Jusqu'à la 24ème heure	Entre 24ème et 72ème heure
Symptômes	- Troubles digestifs (douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements) - Dépression du SNC (syndrôme ébrieux, troubles de la conscience et du comportement, dysarthrie, somnolence, convulsions, coma) - Hyperosmolarité (polyurie, soif) - Hypocalcémie (paresthésie…) - Acidose métabolique, ↗ TA, ↗ TO - Troubles rénaux	- Signes cardiovasculaires (tachycardie, hypotension modérée → myocardite, insuffisance respiratoire et défaillance cardiaque pouvant entraîner un œdème aigue pulmonaire, mort possible)	- Atteinte rénale (oligurie, anurie, cristaux d'oxalate de calcium dans les tubules, protéinurie, glucosurie, hématurie - Précipitations cristaux d'oxalate de calcium (cœur, cerveau, rein) - Séquelles neurologiques parfois

Symptomatologie de l'**intoxication chronique, milieu professionnel** ++ :

- **Irritation** des muqueuses oculaires et respiratoires
- Nystagmus, somnolence, hyperleucocytose

◆ Prise en charge

Diagnostic et bilan biologique :

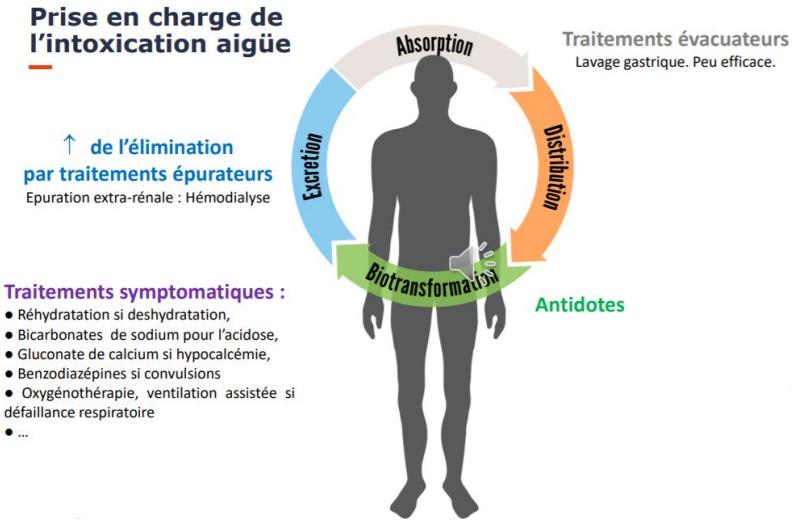
- **Anamnèse** : élément déterminant (ingestion d'anti-gels…)
- **Observations cliniques** :
- **Dosages biologiques** : gazométrie artérielle (acidose métabolique) , trou anionique et trou osmolaire (↗) , hypocalcémie, +/- insuffisance rénale aiguë

Analyses toxicologiques : pour confirmer ce diagnostic

- **Dosage éthylène-glycol sur sérum, urine, liquide gastrique** : Méthodes enzymatiques
  Méthode chromatographique en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme
- **Recherche des cristaux d'oxalate de calcium dans les urines** : examen microscopique, mais attention sont **inconstants** et peuvent être absents.

Prise en charge de l'**intoxication aigüe** :

- approche **symptomatique**
- **antidotes** : agir sur le **métabolisme**
- pourra être associé à une épuration extra-rénale : **hémodialyse** (faible Vd) qui permettra de palier à la défaillance rénale, d'épurer la substance toxique vers le dialysat et dont d'empêcher la formation de métabolites toxiques et de traiter l'acidose métabolique



▷ **Traitement spécifique : les antidotes**

Action sur la 1ère enzyme du métabolisme : ADH

- **Saturation par l'alcool éthylique** : enzyme non spécifique qui métabolise aussi l'éthanol et le méthanol. Son affinité pour l'éthanol est 100x + élevée que pour l'éthylène glycol = possible de saturer et créer une compétition entre les 2 au profit de l'éthanol (=substrat compétitif)

  → une éthanolémie de **1 g/L** empêche l'oxydation de l'éthylène glycol ←

  Marche très bien chez l'adulte, délicat chez l'enfant (surveillance ++)

- **Inhibition par le fomépizole** (4 méthyl-pyrazole) qui est un inhibiteur de l'ADH, agit par un mécanisme différent mais abouti au même effet = le blocage du métabolisme de l'éthylène glycol

Ethanol encore utilisé dans beaucoup de pays, mais en France on utilise plus le fomépizole.

éthanol = substrat compétitif de l'ADH / fomépizol = inhibiteur de l'ADH

Suivi des expositions professionnelles :

- **Surveillance de l'environnement de travail** : valeurs de **référence** pour la valeur de l'éthylène glycol dans l'air (vapeurs)

$VLEP_{8h}$ = 20 ppm = 52 mg/m^3 (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle : concentration maxi d'une substance chimique mesurée sur 8h dans l'air du milieu de travail qui ne provoque pas d'effets néfastes sur la santé des travailleurs ou de nuisances inacceptables)
VLCT = 40 ppm = 104 mg/m^3 : (Valeur Limite d'Exposition Professionnelle à Court Terme : mesurée sur **15 min**, destinée à protéger des effets des pics d'exposition)

Valeurs numériques ≠ à retenir, savoir qu'il existe des valeurs de $VLEP_{8h}$ et VLCT, valeurs numériques évoluent en fct du temps.

- **Dosage** pour la surveillance :
  - acide oxalique dans les urines (fin de poste) → bien **corrélé** avec **l'intensité** de **l'exposition**
  - éthylène glycol urinaire en fin de poste : qui pourrait être **informatif** mais actuellement peu de données
  - éthylène glycol dans le sang pour les **intoxications aiguës**

Il n'existe pas aujourd'hui de valeurs limites biologiques (limite ++ les interprétations de ces résultats)

Réparation :

Reconnue comme une **maladies professionnelle**, référencée dans le tableau 84 du régime général (*tableau des maladies professionnelles*) au même titre que l'éthanol et le méthanol dans la catégorie alcool.

Ce qu'il faut retenir

▪ Métabolisme par ADH et ALDH comme pour éthanol et méthanol

▪ Intoxications aiguës **rares**, le plus souvent accidentelles, caractérisées par :
- Acidose métabolique
- ↗ TA, TO
- Cristaux d'oxalate de calcium urinaire
- Insuffisance rénale

▪ Des antidotes efficaces :
- par **compétition** au niveau de l'ADH : éthanol

- par **inhibition** de l’ADH : fomepizole

Toxico - Monoxyde de carbone | *N.Fouilhe*

◆ Physico chimie et formation

Monoxyde de carbone = « oxyde de carbone » = CO
Se produit lors de la combustion d'un composé carboné dans des conditions particulières :

- C + O_2 (milieu **riche** en O_2, concentration ~ 21%) → CO_2
- C + O_2 (milieu **pauvre** en O_2, concentration **<** 21%) → CO

Gaz incolore, inodore, sans saveur, non irritant → **indétectable par les sens humains**
Masse = 28 ; $d_{(air = 1)}$ = 0,968 très proche de celle de l'air

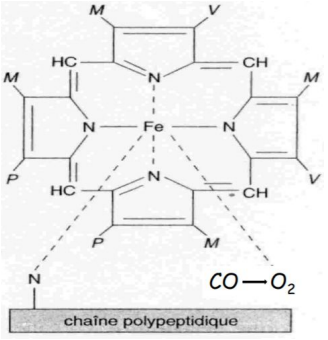
Sources :

▪ **Circonstances accidentelles**

- incendie
- intoxication domestique : appareil de production de calories (chaudière gaz murale, chauffe-eau, chauffage mobile, poêle à charbon, cuisinière, barbecue…), moteur thermique (groupe électrogène, appareil de chantier…), raccordement défaillant, conduit de fumée obstrué, fissuré... défaut d'entretien, de ventilation, d'aération, d'installation…, conditions météorologiques défavorables
- intoxication professionnelle
- volontaire : moteur thermique, véhicule...

▪ **Endogène** : lié au métabolisme hème (mais **très faible** : HbCO ~ 1 %)

◆ Mécanismes d'action et toxicocinétique

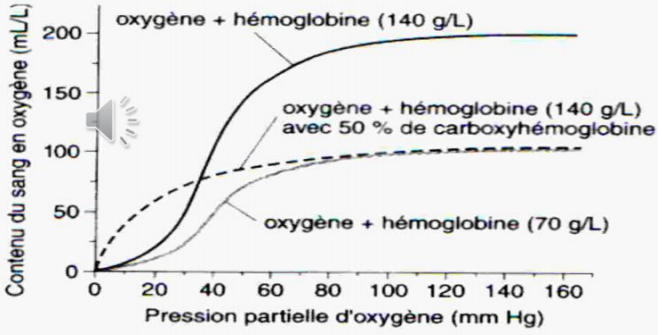


Mécanisme d'action :
Fixation sur **protéines héminiques** : **hémoglobine, myoglobine, cytochrome a_3**
Hémoglobine, qui normalement sert à **transporter l'oxygène**, en présence de CO il va prendre sa place pour former de la **carboxyhémoglobine** : HbO_2 + CO <=> HbCO +O_2
Affinité du CO pour l'hémoglobine **250** fois **supérieure** à celle de O_2

Intravasculaire :

▪ Blocage transport O2 : **hypoxie** de type anémique

→ on voit sur le schéma, dans les conditions normales quand on augmente la P partielle d'O_2 la quantité d'O_2 dans le sang augmente jusqu'à un plateau d'à peu près 200 mL/L
Si présence CO (courbe en pointillés) : augmentation d'O_2 qui plafonne à 100 mL/L ⇒ à peu près identique à la situation d'anémie avec 70 g/L d'Hb



▪ Au niveau périphérique

- moins d'O_2 transporté
- moins d'O_2 délivré

La fixation du CO sur l'Hb entraîne des effets vasculaires, quand il se fixe sur les autres protéines héminiques, il aura des effets cellulaires et tissulaire :

Cellulaire/tissulaire :

▪ **Myoglobine** (formation de carboxymyoglobine → **MbCO**)

- rôle Mb : diffusion facilitée d'O_2, réserve d'O_2
- affinité faible du CO pour la Mb
- cette fixation entraîne un défaut d'oxygénation des muscles et du myocarde et donc une ↘ **consommation O_2** et une ↘ **du débit cardiaque**

▪ Fixation sur système enzymatique → **cytochrome a3**
- rôle CYP : respiration mitochondriale
- affinité très faible du CO pour ce CYP
- cette fixation entraîne une ↘ production énergétique cellulaire et donc une **dépolarisation du neurone**

Organes cibles : les organes gros consommateurs d'O2 , sensibles à l'hypoxie

1) **Système nerveux central**
2) **Myocarde** et **muscles squelettiques**
3) **Fœtus** : passage du placenta, fixation du CO sur **HbF**
   Cinétique décalée entre HbCO maternelle et HbCO fœtale : du fait de temps de passage vers le foetus et d'une élimination plus lente chez le foetus
   Pas de corrélation « état de la mère » - « état du fœtus » : on sait juste que quand c'est grave pour la mère c'est grave pour le foetus
   Gravité particulière de l'intoxication en fonction de la période où la mère a été exposée
   ▪ premier trimestre : effets **tératogènes**
   ▪ deuxième et troisième trimestres : effets **fœtotoxiques**

Toxicocinétique :

- **Absorption** par voie respiratoire : en fonction de concentration dans l'air inhalé - durée de l'exposition - ventilation alvéolaire

- **Distribution** : 80% en liaison avec l'Hb => **HbCO** | 15% en liaison avec la Mb ⇒ **MbCO**

- **Elimination** dans **l'air expiré** : ½ vie de l'HbCO de 4-5 h en air ambiant
  → 90 min en O_2 normobare
  → 20 min en O_2 pur hyperbare

◆ Analyse toxicologique

▪ Dans l'air ambiant
- méthodes chimiques basées sur des réactions d'oxydation
- méthodes des tubes détecteurs (réaction colorimétrique)
- spectrométrie d'absorption par infrarouge
- méthode électrochimique (détecteurs domestiques)

▪ Dans l'air expiré *(validation en cours, méthode pas encore validée)*
- **évite prélèvement sanguin**
- **difficile** à mettre en place, problème de dilution de l'air alvéolaire, quantité d'air inspirée pour souffler dans l'appareil
- spectrométrie absorption IR

▪ Dans le sang
- dosage de la carboxyhémoglobinémie exprimé en % de l'Hb : **prélèvement sanguin**
- CO-Oxymètre de pouls digital : mesure le taux de CO (via sa longueur onde), **non invasif**, utilisable en screening pré hospitalier, mesure en continu, MAIS fiabilité pour des faibles concentrations ?

Mesure de la HbCO dans le sang = véritable marqueur de l'exposition **mais**
→ faux positifs (fumeurs : taux HbCO bien + élevé)
→ faux négatifs (cinétique : délai entre moment d'exposition et la mesure, oxygénothérapie pendant la transport)
→ pas relié à la toxicité (ne mesure que secteur sanguin!)
→ ni à la gravité
→ ni à l'évolution

Valeurs de référence :
Non fumeur ≤ 3%
Fumeur ≤ 6%

→ *On considère qu'il y a intoxication lorsque que le dosage d'HbCO dans le sang est supérieur à ces valeurs.*

◆ Clinique et diagnostic de l'intoxication

Signes cliniques :

▪ **Signes d'intoxications « bénignes »** : céphalées, vertiges / nausées, vomissements / asthénie musculaire, lipothymie, perte de connaissance brève

▪ **Autres signes** :
- anomalies ECG (troubles de la repolarisation), angor (et plus rarement maintenant du fait de la prise en charge : collapsus, OAP…)
- agitation, angoisse, syndrome confusionnel...
- ↗ amylases, transaminases, créatine-kinase...

▪ **Séquelles** : syndrome post intervallaire (signes neurologiques qui se mettent en place 15 jours à 3 semaines après l'intoxication, à type de troubles démentiels ou troubles de la mémoire et de la concentration liés à des lésions cérébrales)

▪ **Intoxications graves voire mortelles**

Diagnostic :
Difficulté du diagnostic = les signes cliniques **non spécifiques** dont le **regroupement** doit attirer l'attention
Un contexte/des circonstances (temps/lieu/personnes) → des symptômes
- au même moment (à l'occasion des mêmes circonstances)
- au même endroit (appareils producteurs…)
- partagés par plusieurs personnes

Des moyens de **mesure** (domicile, préhospitalier, hospitalier) pour confirmer le diagnostic :
- détection air ambiant
- détection air expiré (conversion en HbCO)
- détermination de la carboxyhémoglobinémie

◆ Traitement

⇒ **Oxygénothérapie** : véritable antidote de l'intoxication

▪ ↗ **O_2 dissous** dans le sang, normalise la délivrance périphérique d'O2
▪ ↗ **vitesse de dissociation HbCO** → Hb + CO et l'Hb sera de nouveau libre pour lier de l'O_2
▪ Demi-vie quantité de l'O_2 respiré :
- en air ambiant, ½ vie spontanée ~ 4 - 5 h (7 à 9h chez le fœtus, beaucoup plus lente)
- O_2 pur ~ 90 min. (3 à 4h chez le fœtus)
- O_2 pur hyperbare ~ 20 min

▪ ↗ **vitesse de dissociation CO - « hèmes »** du compartiment cellulaire
- rétablit l'utilisation d'O2 par chaîne respiratoire
- limite les effets de la peroxydation lipidique

1ère chose à faire lors d'une intoxication au CO : sortir la personne / **éviction** de l'atmosphère contaminée (↘ CO, ↗ O2), puis **oxygénothérapie** sur place et traitement symptomatique

Indications oxygénothérapie
→ **normobare (ONB)** à forte concentration (masque à HC) : à la prise en charge, systématique durant au moins 6 h, jusqu'à disparition des symptômes

- **hyperbare (OHB)** (en caisson) : perte de connaissance, coma, grossesse, signes cardiologiques sévères, persistance des symptômes sous ONB, notamment cardiovasculaires

◆ Épidémiologie et prévention

Intoxications aiguës :

- Moins de 100 décès annuels : **première cause de mort toxique en France**
- Au moins 6000 hospitalisations annuelles
- Une intoxication **évitable**, accessible à la prévention

Intoxications chroniques :

- Beaucoup plus difficiles à dépister, aucune idée du nombre de personnes touchées
- Découvertes le plus souvent lors d'un **épisode aigu**

⇒ Réseau de surveillance et d'alerte des intoxications oxycarbonées

▪ Depuis 24 ans en Rhône-Alpes
▪ Depuis 16 ans sur tout le territoire
▪ Fonctionne grâce à une forte implication des acteurs de terrain (pompiers, médecins urgentistes en pré et hospitalier, techniciens des ARS, médecins et pharmaciens des centres antipoison)

⇒ Objectifs :

- Prévention de la récidive : Enquête environnementale avant le retour à domicile (ARS-DT, SCHS)
- Dépistage des situations à risque
- Mise en évidence de l'émergence de nouveaux phénomènes
- Actions de prévention et d'information

<u>Bilan 2017 en Auvergne-Rhône-Alpes :</u>

- 98 foyers d'intoxication domestique dans les 12 départements de la région
- Incidence : 2,9 pour 100 000 résidences principales
- Maison individuelle 50% des cas
- Propriétaires 50% des cas
- 221 personnes impliquées (2 à 3 /foyer d'intoxication)
- Moyenne d'âge relativement faible = 33 ans
- 88% hospitalisés, 25% passage caisson hyperbare
- 1 femme enceinte exposée
- 4 décès

1 des objectifs du collectif : enquête environnementale pour déterminer la source avant le retour à domicile des personnes intoxiquées :

appareils responsables :

Appareils	% des cas
Chaudière	53
Poêle	12
Groupe électrogène	12
Véhicule	6
Chauffe-eau	4
Cuisinière	3
Moteur thermique	3
Cheminée	2
Chauffage mobile	2
Brasero/barbecue	2
Autres	1

▪ Installation défectueuse dans 89% des foyers
→ Évacuation (64%)
→ Aération (55%)
→ Défaut appareil (34%)
→ Utilisation inadaptée (18%) *ex du groupe électrogène souvent retrouvé à l'intérieur des logements alors qu'il doit se situer à l'extérieur du logement car c'est un appareil non raccordé*
→ Entretien (15%)

Toxicologie du Plomb

Objectifs du cours:

- Connaître toxicocinétique et mécanisme d'action toxiques du plomb (Pb) pour pouvoir comprendre et reconnaître les symptômes associés à une intoxication chronique
- Savoir interpréter les niveaux d'expositions en fonctions des valeurs toxicologiques de références
- Comprendre la prise en charge des intoxications au Pb

Introduction

Le plomb était déjà utilisé dans l'antiquité ⇒ pièce de monnaie, canalisation, récipients d'origine alimentaire, teinture pour cheveux.
Son utilisation a augmenté de manière spectaculaire durant la révolution industrielle pour ses ≠ propriétés.
Aussi une substance d'actualité ⇒ il a fait beaucoup parlé de lui lors de l'incendie de la cathédrale Notre Dame par rapport à l'exposition de la population vivant aux alentours et à celle des pompiers. Les ouvriers qui travaillaient à la restauration des vitraux de la cathédrale étaient aussi exposés.

Le plomb ne concerne pas seulement des expositions professionnelles ou accidentelles mais aussi la population générale et en particulier **les enfants.**
Campagne de l'OMS en 2016: "Des enfants sans plombs pour un avenir en santé".

⇒ Pictogramme qui fait partie du règlement CLP (*Classification, Labelling, Packaging*), il est classé dangereux pour la santé et fait partie de substances CMR (*Cancérogène, Mutagène, toxique pour la Reproduction*) car considéré cancérogène et **reprotoxique.**

Le plomb: de quoi s'agit-il?

Caractéristiques physico-chimiques:

- Métal lourd: (d=11.34 g/cm^3) ⇒ métal lourd si > 5 g/cm^3
- Malléable, flexible, très résistant (notamment à la corrosion), il est aussi imperméable

Extrait de minerai: il est très rare à l'état naturel mais rentre dans la composition d'un grand nombre de minerai

minéral	formule chimique
galène	PbS
anglésite	$PbSO_4$
cérusite	$PbCO_3$

Il existe **240 minerais** contenant du Pb.
Exemples:
⇒ Galène: Pb sous forme de sulfure
⇒ Anglésite: Pb sous forme de sulfate
⇒ Cérusite: Pb sous forme de carbonate

Classification

Pb métal	Pb	
Sels de Pb	Chlorure de Pb	$PbCl_2$
	Chromate de Pb	$PbCrO_4$
	Carbonate de Pb	$PbCO_3$
	Nitrate de Pb	$Pb(NO_3)_2$
	Sulfate de Pb	$PbSO_4$
	Sulfure de Pb	PbS
	Di-acétate de Pb	$Pb(C_2H_3O_2)_2$
	Bicarbonate dihydroxyde de tri Pb (céruse)	$Pb_3(OH)_2(CO_3)_2$
Oxydes et hydroxydes de Pb	Monoxyde de Pb	PbO
	Dioxyde de Pb	PbO_2
	Tétraoxyde de Pb	Pb_3O_4
Pb organique	Pb tétramétyhle	$Pb(CH_3)_4$
	Pb tétraéthyle	$Pb(C_2H_5)_4$

Le Pb existe donc sous différentes formes: soit naturellement, soit après réaction chimique. ⇒ **4 catégories**

Plomb organique ⇒ grâce à sa capacité remarquable à se lier au carbone.

Liste non exhaustive: il en existe d'autres formes. Mais ces 4 catégories sont celles recensées dans la fiche toxicologique du Pb
par l'**INRS** (*Institut national de la recherche et de la sécurité*).

Toxicité du Pb essentiellement due au Pb sous forme **libre ⇒ Pb^0, Pb^{2+}, Pb^{4+}** retrouvée dans le Pb métal, oxydes et hydroxydes de Pb, et les sels de Pb.
Mais cette toxicité est également due aux formes organiques (PTM et PTE)

Sources d'exposition

Au niveau professionnel:
- Secteur du bâtiment (couverture, structures métalliques, rénovation de bâtiments anciens….)
- Industrie (Fabrication de batteries, peintures, verres spéciaux, cristaux, recyclage de produits électroniques...)
- Artisanats (vitraux, poterie, fonderie d'art, joaillerie…)

Au niveau environnemental:
- Canalisations d'eaux (qui peuvent encore contenir des canalisation en Pb) et habitats anciens
- Carburants
- Contamination de la chaîne alimentaire provoquée par carburant et canalisations
- Loisirs et bricolages : ciment, céramique….

Comment diminuer cette exposition?
- Interdit dans les canalisations depuis 1995 et pour les soudures depuis 1998 ⇒ cependant persiste encore à quelques endroits, notamment dans les réseaux de particuliers qui relient le réseau général aux habitations.
- Arrêt d'utilisation progressive pour les habitations (présent dans les peintures) entre 1915 et 1948 ⇒ encore des expositions dans certaines habitations anciennes
- Interdit dans les carburants en UE depuis 1er Janvier 2000 ⇒ malheureusement son utilisation persiste dans d'autres pays

Expositions en baisse mais encore préoccupante

Intoxication professionnelle

Le Pb est surtout connue pour sa responsabilité dans les intoxications professionnelles

Déconstruction d'une structure métallique revêtue de peintures au plomb. L'opérateur est équipé d'un masque de protection respiratoire muni de cartouches filtrantes.

Récupération de batteries au plomb dans la déconstruction automobile.

⇒ Risque existe quand même car intoxication possible par contact cutané

Tout cela peut être responsable de **maladie professionnelles**: Une maladie est dite professionnelle si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle et si elle figure dans un des tableaux du régime général ou agricole de la Sécurité sociale.

Données statistiques de l'INRS:
- 2008: 7 maladies professionnelles liées au Pb sur 18 866 048 salariés
- 2016 : 3 maladies professionnelles liées au Pb sur 18 529 736 salariés

⇒ Ces chiffres sont **sous-estimés** car on estime que seulement **10% des maladies professionnelles font l'objet d'une déclaration** et qu'il s'agit ici des maladies qui ont été **reconnues** et **indemnisées** par la Sécu

Intoxication chronique

1 - Les intoxications chroniques sont dues à l'**environnement domestique** ⇒ logement insalubres dans lesquels persistent encore des peintures au plomb.

Les 1ères victimes sont **les enfants** :
- Du fait de leur comportement ⇒ ils portent tout à leur bouche: comportement *pica*.
- Ils ont aussi une **plus forte absorption** du plomb du au fait qu'ils sont en cours de développement.

Pour les personnes vivant dans des logements anciens et insalubres en région parisienne, il faut réaliser un **dépistage.**
Le Saturnisme: maladie liée à l'intoxication au Pb, encore d'actualité et que l'on pourrait faire disparaître pas des mesures adaptées

Intoxication chronique (2)	2 - **<u>Autre problématique</u>**: celle des intoxications chroniques liées à l'environnement due à une **contamination de la chaîne alimentaire**. L'étude de l'alimentation totale et infantile de l'ANSES (*Agence Nationale de Sécurité Sanitaire et de l'Alimentation*) publiée en 2016 classe le Pb parmis les **9 substances préoccupantes** car le nombre d'enfant dépassant la valeur toxicologique de référence par le biais de l'alimentation est significativement élevée. **<u>Valeurs toxicologiques de références:</u>** Valeurs EFSA adultes : ● 0,63 µg/kg pc/j (néphrotoxicité) ● 1,5µg/kg pc/j (cardiotoxicité) Valeurs EFSA enfants : ● 0,5 µg/kg pc/j (neuro-développement) ⇒ Ne pas les connaitres par coeur mais avoir en tête que des valeurs toxicologiques de références existent dont une spécifiquement pour les enfants ce qui **n'est pas le cas de toutes les substances** **L'enfant est la population particulièrement à risque concernant l'intoxication au Pb.**
Toxicocinétique	
Absorption	**Population générale:** exposition surtout par la **voie digestive** notamment par l'ingestion. ● 50% chez l'enfant ⇒ particulière vulnérable à l'exposition ● 10% chez l'adulte **Population professionnelles:** exposition par la **voie respiratoire** ⇒ inhalation Seules les particules très fines < 5 µm vont pouvoir pénétrer jusque dans les alvéoles pulmonaires. Les plus grosses particules seront remontées par le tapis muco-ciliaire et dégluties empruntant alors la **voie digestive**. On estime que ≈ 30% du plomb inhalé est absorbé. Le plomb peut également pénétrer par la **voie cutanée** en cas de lésion ou bien pour certain composé organique du Pn comme le *tétraéthyle* du fait de leur liposolubilité. L'absorption va dépendre de la forme chimique, de la taille des particules, et de la solubilité. Par exemple, le carbonate de Pb est 12 fois plus absorbé que le Pb métal. **Différents facteurs peuvent modifier l'absorption digestive: la carence en fer, la vitamine D ou un régime pauvre en Calcium augmente l'absorption du Pb.**
Distribution	Une fois absorbé, le modèle de distribution du Pb n'est **pas homogène**. Il va suivre un modèle **tri-compartimentale.** ● Le sang: préférentiellement stocké dans les GR avec une ½ vie de 35 jours, sa ½ est lié à celle des GR qui est de 120 jours. 98% du Pb est fixé dans les hématies, ce qui rpz 1 à 2% de la charge totale. ● Les tissus mous: dont ++ le rein et le cerveau mais également la rate, la prostate, le cœur et les testicules avec une ½ vie plus longue de 2 à 3 mois. Cela va rpz 5 à 10% de la charge totale. La forme du plomb dans ce cas est biologiquement active. ● Les os: la ½ vie sera de **27 ans**. Dans les os, le Pb va prendre la place du Ca^{2+} sous forme de phosphate insoluble dans les cristaux d'hydroxy apatite. - Stocké dans l'os trabéculaire: il va rester **actif** et facilement mobile - Stocké dans l'os compact / trabéculaire: mouvements très lents et couplé à ceux du calcium, il est **inactif.** Cependant sa concentration va augmenter avec l'âge et il pourra être redistribué en cas de **déplétion** et dans toutes les situations qui vont entraîner une **déminéralisation** ⇒ grossesse, allaitement, ostéoporose, une immobilisation prolongée ou encore une tumeur osseuse. Le Pb va passer la **barrière placentaire** ⇒ Plombémie du nouveau né ≈ Plombémie de la mère. Il peut aussi passer la BHE.
Métabolisation	**Il n'a pas de métabolisme pour le Plomb**
Elimination	● 75% dans les urines ● 15-20% dans les fèces ● <u>Autres voies d'élimination</u>: phanères (ongles et cheveux), sueurs, sécrétions bronchiques, salives, desquamation cutanée. Aussi retrouvé dans le **lait maternelle** ⇒ $[Plomb]_{LAIT}$= 1/10 Plombémie maternelle: aussi voie d'élimination minoritaire.

Toxicodynamie		
Mécanisme d'action toxique	**Déplacement d'autres métaux**	Le Pb est capable de se lier de façon réversible au groupement Thiol des protéines ce qui va déplacer d'autres métaux dont le Zinc ce qui va inhiber l'activité de nombreuses enzymes et va entraîner de multiples effets. Au niveau de l'**érythrocyte**: ● Interférence avec la synthèse de l'hème de la MO ⇒ action la mieux étudiée. L'enzyme la + sensible au Pb dans les érythrocytes est une enzyme **cytosolique** impliquée dans le biosynthèse de l'hème ⇒ **Acide 8-Aminolévulinique dehydratase**. Le pb prend la place du Zn^{2+} ce qui va inhiber cette enzyme et va entrainer un ↗ de l'acide ɤ Aminolévulinique dans le plasma et une ↗ de son excrétion urinaire. ● Il y a aussi une inhibition de l'**Hème Synthétase = Ferrochelatase** et va empêcher l'insertion du Fer dans l'anneau de Porphyrine donc le Zn^{2+} va pouvoir pénétrer dans l'anneau et former un composé stable ⇒ **protoporphyrine de Zn^{2+}.** Cette forme va persister toute la vie de la ¢ soit 120 jours ● Aussi une inhibition de la **coproporphyrinogène décarboxylase** **Conséquences de ces inhibitions dans l'érythrocytes** ● **↘ de la synthèse de l'hème ⇒ ↘ synthèse des hémoprotéines** ⇒ **Anémie**: d'autant plus que le Pb va aussi inhiber la synthèse de la globine ⇒ **Diminution de la synthèse des CYP450** qui sont aussi des hémoprotéines ce qui va avoir un effet sur les effets toxiques d'autres d'autres substances en cas de **coexposition.** ⇒ Les cytochromes mitochondriaux sont aussi des hémoprotéines donc on va avoir une **altération mitochondriale.** ● **↗ de l'acide ɤ aminolévulinique a aussi des conséquences** ⇒ Analogue structural du neurotransmetteur GABA (principal NT inhibiteur du SNC) on va donc avoir une **neurotoxicité** ⇒ de plus cet acide est un **agent pro oxydant** qui va donc avoir une toxicité directe et qui va aussi dépléter certains antioxydants comme le glutathion. Tout ceci va générer une hémolyse et donc une aggravation de l'**anémie.** **Conséquences de ces inhibitions dans les autres types cellulaires:** Déplacement des métaux, dont le Zn^{2+} va aussi altérer d'autres enzymes dans d'autres types cellulaires. ● Enzymes impliquées dans la synthèse, la réparation ou le maintien de la structure de l'ADN ● Enzymes impliquées dans la prolifération cellulaire Ce mécanisme la associé à d'autres comme la formation d'adduits par le stress oxydant (génotoxicité) ou par le biais de mécanisme épigénétique vont contribuer à l'effet **cancérogène** du Pb.
	Compétition avec le Ca^{2+}	Entrée en compétition au niveau de système de transport: - Impact sur les **canaux calciques voltage dépendant** des neurones ⇒ ● Encéphalopathie :délir, hallucination, déficit moteur pouvant aller jusqu'au coma ou alors des formes + mineurs avec diminution de l'activité motrice, apathie, irritabilité et troubles du sommeil ● Atteintes du SNA: troubles du transit, crises douloureuse abdominales (*coliques saturniques*) mais aussi une diminution de l'acuité auditive, une neuropathie optique et parfois des *scléroses latérale amyotrophiques* - Effets généraux sur la **signalisation cellulaire** impliquant le Ca^{2+} - Inhibe les mécanismes de captations et de stockage de Ca^{2+} **mitochondriale** **⇒ Mécanismes multiples qui ont engendrer une toxicité qui va pouvoir toucher toutes les ¢ de l'organisme mais surtout les reins, la synthèse de l'organisme et le système nerveux.**

Symptômes de l'intoxication aiguë et subaiguë	L'intoxication aiguë au Pb est **rare.** Elle peut éventuellement se produire dans des cas très spécifiques ⇒ par ex une cassure osseuse qui pourrait induire un relargage massif de Pb. Plusieurs types de symptômes peuvent apparaître: ● Manifestations neurologiques: encéphalopathie aiguë qui se matérialise par des céphalées, vomissements, agitation, confusion, troubles de l'équilibre, pouvant aller jusqu'au **coma** ● Manifestation digestive: *colique au plomb* qui est une violente crise douloureuse abdominale avec un constipation et des vomissements. Sans fièvre et sans contracture abdominale ● Anémie ● Atteinte rénale aiguë	
Symptômes de l'intoxication chronique = le saturnisme	● Anémie avec une ferritine normale ou élevée ⇒ ≠ anémie ferriprive ● Insuffisance rénale chronique ● Encéphalopathie, neuropathie périphérique. Chez l'enfant cela se manifestera également par des troubles cognitifs avec une **baisse du QI et une baisse des performances scolaires**, des troubles de l'attention, du sommeil et des troubles auditifs. Autres signes neurologiques: céphalée, asthénie, irritabilité, difficultés de concentrations, troubles du sommeil, atteintes sensitives périphériques, ralentissement des mouvements ● Troubles de reproduction et du développement avec des risques d'avortement en cas d'exposition pendant la grossesse et aussi un ralentissement de la concentration intra utérine (??) ● **Liseré de Burton**: liseré gingival gris/bleu caractéristique du saturnisme	
	Chez l'enfant	Comme vu précédemment ⇒ enfant est une cible privilégiée de saturnisme. On ne voit presque plus aujourd'hui d'adultes atteints de saturnisme, par contre c'est encore un sujet d'actualité et de santé publique chez les enfants. Les enfants vont avoir une injection accidentelle de Pb plus fréquente du fait de leur comportement, de leur coefficient d'absorption digestive beaucoup plus élevé que les adultes et ont un système nerveux en développement et vont donc être plus sensibles. Principaux signes: neurologique, hématologique et néphrologiques Ces effets vont être **corrélés à la plombémie**. **Pour le Pb, il n'existe pas d'effet sans seuil de dose!!**
Cancérogéni-cité	La cancérogénicité va dépendre des ≠ formes de Pb. ● **Chromate** (utilisé comme pigment jaune) et **arsenate de Pb** (utilisé comme pesiticide et insecticide en agriculture) ⇒ classé groupe 1 par le CIRC, cela veut dire qu'il est cancerogène pour l'Homme ● **Plomb et dérivé inorganique** ⇒ classé dans le groupe 2A, ce sont donc des substances probablement cancérigène pour l'homme. ● **Dérivés organiques ⇒** classé groupe 3 cad que ce sont des agents **inclassables** quant à leur cancérogénicité Les organes cibles pour le cancer seront les reins, l'estomac, les voies broncho-pulmonaires et les voies urinaires.	
Reprotoxicité	Classé pour certains dérivés du plomb comme agent reprotoxique ⇒ groupe 1A donc toxique pour la reproduction **avérée** sur l'homme. Ex: **chromate de Pb, arsenate de Pb, ...**	
Prise en charge		
Prévention de l'intoxication professionnelle	Prévention individuelle et collective: ● Équipement de protection individuelle comme le port de masque, la mise en place de douche, de vestiaires séparés pour les vêtements de villes et ceux de travail. ● Ventilation des locaux, … Respect des normes ⇒ **obligatoire:** France 1983 : $VLEP_{8H}$ = 0,1 mg/m^3 (ne pas connaitre)⇒ **Valeur contraignante**: ces normes seront vérifiées chaque année par des laboratoires et des méthodes qui sont obligatoirement accréditées. **Valeur Limite d'Exposition Professionnelle** ⇒ concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé sans risque, **en théorie**, d'altération pour la santé. L'objectif de la VLEP est la protection des travailleurs contre les effets néfastes pour leur santé, due à une exposition à des agents chimiques. Le respect de cette VLEP est considéré comme un objectif **minimal** de prévention ⇒ l'exposition des travailleurs doit de toute façon être réduite au niveau le plus bas techniquement possible. Il doit se rapprocher au maximum de la valeur de l'exposition de la population générale. Il faut savoir que ces normes existent, qu'elles sont **contraignante,** cad que leur respect est obligatoire	

Surveillance: indicateurs biologiques d'exposition

Pour tous les types d'intoxication il existe des **indicateurs biologiques d'exposition**:

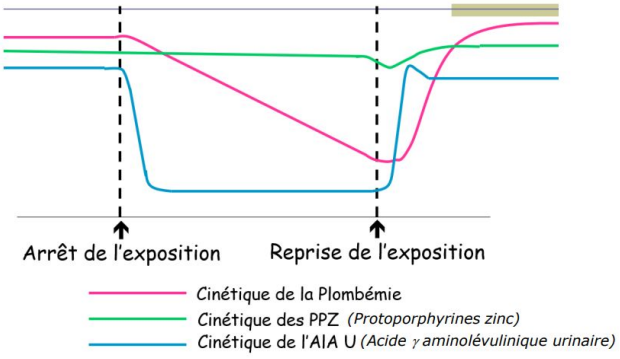
- **Plomb sanguin**: va se faire par une technique spécifique d'ICP-MS (=Analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif) et sera le reflet d'une **exposition récente** lorsqu'elle est stable et sera le reflet d'un équilibre **avant le dépôt osseux** puisque le temps de ½ vie du Pb dans le sang est d' ≈ 1 mois. Si la mesure est faite tardivement après l'exposition, on pourra avoir une plombémie = à 0 car la Pb a déjà été stocké dans l'os.

- **Plomburie provoquée**: c'est un test qui va permettre de mettre un évidence une exposition plus ancienne en permettant de vérifier les stocks ⇒ **test diagnostic de certitude (surtout si exposition ancienne).** C'est un **reflet de l'imprégnation au Pb.** Ce test consiste en l'injection d'EDTA qui est un chélateur qui mobilise l'ensemble du Pb biologiquement actif stocké dans les secteurs tissulaires et osseux.
  ⇒ Test + si plombure > 350 µ g
  ⇒ Traitement chélateur si plomburie > 600 µ g (ce test est une aide décisionnel à sa mise en place)

Indicateurs biologiques d'effets précoces:

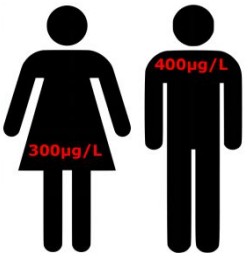
- **Acide ɣ Aminolévulinique urinaire (ALAu)**: ↗ de sa concentration dû à l'inhibition de la **8-Aminolévulinique dehydratase** ⇒ l'ALAu est le reflet d'une exposition brève et est peu sensible

- **Protoporphyrine zinc érythrocytaire (PPZ):** ↗ de sa concentration dû à l'inhibition de la **Ferrochelatase** ⇒ peut être le reflet d'une exposition longue puisque son augmentation est retardée. Indicateur beaucoup plus sensible, non spécifique car une carence en fer, un anémie hémolytique ou un trouble du métabolisme de l'hémoglobine et des porphyrines peuvent également entraîner une augmentation de la PPZ

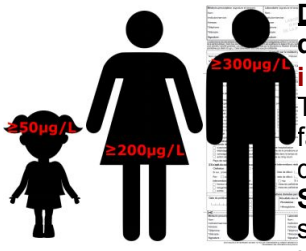


Cette figure montre qu'à l'arrêt de l'exposition, quand la **plombémie** diminue, la **PPZ** reste élevée. La **plombémie** diminue plus lentement alors que le marqueur **ALAu** s'effondre très rapidement. **PPZ** va donc être le reflet d'une exposition plus ancienne que **ALAu**. On voit aussi qu'à la reprise de l'exposition **ALAu** va s'élever très rapidement et très fortement alors que **PPZ** va mettre plus de temps et va être décalé.

PPZ va donc marquer une exposition plus ancienne, plutôt chronique (environ 1 mois), plus tardive par rapport à **ALAu** qui va s'élever plus rapidement ⇒ marqueur d'une exposition récente voire en cours, plutôt aiguë.



Dans le cadre professionnel: il existe des VLB ⇒ Valeurs Limites Biologiques **contraignantes ⇒** il y a une obligation de vérifier annuellement la plombémie, par un laboratoire agréé par le ministère du travail. Ces VLB s'ajoutent aux VLEP. Ces VLB ne doivent jamais être dépassées mais surtout il faut tendre vers **les valeurs de la population générale**.
Le Pb est la seule substance pour laquelle il existe des VLB, généralement, pour d'autres substances, les VLB sont des valeurs indicatives.



Dans la population générale: le saturnisme fait partie des maladies à **déclaration obligatoire** ⇒ **la seule MDO qui ne soit pas une maladie infectieuse.**
Toute mise en évidence d'une plombémie trop élevée (cf. schéma) doit faire l'objet d'une déclaration à l'ARS qui transmettra à l'Agence Nationale de Veille Sanitaire qui enclenchera des enquêtes ou actions
Si enfant > 25 µ g/L on va avoir un niveau de vigilance qui va ⇒ une surveillance rapprochée (au moins 1/trimestre) avec mise en place d'une information et de conseils hygiéno diététiques visant à diminuer l'expo.

Conseils HD: nettoyage des surfaces, lavage des mains, lavage des fruits et légumes, éloigner les enfants des zones de travaux, voire un déménagement.
PEC, suivie et ttt par la **solidarité nationale** et il peut y avoir obligation de la communauté de rénover ou de reloger dans certains cas.

Surveillance: indicateurs biologiques d'exposition (2)

Pour réaliser plombémie il faut repérer des groupes à risques, qui vont répondre à certains critères, facteurs de risque:

- Enfant (population à risque): entre 12 mois et 6 ans,
- Logement ancien datant d'avant 1948, d'autant plus s'il est dégradé ou en cours de rénovation,
- Un portage oral important ⇒ enfant
- Un logement dans une zone connue pour être ++ contaminée
- Enfant qui vie avec un parent exposé par son activité professionnels
- Un habitat proche d'une zone industrielle

⇒ **Epidémiologie d'intervention**

Prise en charge de l'intoxication

En cas de saturnisme, la PEC de l'intoxication va se faire principalement par des **antidotes ⇒ les agents chélateurs de Pb** qui possède la capacité de fixer des cations métalliques en formant un complexe stable NON ionisé, NON toxique et facilement éliminé par le rein.

Les antidotes:

	Dimercapto 2-3 Propanol (British Anti Lewisite, Dimercaprol, BAL)	Calcium Edetate de sodium (EDTA calcique)	Acide 2-3 dimercapto-succinique (DMSA, succimer, succicaptal)
Mode d'action	Le plus ancien - utilisé	Non spécifique	Le plus puissant + spécifique
Administration	Intra-musculaire Douloureux, mal toléré	Intra-veineuse, cure de 5 jours	Voie orale
Effets indésirables	Fièvre, céphalée, hypertension artérielle, douleurs abdominales, nausées. Surveillance de la fonction rénale	Atteintes rénales Déplétion des métaux et oligo-éléments	Sans gravité (signes digestifs, cutanés)
Remarques	Bithérapie possible avec l'EDTA calcique Utilisé aussi pour intoxication aigue avec mercure, arsenic, or, zinc, cuivre, antimoine	Bithérapie possible avec le BAL Pour les tests de plomburie provoquée	Formulation spécifique pour usage pédiatrique Utilisé aussi pour intoxication avec mercure et arsenic

⇒ ≠ chélateurs avec leurs caractéristiques.
⇒ BAL - utilisé à cause de ces EI.
⇒ EDTA non spécifique donc peut entraîner la déplétion d'autre métaux mais reste utilisé
⇒ Succimer est celui le plus utilisé ajd

Réparation dans le cadre de l'intoxication professionnelle

Indemnisation dans le cas ou la maladie peut être reconnue comme une **maladie professionnelle**. Dans le Régime Générale de la Sécu, est désigné comme maladie professionnelle, toute maladie désignée dans un tableau de maladie professionnelle ⇒ tableaux créé en 1919 et il en existe ajd plus de 100. La premier tableau créé l'a été pour **le Plomb** ⇒ Tableau n°1 du régime général.

Comment lire ce tableau?

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A- Manifestations aiques et subaiquës :		- Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du plomb, de ses minerais, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, notamment : * Soudure ou étamage d'alliage de plomb. * Grattage, brûlage, découpage au chalumeau de matières recouvertes de peintures plombifères. * Préparation et application de peintures, vernis, laques, mastics, enduits à base de composés de plomb. * Travaux d'imprimerie. - Récupération du vieux plomb. -Préparation et manipulation des composés tétra éthyle et tétraméthyle du plomb notamment le nettoyage de réservoirs ayant servi au stockage de carburant renfermant ces produits. 20/36
A-1 Anémie confirmée par analyse hématologique.	3 mois	
A-2 Syndrome douloureux abdominal paroxystique apyrétique avec état subocclusif (coliques de plomb) habituellement accompagné d'une crise hypertensive.	30 jours	
A-3 Encéphalopathie aiguë.		
Pour toutes les manifestations aiques et subaiquës, l'exposition au plomb doit être caractérisée par une plombémie supérieure à 40 microgrammes par 100 ml de sang et les signes cliniques associés à un taux d'acide delta aminolévulinique urinaire supérieur à 15 milligrammes/g de créatinine ou à un taux de protoporphyrine érythrocytaire sanguine supérieur à 20 microgrammes/g d'hémoglobine et pour l'anémie à un taux de ferritine normal ou élevé.		

ISST, 29-03-2018

Colonne de gauche: description des maladies et des symptômes, signes cliniques.
Délai de prise en charge: délai entre la fin de l'exposition et la 1ere constatation médicale déclarée de l'infection
Liste indicatives des principaux travaux pouvant provoquer ces maladies
Ici tableau spécifique des intoxications aiguës et sub-aiguë

Encadré rouge: conditions d'exposition et de biologie

B- Manifestations chroniques :

B-1 Neuropathies périphériques et/ou syndrome de sclérose latérale amyotrophique ne s'aggravant pas après l'arrêt de l'exposition.	3 ans
B-2 Troubles neurologiques à type d'altération des fonctions cognitives, dont l'organicité confirmée après exclusion des manifestations chroniques, de la maladie alcoolique, par des méthodes objectives.	1 an
B-3 Insuffisance rénale chronique	10 ans

Pour toutes les manifestations chroniques, l'exposition au plomb doit être caractérisée par une plombémie antérieure supérieure à 70 microgrammes / 100ml ou, à défaut par des perturbations biologiques spécifiques d'une exposition antérieure au plomb.

C- Syndrome biologique associant deux anomalies : 30 jours

- d'une part, une atteinte biologique comprenant soit un taux d'acide delta aminolévulinique supérieur à 15 milligrammes/g de créatinine urinaire soit un taux de protoporphyrine-zinc ou protoporphyrine érythrocytaire supérieur à 20 microgrammes/g d'hémoglobine.
- d'autre part, une plombémie supérieure à 70 microgrammes/100 ml de sang.

Le syndrome biologique doit être confirmé par la pratique d'un 2ème examen effectué après un intervalle minimum de 3 jours et ne dépassant pas 2 mois, par un laboratoire agrée ou accrédité.

ISST, 29-03-2018

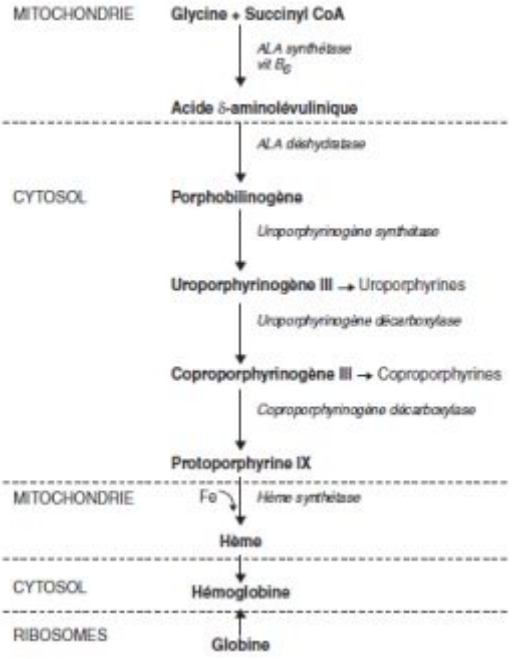
Ce qu'il faut retenir

Prévention :
- Les conseils hygiéno-diététiques pour prévenir les intoxications
- En milieu professionnel, des normes et des VLB contraignantes

Repérage des cas :
- Les critères permettant de repérer les populations à risque (saturnisme infantile : priorité de santé publique)
- Les critères permettant de détecter les situations à risque
- Les signes cliniques permettant de repérer une intoxication

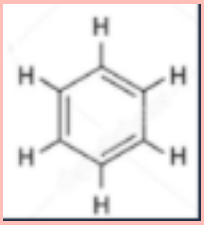
Déclaration : Les valeurs qui entraînent une déclaration obligatoire
Traitement : Les antidotes = agents chélateurs
Réglementation : Les valeurs de référence

Annexe ⇒ Schéma de la synthèse de la globine



BENZENE

Introduction



- Le plus simple des hydrocarbures aromatiques
- Appelé aussi cycle benzénique,
- C6H6
- On le retrouve dans :

-les hydrocarbures aromatiques monocycliques: HAM
- les rubriques benzènes toluène xylène : BTX
- **Toxicité** bien plus importante que le **toluène et le xylène** (homolgues supérieurs méthylés) et spécifique
- Inflammable, CMR et irritant

Le Benzène de quoi s'agit-il ?

Propriétés physico-chimiques

- Issu de la distillation fractionnée du pétrole
- **Définition de solvant** : Substance liquide à sa température d'utilisation qui a la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans les modifier chimiquement et sans lui-même se modifier.
- Lipophile ++ et excellent solvant
- Néoformé pendant la combustion

Liquide	Incolore, odeur aromatique perceptible dés 12 ppm, volatil, hautement inflammable
Solubilité	Dans la plupart des solvants organiques et huiles minérales (végétales ou animales) Pratiquement insoluble dans l'eau
Solvant	Pour des substances naturelles ou de synthèse (huiles, graisses, résines)

Sources d'exposition

Expositions professionnelles ++
- **Cigarettes (20 à 50 µg/cigarette)**
- Carburants et gaz d'échappements
- Détergents, colorants, peintures, vernis et encres
- Industrie pétrochimique
- Industrie chimique et agrochimique (solvants, caoutchouc, textiles, colorants, pesticides ...)
- Laboratoires (d'analyse, recherche, parfumerie…)

→ *Toutes diminuent exceptée l'exposition à la cigarette. Le benzène est peu à peu remplacé et interdit.*

- Diminution de 5 à 1% dans les **carburants**. En remplacement du plomb (2000) pour augmenter l'indice d'octane (qualité anti-détonnante du carburant) → augmentation des **cas de leucémies chez le garagiste**, donc remplacement par ses homogues.
- Les **préparations et substances en vente** doivent en contenir moins de 0,1% (peintures, vernis et encres).
- Interdiction d'utilisation dans les laboratoires

Intoxications chroniques

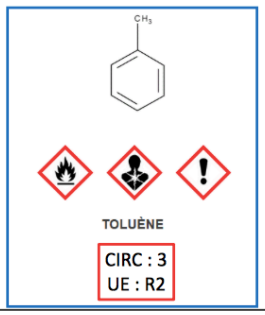
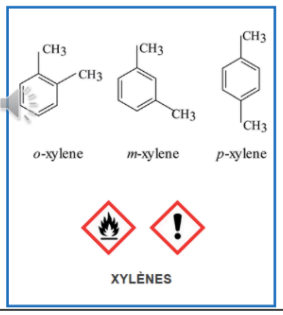
- Principalement professionnelles : **5 à 18% des leucémies**
- Chiffres probablement sous-estimés car moins de 10% sont déclarés
- **2 professions** particulièrement exposées : les garagistes (petit garage mal ventilés, exposition respiratoire et cutanée), les citernistes (remplissage des citernes)

Toxicocinétique

Absorption

Le plus fréquemment l'exposition **par inhalation**. Absorption pulmonaire de **30-80% de la quantité inhalée**. Peut aussi être **cutanée** (vêtements souillés, lavage de mains à l'essence) et **digestive** (exceptionnelle).
→ Phénomène **rapide**

Distribution	• Très lipophile • Distribution rapide dans les **tissus et organes riches en graisse** : SNC, MO, tissu adipeux, foie • Concentration du benzène dans le sang du cordon ombilical = Concentration chez la mère → Traverse la BHE et la barrière placentaire
Métabolisme	• Foie et MO +++ • Variabilité individuelle : polymorphisme enzymatique • **Phase I - Fonctionnalisation** : réalisée par **CYP450 (2E1) et Epoxyde hydolase**, enzymes localisées dans le RE lisse des cellules ainsi que la **myéloperoxidase**, localisée dans le lysosome des neutrophiles → **oxydation** donc groupement polaire ajouté → molécules **plus solubles et réactives** aux enzymes de phase 2 • **Phase II :** enzymes utilisent le groupement formée durant la phase I pour former un métabolite hydrosoluble par : - glucurono-conjugaison par l'**UDP-glucuronique transférase** - Sulfo-conjugaison par la **sulfo-transférase** Les métabolites qui vont subir ces modifications : hydroquinone, Phénol, Catéchol, acide trans-muconique, 1,2,4-Benzènetriol, 1,2-Benzoquinone, 1,4-Benzoquinone. ▲ **Acide S-phénylmercapturiqu**e ne subit pas de réactions de conjugaison il est donc le seul à ne pas être éliminé sous forme de conjugué glucuronide ou sulfate. Il a un intérêt dans les dosages.
Elimination	• **Air expiré** : benzène sous forme inchangé, 10-50% du benzène introduit (dépend de la fonction respiratoire et de la graisse de l'individu). Une présence du benzène dans l'air expiré peut montrer une exposition récente car elle se poursuit pendant au moins 24heures après l'exposition. • **Fèces** : métabolites conjugués après passage dans la bile • **Urines** : benzène sous forme inchangé (1%), les métabolites conjugués, l'**acide S-phénylmercapturique** (vraie réaction de détoxification) • **Demi-vie plasmatique : 15-20h**
Toxicodynamie	
Mécanismes d'action toxique	• En tant que solvant dissous film lipidique de la peau donc irritant et qui augmente l'absorption • Dépression SNC par action agoniste sur les récepteurs GABA • Induction expression CYP2E1 et donc métabolisme → stress oxydant car formation des espèces réactions de l'oxygène
	• Les métabolites sont plus réactifs que la molécule parente → toxicité. • Voie **toxifiante** (<u>opposition à la voie de détoxification par l' Acide S-méthylmercapturique</u>) : - **Alkylants** : liaisons covalentes avec l'ADN - Aneugène, clastogène - **Adduits** peuvent avoir un effet immunosuppresseur - **Génération d'EROs** : dommages oxydatifs → génération de 8 oxodéoxyguanosine. La moelle est pauvre en superoxydedysmutase qui est une enzyme anti-oxydante - **Déplétion en glutathion** car réaction d'isomérisation entre le gluthation et l'aldéhyde trans,trans-muconique → Certains sont très réactifs et électrophones (toxique +++) : **époxybenzène, aldéhyde trans,trans-muconique, para et porto benzoquinone** (myéloperoxydase ++ dans le MO donc formés en grande quantité)**.** → Ces mécanismes de toxicité peuvent aussi avoir des effets synergiques.

Symptomatologie	**Toxicité commune à tous les hydrocarbures aromatiques** **Délai d'apparition des premiers signes : 7 jours à 1 an** • troubles neurologiques (ébriété, somnolence, céphalée, vertige, coma) • Cutané : dermite, conjonctivite irritante, lésions eczématiformes • encéphalopathie caractérisée par des altérations des fonctions cognitives avec au moins 3 des 6 anomalies suivantes : - ralentissement psychomoteur, troubles de la dextérité, mémoire, organisation visiospatiale, des fonctions exécutives, de l'attention **Toxicité commune à certains solvants (notamment toluène et xylène)** **Délai d'apparition des premiers signes : 7 jours** • troubles gastrointestinaux aigus apyrétiques accompagnés de vomissements à répétition **Toxicité spécifique au benzène** **Délai d'apparition des premiers signes : 3 ans à 20 ans avec 6 mois d'exposition** • Hypoplasie et aplasie médullaire isolée ou associée (thrombopénie, leuconeutropénie, anémie) avec un syndrome myelodysplasique • Leucémies aigues myéloïdes avec un syndrome myéloprolifératif → Particulièrement important dans la MO car activité très importante de la myéloperoxydase. → CIRC 1982 : Cancérogène certain (groupe 1), dans l'UE cancérogène (C1A), mutagène (M1B)
Prise en charge	
Prévention	**Remplacement par le toluène et les xylènes** Pour le toluène : même pictogrammes mais différent pour l'aspect CMR car classification 3 par le CIRC (inclassable) et R2 (reprotoxique suspecté).  
	• **Prévention individuelle et collective** Equipement de Protection Individuelle (EPI) et hygiène Ventilation des locaux • **Respect des normes** : obligatoire ANSES 2005 : $VLEP_{8h}$ = 1 ppm = 3,25 mg/m3 (mention peau) ECHA 2018 : $VLEP_{8H}$ = 0,05 ppm = 0,16 mg/m3 (mention peau) **Valeur Limite d'Exposition Professionnelle sur 8h*

Beaucoup de métabolites générés par le benzène ont des demi-vies trop courtes pour pouvoir être utilisés comme bio marqueur dans les urines.

Indicateurs biologiques d'expositions

- **Benzène$_{sang}$** : spécifique, sensible, invasif, pas de VBI (Valeur Bio d'Imprégnation)
- **Benzénurie** : dans les urines, sensible et spécifique mais très difficile car volatile
- **Phénols urinaires** : peu spécifique et peu sensible, pas de VLB (Valeur Limite Bio)
- **Acide tt muconique urinaire** : peu sensible (expo > 1 ppm), beaucoup d'interférences.

Le sorbitol (industrie alimentaire) et l'acide ascorbique (additif alimentaire, conservateur de produits cosmétiques et pharmaceutiques) sont métabolisés en acide tt muconique et donc interfère avec le dosage en augmentant ces taux.

- **Acide S-phenylmercapturique urinaire** : spécifique, transformé donc pas de risque de contamination, pas volatile. Indicateur de choix pour les faibles expositions.

VBR : concentrations retrouvées dans une population générale d'adulte dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou d'une population de témoins non exposée.

▲ *Ces valeurs limites ne sont pas contraignantes pour l'entreprise (indicatives et non réglementaires).*

Valeurs Limites Biologiques (VLB) Travailleurs	**0,7 µg benzène / L urine** **2 µg Acide S-phenyl mercapturique / g de créatinine**
Valeurs Biologiques de Références (VBR) p95	**0,3 µg benzène / L urine** **0,5 µg Acide S-phenyl mercapturique / g de créatinine**

Recherche de maladies, diagnostic

- NFS
- Myélogramme
- Biopsie osseuse
- Prise en charge médicale

Déclaration et réparation

- Lorsque la maladie est déclarée, il existe des systèmes de réparation (indemnisation) car la maladie peut être reconnue comme une maladie professionnelle.

- **Tableau n°84**
  - Affections engendrées par les hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés telles que syndrome ebrieux, dermites, encéphalopathies.
  - **28** maladies professionnelles reconnues sur 18 millions de salariés (39 en 2008)

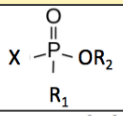
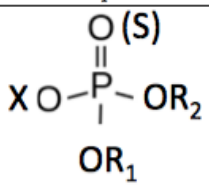
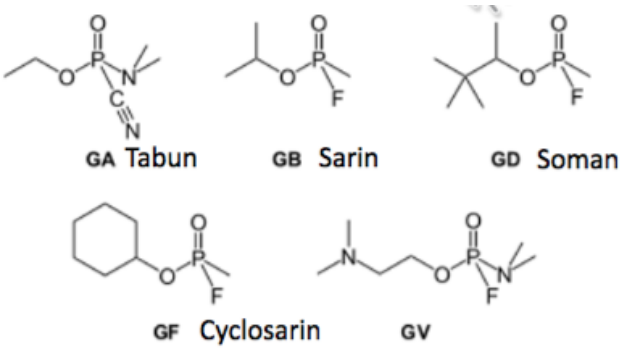
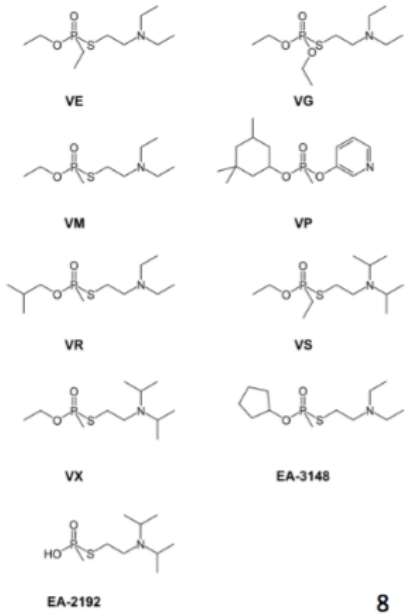
- **Tableau n°4 bis**
  - intoxications gastro-intestinales provoquées par le benzène, toluène, xylène
  - 1 maladie professionnelle reconnue sur 18 millions de salariées

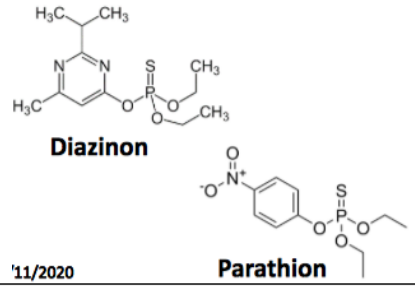
- **Tableau n°4**
  - Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant
  - 46 maladies professionnelles reconnues sur 18 millions de salariés (51 en 2008)

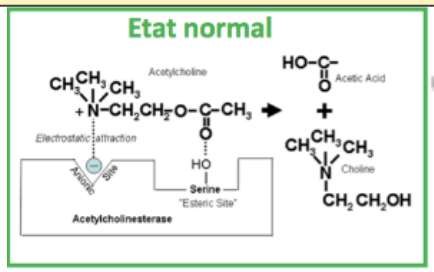
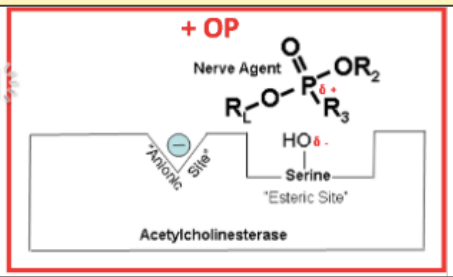
▲ *Nombre de maladies reconnues et indemnisées en 2016, INRS, étude d'aout 2018.*

CQFR

Interdit d'utilisation sauf en tant que matière première donc exposition en diminution. Cigarette, intoxication professionnelle, MO++, pathologies spécifiques (hémopathies et LAM), VLB, VLR. Il existe des **Valeurs Limites d'Expositions Professionnelles** qui sont des valeurs réglementaires et contraignantes.

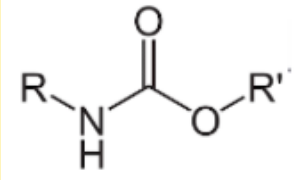
ORGANOPSHOSPORES ET CARBAMATES		
Organophsophorés	D'abord utilisés comme « **gaz de combat** » en tant qu'agents neurologiques	
	Puis comme **substituts aux pesticides organo-chlorés** en agriculture mais également en usage domestique car réputés pour être moins persistants (plus rapidement dégradés par d'autres chimiques, microorganismes et photodégradation)	
	• Aujourd'hui la plupart des produits contenants de organophosphorés sont interdits en Europe → progressivement remplacés par des **pesticides de type pyréthrinoïdes.** • **Convention de Genève (1973) :** interdit l'utilisation d'arme chimique sur les terrains d'opération. • Pourtant ils restent une substance d'intérêt et d'actualité : risque terroriste (arme chimique). Exemple de l'attaque au gaz sarin dans le métro de Tokyo en 1995 (13 morts et 6300 personnes intoxiquées).	
Les organosphosporés, de quoi s'agit-il ?		
Neurotoxiques de guerre	• Gaz de combat • Classés en 2 groupes : - **agents « G »** : dvpt en Allemagne avant/pendant la 2nde Guerre mondiale - **agents « V »** : plus stables, plus toxiques, plus persistants ; dvpt par les Alliés pendant/après la 2nde GM • Représentent les 2e et 3e génération d'armes chimiques, après la 1ère génération développée au court de la 1ère GM (il existe une 4e génération)	
Agents « G »		Liquides suffisamment **volatils** pour créer un danger significatif sous forme de **vapeur.** → intoxications ++ par contact **cutané** et toxiques par **ingestion** → Intoxication par **vapeur** entraîne des **symptômes immédiats**
Agents « V"		Toxique dont le danger est principalement liée à une intoxication par **voie percutanée** et aussi par **ingestion**.

Les pesticides organophosphorés	• Insecticides **phytosanitaires** : **Parathion Mevinphos, Diazinon** • Insecticides **ménagers** → Molécules interdites aujourd'hui mais qui font encore parler d'elles. Etude du lien potentiel avec **exposition professionnelle** et apparition de cancers.
	 **Ex :** Lien entre le mélanome et exposition au **parathion**.
Quelques produits authorisés	• Pédiculose du cuir chevelu (**Malathion, Prioderm®**) = anti-poux • Spécialités vétérinaires antiparasitantes à usage externe (**phoxime**) • Quelques insecticides à usage agricole (**chlorpyriphos, phosmet**) mais diminution de l'usage → Chlorpyrifos interdit en Europe mais pas aux US. Interdiction aux US arrive fin 20202.
Intoxications aux OP	• Intoxications **collectives**, menace terroriste • Intoxications **aiguës individuelles** rare en Europe. Quelques cas de suicide des agricultures avec ces molécules mais en disparition. • Intoxications aiguës dans les pays en voie de developpement (99% des intoxications) et mortelles dans 4-30% des cas • Quelques intoxications **professionnelles** • Des expositions **chroniques**. INVS a étudié l'imprégnation de la population française et a montré que les **dialkyles phosphates** (métabolites communs à de nombreux métabolites organophosphorés) et a montré une présence de ceux-ci dans plus de 90% des échantillons urinaires.
Toxicocinétique	
Absorption	• Inhalation • Voie conjonctive • Ingestion • Voie percutanée (expositions professionnelles) : lente mais peut-être augmentée par la température qui entraîne une vasodilatation ou par l'existence de lésions cutanées → rapide par toutes les voies
Distribution	• Rapidement distribués dans tout l'organisme (graisse, foie, rein, SN) • Stockage dans les graisses pour les plus liposolubles : **dianizon, parathion phénytrotion** → à l'origine de **phénomènes de redistribution** pouvant expliqués des **symptômes retardés.** → Passage de la barrière placentaire et BHE
Métabolisme	**Exemple du parathion.** • Les thiophosphates doivent subir une activation métabolique par les CYP450 hépatique en oxon pour devenir **anticholinestérasique soit des métabolites actifs.** **Parathion > Paraoxon** • Les métabolites actifs et la molécule mère sont ensuite hydrolysés avec formation d'**alkyles phosphates (métabolites inactifs)**. • Il y aura également des **composés phénoliques** qui subiront des réactions de conjugaison avec l'acide glucurolique ou autre et seront éliminés dans les urines (+) et les selles (-). ▲*Les dialkyles phosphates sont des métabolites communs à de nombreux pesticides organophosphorés + sont de bons marqueurs d'exposition.*

Elimination	• **Urine** : 80% de la dose éliminée en 48h lors d'exposition faible ou en plusieurs semaines en cas d'ingestion (relargage du composé à partir des tissus adipeux). **chlorepirifore** - demi-vie de 41h • **Selles**
Toxicodynamie	
Inhibition des cholinestérases	  • Fonctionnement normal d'une synapse **Rappel :** dans systèmes sympathique et parasympathique, il y a un renouvellement constant d'Ach → division de l'Ach sur les sites estérasique de l'AchE → transformation en **acide acétique + choline**. Donc bon fonctionnement du neurotransmetteur qui sera suivi de sa destruction et des recaptages. • Rôle de l'OP Se fixe par une liaison **covalente** sur le site estérasique → **inhibe le fonctionnement de l'AchE.**
2 phases	• **Inhibition réversible** par hydrolyse (processus lent). • **Inhibition irréversible** : addition d'une molécule d'eau au niveau de la liaison P-R2O → déplacement des e- → renforcement de la liaison sérine-OP → hydrolyse n'est plus possible → enzyme non fonctionnelle donc non réactivable et sera détruite. ⇒ aboutit à une inhibition de la dégradation de l'ace et donc un intoxication par excès d'ach dans la fente synaptique.
Toxidrome cholinergique	**Muscarinique**: • Hypersécrétion (salivaire, sudorale, digestive et bronchique) • Contraction de la musculature lisse (myosis, bronchoconstriction, nausées, vomissements, augmentation du péristaltisme, mictions et défécations involontaires) • Bradycardie, hypotension voire troubles de conduction et du rythme **Nicotinique**: • Dépolarisation persistante des muscles striés (asthénie, paresthésies, fasciculations, crampes, parésie puis paralysie musculaires) • Stimulation sympathique (tachycardie, hypertension, hyperleucocytose, hyperglycémie, hypokaliémie) **Central**: • Dépression du système nerveux central (agitation, céphalées, tremblements, confusion, ataxie, convulsions puis somnolences → coma convulsifs
Signes cliniques	• **Intoxication aiguë** - syndromes digestif pseudo-grippal (signes digestifs, céphalées, crampes) - insuffisance respiratoire aiguë - coma convulsif • **Syndrome intermédiaire** - atteinte neuro-musculaire 24-96h après la phase aiguë - résolution spontanée en 1 à 2 semaines • **Neuropathie retardée** 1 à 5 sem après guérison apparente. Evolution variable. Séquelles possibles • **Neurotoxicité chronique** Semaines à années après la phase aiguë → **Cause des décès** = Insuffisance respiratoire aiguë (bronchoconstriction, paralysie des muscles respiratoires, encombrement bronchique) et état de mal épileptique (réfractaire à la thérapeutique et des convulsions).

Symptomatologie	• **Signes locaux** Cutanés : exéma de contact, irritation, fasciculation musculaire (contractions involontaires Si projection oculaire : myosis, conjonctivite, larmoiement Réaction asthmatiforme et haleine d'ail caractéristique • **Troubles métaboliques** (exemple d'acidose)
	Délai d'apparition des symptômes dépend de la voie d'exposition : • Inhalation : Secondes à minutes • Ingestion : 30-90min • Percutanée : jusqu'à 18h
Prise en charge	
Analyse toxicologique	**Akylophosphates urinaires** • Témoins qualitatif de l'exposition • Pas de corrélation avec l'inhibition de l'activité des cholinestérases • Pas spécifique (métabolites communs) → Intérêt médiocre
	Les activités des cholinestérases : marqueurs d'expositions Ces paramètres sont complémentaires. La corrélation entre la baisse des activités cholinestérase et les effets toxiques n'est pas toujours bonne car ces derniers dépendent de l'importance de la chute des cholinestérases <u>mais aussi de la rapidité de cette chute</u>. ▪ **intra-érythrocytaires (AChE)** - meilleur indicateur de l'inhibition dans les hématies - bon indice de l'activité cholinesterasique des autres tissus - meilleur reflet des effets sur la santé - d'autres substances peuvent aussi inhiber les AchE (métaux lourds, HAP) ▪ **butyrylcholinesterase plasmatique ou sérique (BuChE)** - varie comme l'AChE sauf à faible dose (dosage préféré) - conditions de prélèvements plus faciles - moins spécifique : connaître les limites de sa valeur prédictive - grande variabilité i**ntra** (3 à 46% de l'activité) - Et **inter-individuelle** : âge, insuffisance hépatique, médicaments, poids, phénotypes (homozygotes = activité forte ou hétérozygotes = activité de 75% des homozygotes) - Niveau analytique de nombreuses erreurs sont possible : contamination de l'échantillon, stockage trop long, variations induites par des techniques de dosage • Variation significative si diminution de 15% de AchE et 20% de BuChE • L'activité sérique se renouvelle au plus vite → **pour une intoxication ancienne : plutôt AChE** • Manifestation toxique si diminution d'au moins 50% d'AchE → **Pas d'intérêt dans la mise en place du traitement, vont pouvoir en revanche confirmer l'exposition.**

PEC	• **1er temps - traitements évacuateurs** : décontamination cutané par déshabillage avec un lavage abondant à l'eau. Ainsi qu'une décontamination oculaire si nécessaire. - 80% des contaminations passent par les vêtements avec un risque de transfert de la contamination. - Equipement de Protection Individuel pour les personnes qui participent à cette décontamination. • Augmentation de l'élimination par **traitements épurateurs : aucun traitement** • Surveillance et traitements symptomatiques, **oxygénothérapie**, intubation, ventilation assistée, anti-arythmique, BZD pour les convulsions (**clonazépam**).. • L'**oxygène est un facteur limitant** préoccupant par rapport aux quantités nécessaires en cas d'intoxication collective. • Antidote : **atropine** (s'oppose aux effets muscariniques de l'Ach) + pralidoxime
Atropine	• Antagoniste compétitif de l'ach • Sur les r **muscariniques** → contribue à améliorer l'hypersécrétion bronchique, hypersalivation, nausées → **effets sur la toxicodynamie** • Opposition sélective au SN parasympathique • Pas d'effet sur les signes neurologiques et musculaires
	COP21 Autorisation des hôpitaux à s'équiper d'antidotes et aux professionnels de santé des urgences à administrer aux personnes civiles l'antidote fabriquée par la pharmacie centrale des armées (vérification des stocks régulièrement)
Pralidoxime Contrathion ®	• Autre antidote • **Réactivation de l'AChE** (antagoniste non compétitif) : rupture du lien OP-AchE • Agit dans les toutes premières minutes tant que la liaison de l'organophosphoré est **encore réversible**. • Après le phénomène de vieillissement de l'enzyme (aging) qui rend la liaison irréversible → inutilisable. • Avec le **Sarin** liaison réversible pendant une dizaine de minutes, avec d'autres gaz, comme le **Vx**, c'est beaucoup plus court → administration le plus rapidement possible, quasi-impossible en pratique • Possible d'utiliser d'autres molécules de la **famille des -oxime**, qui agissent aussi sur les signes nicotiniques (faiblesse musculaire, neurologiques ..).
Autres traitements	• **Pyridostigmine (= carbamate)** - Antagoniste compétitif : bloque l'AChE et évite la fixation des neurotoxiques OP - Courte durée d'action - En « prévention » pour les soldats car action est spontanément réversible, saturation de 30% des sites de l'AchE pour éviter la fixation de neurotoxiques - Des effets secondaires : digestifs, syndrome pseudo-grippal.. • **Atropine + BZD (avizafone) + pralidoxime (Ineurope®)** - Seringue injectable dont dispose tous les soldats sur le terrain - Avizafone = précurseur du diazépam, a permis d'associer atropine et pralidoxime
Maladies professionnelles	**Réparation des maladies** - induites par des OP (Tableau 34 du régime général) - Induites par OP anticholinestérasiques dans le régime agricole (tableau 11)

Carbamates anticholinestérasiques 	• Médicaments (**pyridostigmine**) ou insecticides (inhibition rapide de l'AchE sur les insectes) • **Ce ne sont pas des OP** • **Même mécanisme d'action et même triade de symptômes que les OP** - Prolongent l'action de l'ach par inhibition de la dégradation par l'AchE • Mais action rapidement **réversible,** pas de vieillissement de l'AChE • Effets **moins grave**, pas de complication de neuropathie retardée • Symptomatologie de courte durée : 12 à 24h habituellement • Pas de toxicité cumulative • **Atropine** (doses souvent élevées) , oxime sans intérêt • L'inhibition des cholinestérastes plasmatiques et eryhtrocytaires : trop rapidement réversible pour être utilisées dans le diagnostic et le suivi → peut être remplacée dans certains cas par la mesure des métabolites urinaires • Strict respect des conditions d'utilisation lors de l'homologation du produit permet de prévenir la survenue d'intoxications professionnelles → carmabates anticholinestérasiques ont presque disparu des formulations de pesticides à usage ménager car dangereux, remplacement par des pyréthrinoïdes de synthèse.
CQFR	▪ Les OP sont utilisés comme **insecticides** ou **gaz de combat.** ▪ Risque : menace terroriste, intoxications aiguës, intoxications professionnelles /maladies professionnelles, expositions chroniques ▪ Ce sont des ⊥ **de cholinestérases** → excès d'acétylcholine dans la fente synaptique → **toxidrome cholinergique** ▪ Les activités de la cholinestérase érythrocytaire et de la butyrylcholinestérase plasmatique sont des marqueurs d'exposition. ▪ Antidote = atropine + pralidoxime ▪ L'atropine est un antagoniste compétitif de l'acétylcholine pour les récepteurs muscariniques → s'oppose aux effets du SN parasympathique ▪ Le pralidoxime permet de **réactiver l'AchE** tant que la liaison avec l'OP est réversible

ETHERS DE GLYCOL

Introduction	
• Famille de solvants de + de 80 dérivés • **≈ 30** utilisés dans industrie • Développés dans les années 70 pour remplacer certains solvants aromatiques inflammables et neurotoxiques • **Chaque ether de glycol (EG)** possède des **caractéristiques toxicologiques propres** • Certains ont une **toxicité sur la reproduction** mise en évidence chez les rongeurs • Possibilité de **risque reprotoxique** chez l'homme	
Produits AMPHIPHILES	**Hydrophiles & Lipophiles** - Solubles dans l'eau - Solubles dans les solvants organiques
Utilisation	**Nombreux produits à usage industriel ou domestique** : - Peintures, encres vernis, teintures - Colles et adhésifs - Produits d'entretien - Cosmétiques (teintures cheveux, conservateurs) - Médicaments - Produits pour la mécanique et la métallurgie - Carburants aéronautiques - Produits phytosanitaires
Structure	
2 grandes séries	• **Série E** : Dérivés de l'**É**thylène glycol • **Série P** : Dérivés du **P**ropylène glycol
Formation	Par réaction de l'**oxyde** d'**éthylène** ou de l'oxyde de **propylène** sur un **alcool** CH_2 - CH - R + R' - OH (O) → R' - O - CH_2 - CH - R (OH) Ether de glycol R = H : oxyde d'éthylène R = CH_3 : oxyde de propylène R' = groupement alkyl (méthyl, éthyl, butyl...)
Dérivés de la série P : **2 réactions possibles**	• **Majoritaire :** ouverture de l'époxyde du côté le moins encombré (1) • **Minoritaire :** ouverture de l'époxyde du côté le plus encombré (<10%) (2) => **2 isomères** : isomère majoritaire α **+** isomère minoritaire ß pour chacun des dérivés de la séries P
	CH_2 - CH - CH_3 + R' - OH (O) → ① R' - O - CH_2 - CH - CH_3 (OH) **2 PG1 X E** Isomère majoritaire α ② CH_2 - CH - CH_3 (OH) (O - R') **1 PG2 X E** Isomère minoritaire β

Nomenclature

Noms chimiques des EG longs et compliqués
=> nomenclature pour simplifier

EX : 1e ligne du tableau

Acronyme EGME =
Ethylène Glycol Méthyl Ether

N° CAS = numéro chimique international

Nom		Formule chimique	N° CAS
Dérivés de l'éthylène glycol			
EGME	Ethylene Glycol Methyl Ether	CH_3-O-CH_2-CH_2-OH	109-86-4
EGMEA	Ethylene Glycol Methyl Ether Ac	CH_3-O-CH_2-CH_2-O-CO-CH_3	110-49-6
EGDME	Ethylene Glycol Dimethyl Ether	CH_3-O-CH_2-CH_2-O-CH_3	110-71-4
DEGME	Diethylene Glycol Methyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_2$-OH	111-77-3
DEGDME	Diethylene Glycol Dimethyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_2$-O-CH_3	111-96-6
TEGME	Triethylene Glycol Methyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH_2)$_3$-OH	112-35-6
Dérivés du propylène glycol			
2PG1ME	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether	CH_3-O-CH_2-CH(-CH_3)-OH	107-98-2
2PG1MEA	2-Propylene Glycol 1-Methyl Ether 2-Acetate	CH_3-O-CH_2-CH(-CH_3)-O-CO-CH_3	108-65-6
PGDME	Propylene Glycol DiMethyl Ether	CH_3-O-CH_2-CH(-CH_3)-O-CH_3	7778-85-0
DPGME	Dipropylene Glycol Methyl Ether	CH_3-(O-CH_2-CH)$_2$-OH	34590-94-8

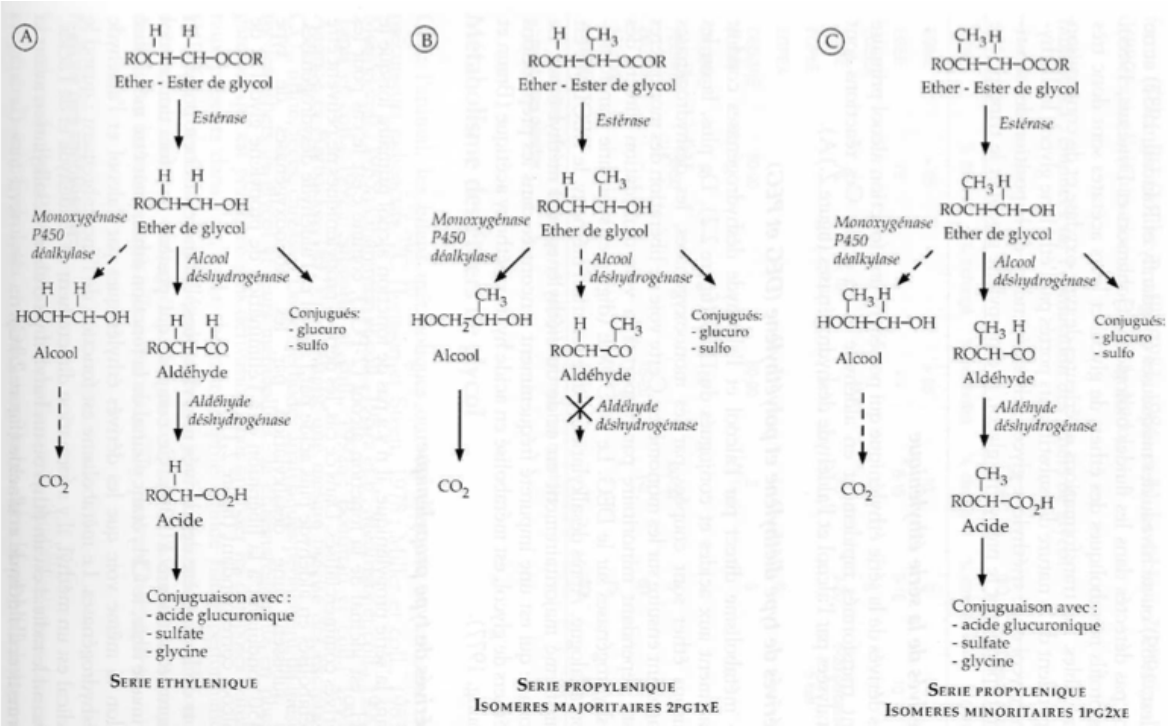
Toxicocinétique

Absorption	**Voie cutanée**	- **Très efficace** - **inversement proportionnelle au poids moléculaire** (de l'EG) - **Augmentée en atmosphère chaude et humide**
	Inhalation	- **Proportionnelle aux concentrations inhalées** - **Inversement proportionnelle à la taille de la molécule** - **50-80%** se retrouvent au niveau des **poumons**
	Voie orale	Proche de **100%**
Distribution	• Accèdent **rapidement** à tous les compartiments quelle que soit la voie d'administration • Fortes concentrations dans **foie, reins, graisses**	
Passage placentaire	• Concentrations foetales > concentrations sanguins maternelles • Accumulation dans **placenta**, **embryon** et **sac vitellin**	
Élimination	• **<10%** sous forme **inchangée** dans **urines** • 1/2 vie plasmatique molécule mère : **20-40 min** • 1/2 vie des métabolites variable : **6-80 h** , bcp + longue	

Métabolisme

Très rapide

Série E	• Fonction **alcool primaire** • Transformés rapidement en **aldéhyde** et **acide** • Réactions catalysées par l'**alcool** et l'**aldéhyde déshydrogénases** • **Toxicité** des acides produits
Série P	• Pas de fonction alcool primaire • **Désalkylation par monooxygénases** • Production de **propylène glycol** et **alcool** • **Isomère minoritaire ß** : métabolisme identique à celui de la série E



Réactions chimiques pour les différents groupes d'EG

A : Métabolisme série E => production aldéhydes et acides **toxiques**
B : Réaction pour l'isomère majoritaire de la série P => production uniquement de CO_2
C : Métabolisme des isomères minoritaires de la série P identique à celui de la série E avec production d'aldéhyde et d'acides **toxiques**

☠️ Toxicité aiguë

- Nombreuses études expérimentales
- bcp + d'études pour la Série E > Série P

- Voie orale: toxicité fonction **poids moléculaire**

- **Dépression du SNC**
- **Atteinte tubulaire rénale** si exposition massive
- **Hémolyse**
- **Effets toxiques testiculaires**

Toxicité à doses répétée (chronique) chez l'ANIMAL

Hépatotoxicité 🫀	• Altérations fonctionnelles et/ou histologiques • Toujours **bénignes** ‣ Modulation activité enzymatique ‣ gonflement hépatocytes ‣ ↗ poids foie
Néphrotoxicité 🫘	• Toujours atteinte **tubulaire** • **Lésions tubulaires** par mécanisme toxique direct avec fortes doses pour **série E** • **Lésions rénales** par précipitation tubulaire de l'hémoglobine
Neurotoxicité 🧠	• **Troubles mentaux** (EDME, EGPhE) • **Encéphalopathies sévères** (EGME)

Hématotoxicité 🩸	Observée que avec **série E**	
	HÉMOLYSE	• **Hémoglobinurie & nécrose tubulaire rénale** par précipitation d'hémoglobine • **Coagulation IntraVasculaire Disséminée** => thrombi et infarctus • **Dérivés chaîne longue + hémolysants** : EGBE > EFiPE > DEGBE >> EGEE, EGME • Toxicité liée aux **acides** issus du métabolisme
	TOXICITÉ SUR LA MOELLE OSSEUSE	• Principalement **dérivés à chaîne courte** par leurs métabolites surtout **aldéhydes** : EGME > EGEE > EGnPE > DEGDME • **Hypoplasie médullaire** : ↘ progénitures granulocytaires et érythrocytaires
	EFFETS IMMUNO-SUPPRESSEURS	• Liés à une ‣ **déplétion lymphocytaire** et ‣ **altération fonctionnelle des lymphocytes** • **++ EGME** par ses **métabolites** > EGEE > DEGME
Mutagénicité & génotoxicité 🧬	• **PAS de génotoxicité de la série P**	
	Dérives de la série E	• Pas intrinsèquement mutagènes ou clastogènes • **Génotoxiques** : **aneuploïdie & instabilité génomique** => toxicité sur la reproduction • Toxicité liée surtout aux **aldéhydes** et acides du métabolisme • ex d'EG parmi les + toxiques : EGBE > EGEE > EGME
	Cancérogénicité	• Peu d'études (pas obligatoire pour substances mises sur le marché avant 1981) • **EGBE** potentiellement cancérogène (hémangiosarcome hépatique) • **PGtBE & PGME** : Propylène-glycol-terbutyl-éther et Propylène-glycol-méthyle-éther ➨ **cancérogènes non génotoxiques** + **promoteurs de tumeurs** • Classification **groupe 3 CIRC** pour EGBE et PGtBE : « ne peuvent être classés quant à leur cancérogénicité pour l'homme sur la base de preuves limitées chez l'animal et insuffisantes chez l'homme »
Effets sur la reproduction	**Effets sur les gonades mâles** 🚹	• **Atteinte testiculaire** et ↘ **significative de la fertilité** : EGME, EGEE? DEGME… • Dus aux **acides** du métabolisme • Apparemment pas de toxicité pour DEGBE, DEGEE et 2PG1ME (mais toxicité isomère ß) • Incertitude pour les autres EG
	Effets sur les gonades femelles 🚺	• **Suppression du rythme de cycle ovarien** • ↗ **taux circulant de progestérone** : **EGME** via son **métabolite**
	Homme	Espèce à faible potentiel biologique de fertilité donc extrapolation animal/ Homme prudence !
Effets sur le développement	**Toxicité maternelle** 🤰	• Très variable : décès, anémie hémolytique, signes neurologiques • Restriction alimentation maternelle et/ou ↘ prise de poids • Retrouvée pour la plupart des **EG** testés
	Toxicité foetale 👶	• **Résorption foetale totale ou partielle** ‣ pour la plupart des EG de la **série E** ‣ et **isomères minoritaires série P**

	Malformations	• Sur de nombreux organes : **EGME, EGEE…** et **isomères minoritaires série P** • **Retard de croissance intra-utérin** du fait de la sous alimentation des mères
Toxicité à doses répétée chez l'HOMME		
Hématotoxicité 🩸	• Très rares cas d'**hémolyse** notamment après **ingestion accidentelle ou volontaire** • Aucun cas après exposition chronique • **Cytopénies sanguines** chez salariés —> ++ lignée **PNN** : **EGEE, EGEEA**	
Cancérogéniticité	• Peu d'études chez l'Homme (3) • Étude cas-témoins 1991-1993, France : **aucun risque de leucémies aiguës myéloïdes** • Cancers du testicule : ‣ étude cas témoins 1976_91994 Royal Navy britannique : secteur aviation : ↗ risque (x1,9), lié carburants d'avions contenant EGME ? • Cancer de l'estomac : ‣ étude cas-témoins, Canada: ↗ risque (x2,3)	
Études épidémiologiques		
Effets sur la reproduction	**Fertilité masculine**: 5 études ℹ️	• ↘ **[sperme]** et ↗ **% d'oligospermies** chez exposés **EGME et EGEE** (peintres de chantier naval) • **Nombre moyen spermatozoïdes par éjaculat + faible** chez exposés EGEE et EGME • Mais attention dans ces études : faibles taux de participation et personnes exposées à d'autres produits chimiques (facteur de confusion) • 2 études sur difficultés à avoir un enfant : tendance à ↗ le risque mais pas statistiquement significatif
	Fertilité féminine : 5 études ℹ️	• **Durée des cycles** : pas de différence • ↘ **de fécondabilité** avec ↗ avortements spontanés précoces • **Augmentation du risque de diminution de la fertilité** proportionnelle à l'exposition
Effets sur le développement	**Avortements spontanés** : 8 études	• Accroissement du risque dans 3 études • Fonction du niveau d'exposition aux dérivés de la **série E**, pas concluant pour série P
	Effets malformatifs : 5 études	• Étude cas-témoins multicentrique 1989-1992 à partir de 6 registres de malformation dans 4 pays européens (France, Italie, Pays-Bas, Écosse) ➡ Augmentation du risque global de malformations (x1,44) ‣ anomalies du système neural (x1,94) ‣ anomalies multiples (x2) ‣ fente orales (x1,97) ➡ professions touchées : femmes de ménage, cuisinières et serveuses, coiffeuses, aides soignantes … ➡ EG les + utilisés : surtout **EGBE et DEGBE** • Autres études aboutissant aux mêmes conclusions

Classification et législation

Du fait de ses effets sur le développement et la reproduction, certains EG ont été classés

- **Substances reprotoxiques catégorie 1A et 1B** :
  - « substances devant être assimilées à des substances **altérant la fertilité** et/ou causant des **effets toxiques sur le développement** dans l'espèce humaine » :
  - **EGME, EGEE, EGDME, EGDEE, DEGDME, TEGDME, 1PG2ME**

- **Substances reprotoxiques catégorie 2** :
  - « substances **préoccupantes pour la fertilité** dans l'espèce humaine et/ou substances préoccupantes pour l'Homme en raison d'**effets toxiques possibles sur le développement** » :
  - **DEGME** : EG reprotoxique le plus utilisé en Europe

- 1997 à 2004 : textes réglementant l'utilisation des EG => en ont interdits certains

- Décret 1e février 2001
  - **Réduction de l'utilisation des substances reprotoxiques 1 ou 2** sur lieu travail par substitution si techniquement possible
  - Les **femmes enceintes ou allaitantes** ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction

- REACH 1e juin 2009 : **limitation de mise sur le marché et d'emploi** de la plupart des EG reprotoxiques

Conclusion

★ **EG série E** :
- **toxicité hématologique ,**
- **Reproduction**
- **Développement**

★ **EG série P** semblent bcp **moins toxiques**

★ Mais **attention** aux **impuretés de la série P** qui se comporte comme la série E

★ Surtout qu'il y a une substitution dans produits de consommation des EG de la série E par ceux de la série P

Toxicologie des radioéléments

Partie 1 - I -Rayonnements ionisants : définition et caractéristiques

Deux types de rayonnements :

• Les particules chargées

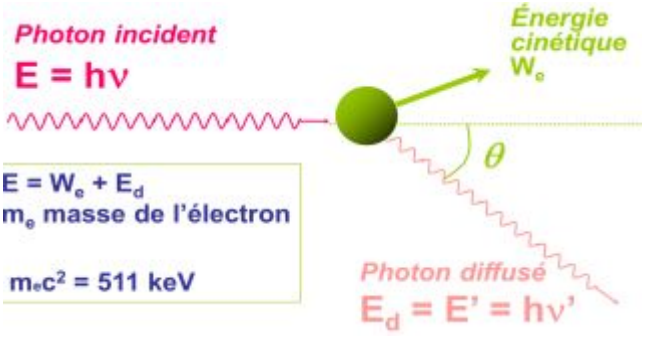
- Résultent de la radioactivité le plus souvent (des noyaux radioactifs)
- Elles épuisent la totalité de leur énergie cinétique dans la matière
- **Directement ionisants**

• Les photons (>13,6 eV) :

- Rayonnements électromagnétiques
- Loi d'atténuation => communiquent à la matière qu'une partie de leur énergie, en fonction de l'épaisseur de la matière.
- **Indirectement ionisants** (une fois les interactions finies, ils communiquent leur énergie essentiellement aux électrons).
- (idem pour les neutrons)

Photons : rayonnements électromagnétiques = rayonnement photonique

Rayons gamma (résultent de la déexcitation des noyaux radioactifs)
et des **rayons X de réarrengement** ((résultent de la déexcitation des atomes radioactifs) et X de freinage (spectre continu)
On peut les voir comme la propagation d'ondes électromagnétiques ou comme **quantum d'énergie** qui sont communiqués à la matière.
La gamme d'énergie couvre une très large plage d'énergie . Ce qu'il faut connaître c'est **le seuil de 13,6 eV = limite du domaine des rayonnements ionisants**. C'est l'énergie d'ionisation des hydrogènes des molécules d'eau, donc de la matière vivante. Cette énergie permet d'arracher des électrons à la matière vivante.



Interactions des photons avec la matière

Elles peuvent se faire
Avec les atomes : effet photoélectrique => absorption totale (E de liaison) et probabilité proportionnelle à Z3/E3

Avec les électrons : **diffusion Compton (tissus biologiques)**

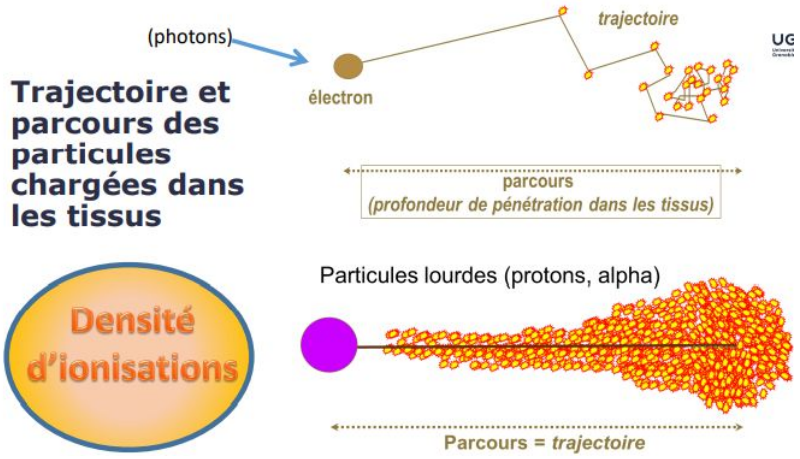
Dans tous les cas : activation d'un électron, qui se comporte comme un électron primaire (d'où la notion de rayonnement **indirectement** ionisant)

Interactions des particules chargées avec la matière

Elles peuvent se faire :
Avec les électrons ++++ => choc « frontal » (rare) et **choc « à distance » ++++ (tissus biologiques)**

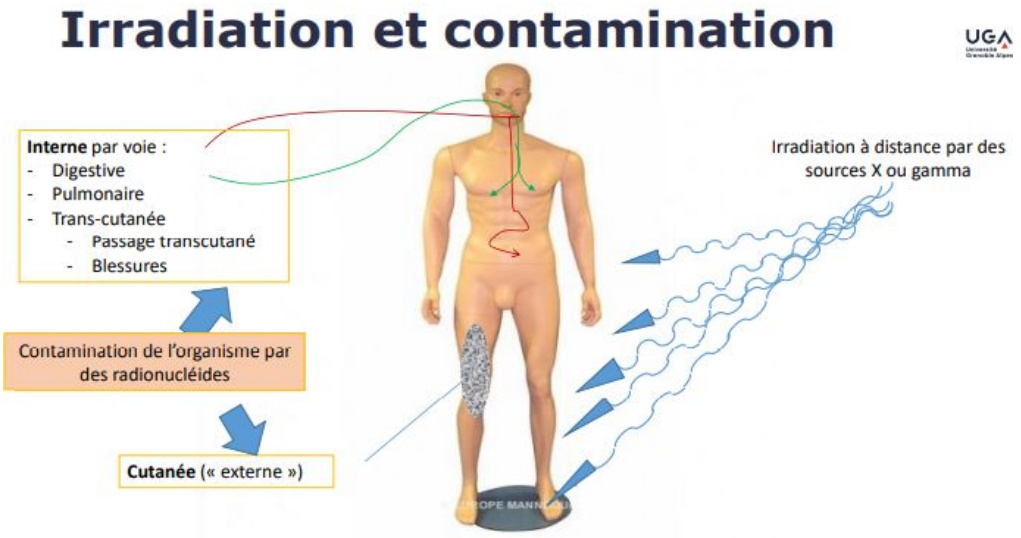
Avec les noyaux (dans les matériaux lourds) => choc « frontal » (rare) et interaction à distance : rayonnements de freinage (X)

Les particules chargées primaires ou secondaires interagissent avec les électrons du milieu ce qui conduit à des phénomènes d'excitations et d'ionisations



Quand on parle de **radioactivité** on parle de particules **alpha** et **d'électrons**. Les électrons peuvent être d'élections bêta (issues d'une désintégration bêta d'un radionucléide) ou un électron du milieu activé par une intégration en cas d'irradiation par des photons.
La particule chargée épuise son énergie selon une trajectoire qui,
→ dans le cas des électrons, va être longue (mm ou cm) et tortueuse, avec des **interactions majoritaires en fin de trajectoire**. La distance moyenne parcourue s'appelle le parcours.
→ dans le cas de particules lourdes la trajectoire et le parcours se confondent. La particule va avoir une vitesse moindre et sera vite ralentie. La trajectoire et le parcours sont plus courts mais avec une densité d'ionisation très très supérieure.

Comme les **effets dépendent de la densité d'ionisation**, les électrons et les particules alpha ont des effets biologiques très différents.



Sources naturelles	Activité radioactive
Terrain sédimentaire	1000 Bq/kg
Sol granitique	3000 Bq/kg
Pechblende	10 000 Bq/kg
Eau de pluie	Entre 0,3 et 1 Bq/l
Eau minérale	Entre 2 et 4 Bq/l
Engrais	Entre 500 et 5000 Bq/kg
Pomme de terre	150 Bq/kg
Lait	80 Bq/l
Eau de mer au large	12 Bq/l
Moules	10 à 120 Bq/kg
Huîtres	50 Bq/kg
Poissons	Entre 20 et 400 Bq/kg

Les différents types d'exposition

Corps humain	environ 4 500 Becquerels (Bq) de potassium 40, et 3 700 Bq de carbone 14 (pour un homme de 70 kg)	
Poisson	100 Bq/kg	
Pomme de terre	100 à 150 Bq /kg	
Huile de table	180 Bq/kg	
Lait	80 Bq/l dont 50 Bq/l dus au potassium 40	
Eau minérale	radium 226 : 1 Bq/l ou uranium : 2 Bq/l (parfois beaucoup plus pour certaines eaux)	
Eau de pluie	0,3 à 1 Bq/l	
Eau de mer	10 Bq/l	
Sol sédimentaire	400 Bq/kg	
Sol granitique	8 000 Bq/kg	

II -

On distingue 2 cas :

- l'irradiation à distance (accident d'exposition par exemple)
- la **contamination interne** par des radionucléides ce qui nous intéresse.

L'organisme incorpore de la radioactivité (si on est sur la peau on parle de contamination externe mais c'est différent de l'irradiation à distance !).
On note que le passage transcutané est rare naturellement car la peau est une excellente barrière mais si on a des brûlures ou des blessures la radioactivité passe dans le sang.

A gauche, tableaux de valeurs. Lorsqu'on parle de toxicité de radioéléments on peut penser que toute radioactivité est toxique, or, le corps humain est lui-même radioactif.

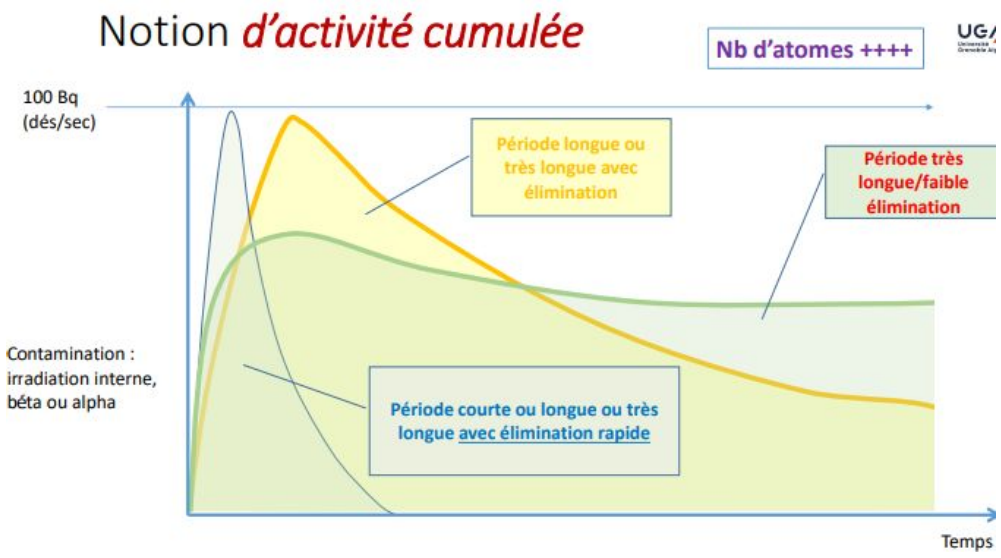
Certains aliments sont aussi radioactifs. L'organisme est adapté.

On va donc parler de toxicité lorsque la radioactivité est non naturelle, supérieure, importante.
=> fait émerger la notion de **quantité** de radioactivité à partir de laquelle l'organisme commence à être en danger.

Contamination par des radionucléides - Toxicologie des radioéléments

• Conséquence : irradiation de l'organisme contaminé :
Par les particules chargées ++++
Très peu par d'éventuels rayons gamma ou X (qui sont émis vers l'extérieur)

• Contamination **cutanée**, externe : conséquences cutanées => décontamination relativement facile.



• Contamination **interne** : dépend de la biodistribution, peut toucher tous les tissus en fonction du métabolisme => décontamination plus difficile.

• **Période** : un sujet est contaminé mais l'irradiation se fait dans le temps. Le sujet ne présente pas de symptômes tout de suite. La contamination se fait selon la décroissance de la radioactivité. Cette décroissance se fait en fonction d'une part de **la décroissance physique,** et aussi de l'**élimination biologique**. On a donc une période radioactive (ou physique) Tp et une période biologique.
Les 2 périodes combinées donnent la **période effective : Te = Tp .Tb /(Tp+Tb)** => toujours plus courte.

Contamination radioactive

	Période physique	Nature du ray^t	Absorption digestion	Absorption inhalation	Organe cible	Période biologique
Césium ^{137}Cs	33 ans	β, γ	●		muscle	> 15 jours
Iode ^{131}I	8 jours	β, γ	●		thyroïde	> 30 jours
Plutonium ^{239}Pu	244 siècles	α	●	●	os, tube digestif, poumon	> 100 ans
Ruthénium ^{106}Ru	1 an	β^-	●		rein	> 20 jours
Strontium ^{90}Sr	28 ans	β^-	●	●	os, rein, foie, vessie	> 200 jours
Uranium ^{238}U	45.10^6 siècles	α	●	●	poumon, os	> 100 jours

Facteurs de nocivité de l'exposition <u>interne</u> par contamination :
- Voie d'absorption
- Activité incorporée (quantité de matière radioactive)
- Nature du radioisotope (WR)
- Caractéristiques physiques : période, énergie
- Organes cibles concernés : **BIODISTRIBUTION**

Notion d'*activité cumulée* *ce qui compte !*
Résumé de ce qu'on a dit avant

Irradiation <u>externe</u> : Transitoire (durée d'exposition au faisceau) (« aiguë ») et dose variable, débit de dose variable mais plutôt élevé

Irradiation <u>interne</u> par contamination
- Dose variable
- Débit de dose faible
- Prolongée
- dépend de la décroissance radioactive ET de la période biologique
  → **période effective Te = Tp .Tb /(Tp+Tb)**

Ici exemple de périodes physiques et biologiques en fonction des radioéléments.

Par exemple, le plutonium ne s'élimine jamais, elle est très toxique, même si l'activité reste faible.

L'uranium est un produit naturel, la radioactivité est incontournable mais heureusement est très diluée dans

Remarque : la médecine nucléaire
• « contamination » volontaire, recherchée, de l'organisme par un médicament radiopharmaceutique (MRP)

• Outil d'exploration de la physiopathologie
• **Innocuité totale** car les doses reçues sont **très faibles** et pas d'action pharmacologique

A l'opposé exemple : Polonium 210 (210Po) c'est un émetteur alpha de période radioactive de 138 jours et 9 heures. Il est généré par suite de désintégrations, en partant de l'uranium 238, passant, entre autres, par le radium 226, le radon 222 et le plomb 210 et aboutissant au polonium 21, puis se terminant par le plomb 206 stable.

Intoxication au Polonium 210 (210Po)

Le polonium est un élément hautement radioactif et toxique : même pour de faibles quantités (quelques microgrammes), la manipulation de 210Po est très dangereuse et nécessite un équipement spécial et des procédures strictes. Il est présent dans la cigarette.

Absorbé dans les tissus, il provoque des dommages directs par émission de particules **alpha**. L'absorption de 1 à 10 microgrammes est suffisante pour provoquer la mort.

L'activité maximale admissible pour du polonium ingéré est de 1100 becquerels (Bq) soit l'équivalent à 6,6 × 10-12 grammes.

À masse identique, le polonium est environ **106 fois plus toxique que le cyanure** de sodium ou le cyanure de potassium, mais le corps humain contient 30 Bq de 210Po.

L'activité maximale admissible pour du polonium ingéré est seulement de 1100 becquerel, soit l'équivalent à 6,6×10-12 gramme

L'espion russe Alexandre Litvinenko a été assassiné par empoisonnement avec cette substance en 2006. La quantité de polonium 210 qui lui aurait été « administrée » était probablement très élevée (décès en 3 semaines) : on peut imaginer qu'il s'agissait de quelques microgrammes de polonium 210. di22

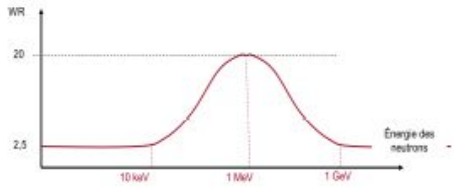
III - Mécanismes d'action toxique

L'échelle de temps au départ est extrêmement rapide au départ lorsqu'on parle de rayonnement ionisant. Les rayonnements génèrent des radicaux libres qui sont des espèces réactives.

Type de rayonnement	Facteur de pondération pour les rayonnements, w_R
Photons	1
Électrons et muons	1
Protons et pions chargés	2
Particules alpha, fragments de fission, ions lourds	20
Neutrons	Une courbe continue en fonction de l'énergie des neutrons (voir la figure B.4 et l'équation B.3.16)

1 : toutes les valeurs concernent les rayonnements incidents sur le corps ou, pour les sources internes, émis à partir de la source.

Tableau B.4. Facteurs de pondération pour les rayonnements[1] dans les Recommandations de 2007.



Source ICRP 2007

28

Chronologie des événements après exposition de la cellule aux RI → Lésions de l'ADN → Lésions moléculaires → Effets cellulaires Effets tissulaires → Conséquences sur l'organisme

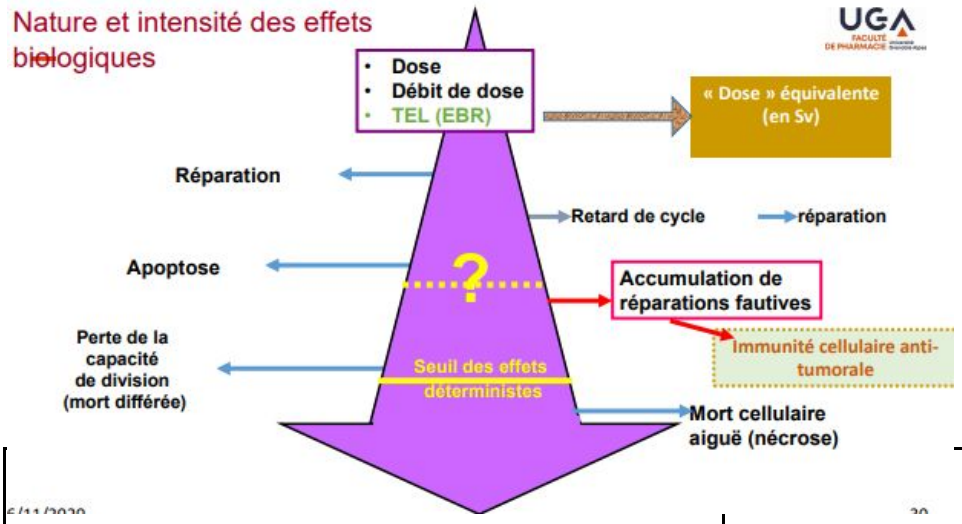
Paramètre essentiel : la dose : C'est **l'énergie absorbée par unité de masse.** Unité : joule par kilogramme ou **gray** (1 Gy = 1 J.kg-1)

- Fortes doses : responsables d'effets déterministes, en pratique **> 500 mGy**
- Faibles doses : entre **100 et 500 mGy** (dose vraie) ou entre **100 et 500 mSv** (dose efficace) : pas d'effets déterministes mais risque stochastique (cancers) avéré
- Faibles doses : < 100 mSv : aucun effet démontré, y compris stochastique
- Très faibles doses : **<10 mSv** peuvent être négligées (?)
- Importance +++ du **DÉBIT DE DOSE** et pour la contamination radioactive, de la **PÉRIODE EFFECTIVE**

La prise en compte de la nature des rayonnements : notion de dose équivalente

▪ C'est la dose **pondérée** par un facteur tenant compte du **type de rayonnement** (facteur de pondération lié au rayonnement)
▪ « il vaut mieux recevoir sur la tête un kilo de plume qu'un kilo de plomb »
▪ Il faut tenir compte du pouvoir d'ionisation du rayonnement, c'est à dire du TEL (transfert d'énergie linéique), et pour cela on pondère la dose en Gy par un facteur de pondération lié au rayonnement, WR , qui relativise la gravité, pour une même dose, des dégâts dans les tissus vivants
▪ La dose équivalente est : **H (Sv) = D(Gy).WR**

Les photons sont pris comme référence. Les protons ont une toxicité double, les particules alpha sont 20 fois plus toxiques.



Effets des rayonnements : Il faut distinguer (+++++) :

Les effets déterministes	**Les effets stochastiques**
Précoces (même si traduction clinique peut être retardée) Survenue **obligatoire** au dessus d'un seuil de dose *Gravité proportionnelle à la dose*	**Tardifs** **Aléatoires** : *probabilité accrue de cancer par rapport à la population générale mais faible de survenue* Probabilité augmente avec la dose Dépourvus de seuil ?? Notion de plus en plus discutée *Gravité indépendante de la dose*

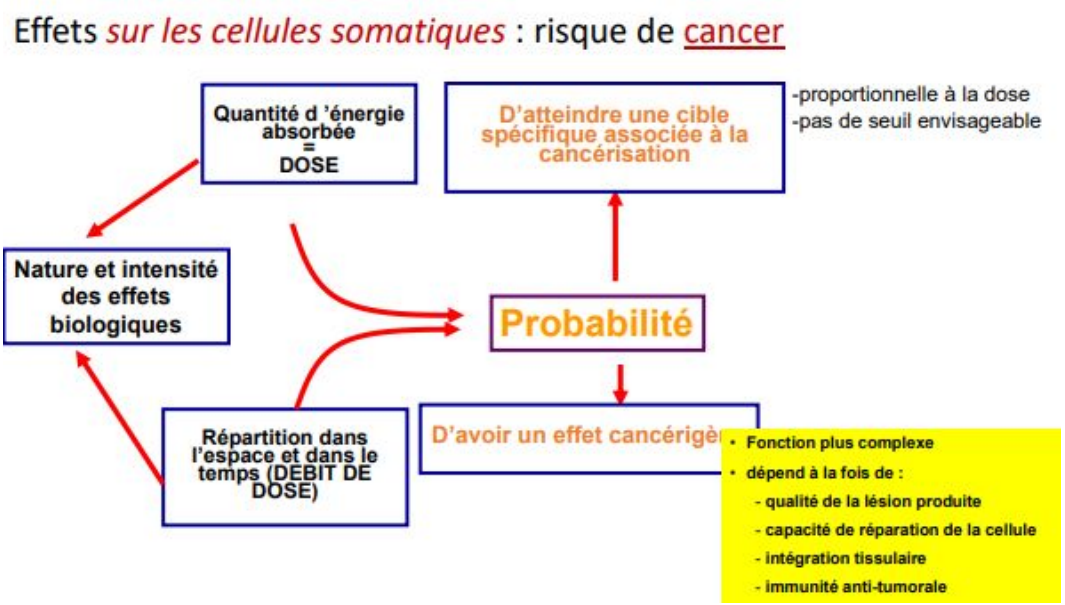
Si on résume : en fonction de la dose, du débit de dose et du radioélément il peut y avoir une réparation cellulaire ou non.

Si les effets cellulaires augmentent on a des effets déterministes qui apparaissent. Les réparations fautives peuvent initier des cellules cancéreuses.

Effets déterministes (précoces)
Ils comment au niveau cellulaires : mort cellulaire immédiate ou différée. Ensuite il y a des effets tissulaires : dépendent du pourcentage de cellules tuées.
Enfin effets sur l'organisme, qui dépendent de la zone irradiée : effets localisés et cas particulier de l **'irradiation corporelle totale** (le radionucléide se distribue dans l'organisme, de façon hétérogène => il faut s'intéresser aux organes cibles).

Le domaine des effets déterministes ne concerne que les **fortes doses** (**> 0,5 Gy**).

Irradiation interne par contamination
Rappels :
- Irradiation **hétérogène**, qui dépend de la biodistribution
- Irradiation **continue**, prolongée, à (relativement) bas débit de dose
- Notion de « dose engagée » (activité cumulée dans les tissus)



Conséquence : les **manifestations cliniques** seront très **variables** selon :les organes cibles, l'activité ingérée/inhalée/incorporée, la nature des radionucléides (WR, caractéristiques physiques : période, énergie) et leur période effective.

Effets stochastiques (tardifs)
Commencent aussi par des phénomènes cellulaires : réparation **fautive** et mutations **non** létales
•Effets sur les cellules **somatiques** : risque de **cancer**
• Effets sur les cellules *germinales* : risque de *transmission d'anomalie génétique*

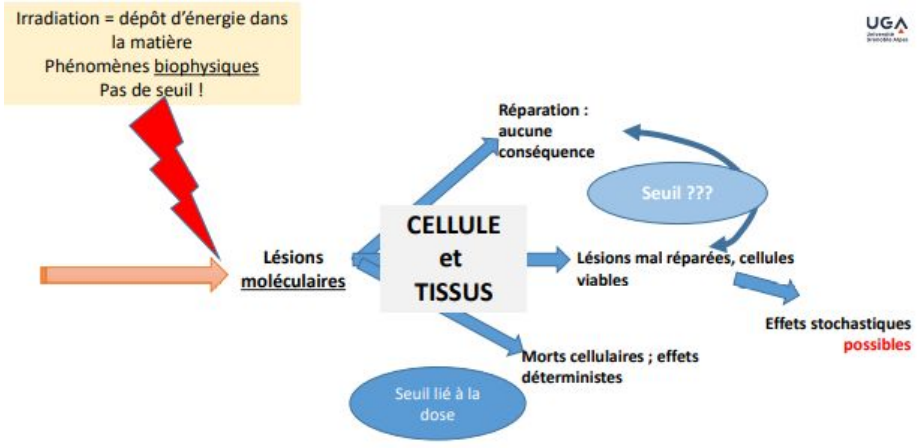
Dans tous les cas, il ne s 'agit que d 'un RISQUE (plus de « chances » de ne rien avoir…)

Effets génétiques
Les études sur les descendants des populations irradiées *(Hiroshima/Nagasaki / Malades traités par radiothérapie / Travailleurs exposés aux rayonnements / Populations exposées aux retombées des essais nucléaires / Tchernobyl / Populations vivantes en zones de fortes irradiation naturelle*) **Ne montrent pas d'arguments en faveur de la transmissibilité des altérations génétiques chez l'homme**

N.B. Néanmoins, une contraception peut être recommandée dans les 6 premiers mois qui suivent un acte de radiothérapie, comme par exemple le traitement d'un cancer de la thyroïde par iode-131,

On a une quantité d'énergie absorbée qui correspond à la dose. Cette dose est répartie dans le **temps** (débit de dose), et dans **l'espace** (biodistribution), ce qui conditionne la nature et l'intensité des effets biologiques.

Il ne faut pas confondre la probabilité d'avoir des **atteintes moléculaires** (proportionnels à l'énergie) de la **probabilité d'avoir un effet cancérigène**.



Relation linéaire sans seuil…
Postulée au départ pour pallier l'absence de données, puis maintenue sur la base de « excès de protection ne nuit pas… »
Devenue un dogme avec le temps, pourtant : **Aucune preuve ou argument en faveur d'une surincidence de cancers pour les doses de moins de 200 mSv**…

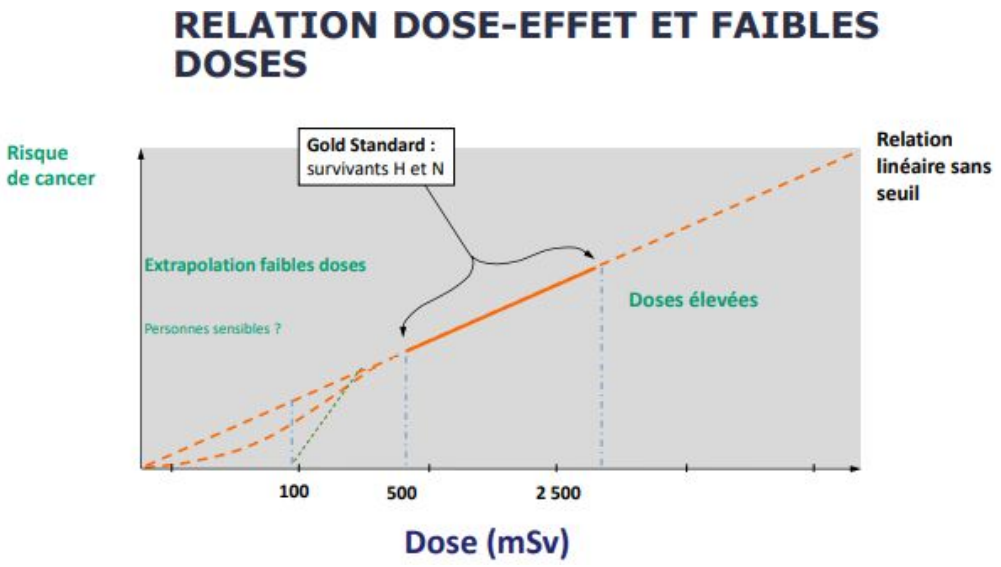
Prise de conscience des effets délétères du «toujours moins de dose» : **radiophobie** conduisant à de mauvaises décisions ou des craintes injustifiées et parfois anxiogènes, ou induisant des comportements inadaptés

Données radiobiologiques récentes plaident en faveur d'un seuil pour les effets stochastiques, voire d'un effet protecteur des (très) faibles doses.. D'où une très sérieuse remise en question de cette RLSS.

Défense contre la cancérogenèse : niveau cellulaire
• Sénescence / arrêt de cycle
• Mort cellulaire des cellules transformées : apoptose / autophagie / nécrose
• Apoptose radio-induite

Défense contre la cancérogenèse : niveau de l'organisme
• Stimulation de l'immunité anti-tumorale => très efficace.

Ce qu'il faut retenir



▪ **Faibles doses (<200 mSv) :**
→ Absence de surincidence de cancers («l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence» ?)
→ Données récentes de radiobiologie en faveur d'une bonne résistance cellulaire et tissulaire, d'où un probable seuil (très individu dépendant)
→ Le cas des sujets « hypersensibles »… ne vient pas contredire
▪ RLSS Aucun fondement scientifique, ce postulat est utile pour la radioprotection, donc pertinent pour la RP du personnel et du public. Mais il est à fortement relativiser pour les patients dans le cadre de la relation bénéfice / risque car tout porte à croire que le risque lié aux doses **< 200 mSv est négligeable.**
Actuellement les bases biologiques de la radioprotection sont remises en question. Des doses limites réglementaires (en particulier celles qui concernent la population) semblent **extrêmement prudents**, ce qui pourrait ne pas être sans inconvénient

Deux pièges à éviter
Ne pas encourager la peur des radiations : croire que toute dose si faible soit elle entraîne un danger est excessif
Ne pas négliger les effets des radiations lorsque les doses sont significatives, en pratique supérieures à 200 m

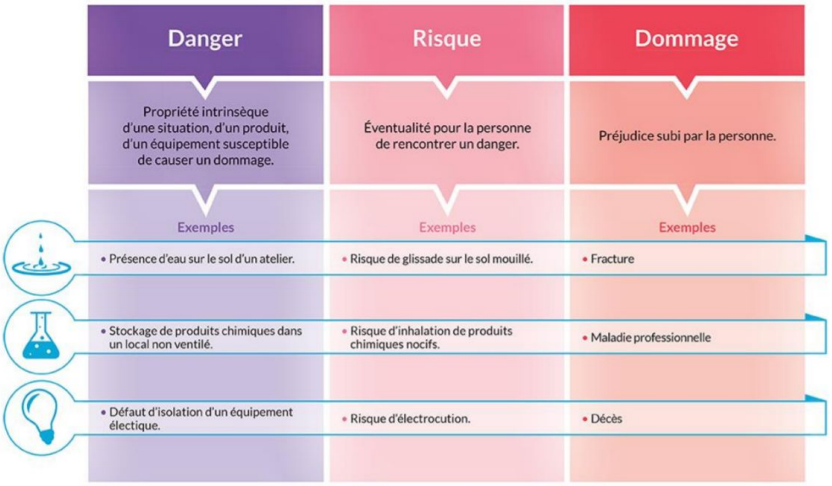
Toxico - Toxicologie professionnelle et environnementale | *R.Persoons*

◆ Définitions

Toxicologie professionnelle et environnementale: discipline qui vise à étudier l'impact de l'exposition à des nuisances (chimiques, biologiques, physiques) sur la santé des populations. On distingue en fonction de la population concernée:
▪ La **Toxicologie Professionnelle** : expositions professionnelles liées au seul **travail**
▪ La **Toxicologie Environnementale** : expositions **globales** liées à la pollution de l'air, l'alimentation, le travail,…

Danger ≠ **Risque** ≠ **Dommage**
Danger : lié à la **propriété** de **toxicité** des produits chimiques
Risque **d'inhalation** de ces produits
Dommage : **maladie professionnelle**, qu'on cherche à prévenir

Exposition: **intensité** du **contact** entre le sujet et la nuisance.



◆ Distinctions professionnel ⇔ environnemental

En **milieu professionnel**, principales voies d'exposition = inhalation et voie cutanée.
Période d'exposition = **période** de **travail journalière** *(8h par jour, 5 jours par semaine et environ 220 jours / an pour une durée d'exposition totale d'environ 40 ans)*.
Population exposée : **adultes** habituellement en **bonne santé**

Toxico professionnelle et environnementale dangers = agents physiques, chimiques, biologiques et psychosociaux.

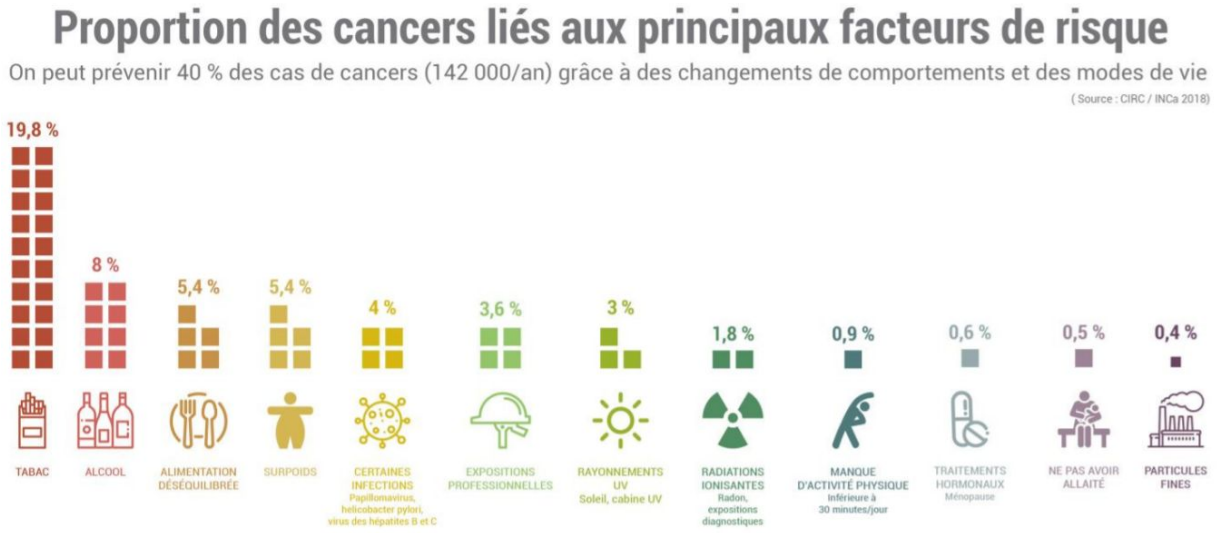
La **toxicologie environnementale** va considérer les dangers dans une variété de milieux beaucoup plus large : air, sol, eau, alimentation.
Voies d'exposition = aussi + larges : toujours inhalation et voie cutanée mais **ingestion** aussi considérée comme voie **principale** en milieu environnemental.
Période d'exposition beaucoup plus longue : souvent la **vie entière**.
Populations sur lesquelles on travaille intègrent certaines **populations fragiles/sensibles** : enfants, personnes âgées, malades, femmes enceintes.

◆ Enjeux sanitaires justifiant la démarche

Quelques chiffres:
→ Part des **cancers** attribuable à des **expositions professionnelles** = estimée **entre 4,5 et 8 %** *(Santé Publique France)*
→ *Enquête SUMER (2010)*: 2,2 millions de salariés exposés à ≥ 1 produit chimique cancérogène au cours de la semaine précédant l'étude, soit environ 1 salarié sur 10
Principaux cancérogènes concernés: gaz d'échappement diesel, les huiles minérales entières, les poussières de bois et la silice cristalline.

Schéma ci dessous : **facteurs de risque** qu'on connaît bien (**tabac** : explique à lui seul près de 20% des cas de cancer en France, **l'alcool** avec 8%)

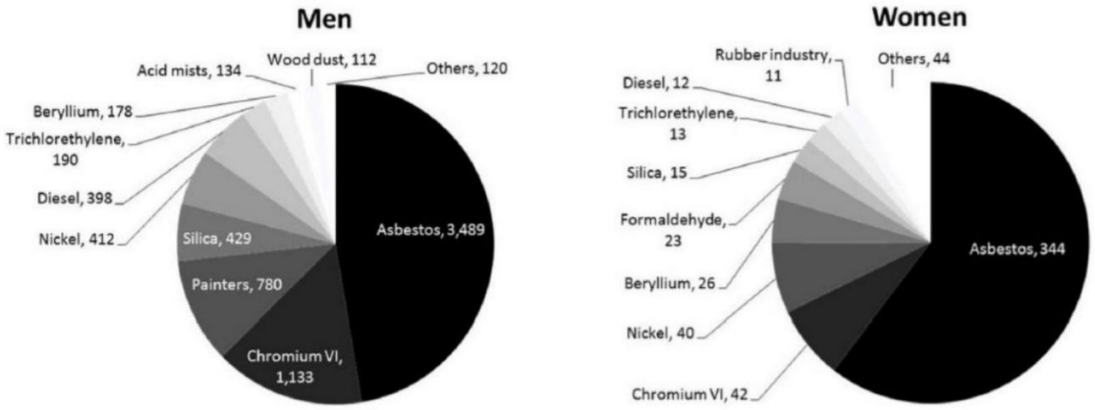
Expositions professionnelles : **3,6% des cas de cancers** tout compris, proportion très variable d'un agent cancérogène à l'autre → amiante : 85% des cas mésothélium de la plèvre liés à cette exposition, et d'autres cancers pour lesquelles cette fraction ("fraction attribuable") est beaucoup + faible.



◆ Objectifs de la toxicologie professionnelle/environnementale

◇ Prévention des pathologies liées au travail ou à l'environnement:
◇ Pathologies professionnelles

7905 nouveaux cas de cancer en 2015 attribuables à l'exposition professionnelle (7336 hommes, 569 femmes), représentant 2,3% de tous les cas de cancer → nombre non négligeable, majorité d'hommes



Principaux agents chimiques concernés : amiante très majoritaire, devant le chrome hexavalent (facteur de risque de cancers broncho-pulmonaires), exposition chez les peintres, la silice cristalline, exposition au gaz d'échappement diesel (aussi FDR cancer broncho-pulmonaire), le trichloréthylène (entraîne cancers des reins), poussières de bois (FDR cancers de l'ethmoïde).

◇ Prévention des pathologies liées au travail ou à l'environnement

Pathologies environnementales: conséquences de la **pollution atmosphérique** : étude en 2016 a estimé que la pollution de l'air était responsable de 5,5 millions de décès à travers le monde en 2013 avec une répartition géographique très hétérogène, 2 pays sortant du lot :

- **Inde** : 920 000 décès
- **Chine** : 910 000 décès attribués à la pollution de l'air

Air intérieur (utilisation charbon, bois pour le chauffage) et **extérieur** (usines chimiques, transports, agriculture)
Causes de décès issus de cette pollution atmosphérique : pb cardiovasculaires, ischémiques, infarctus, maladies pulmonaires chroniques obstructives, infections des voies respiratoires, cancers broncho pulmonaires.

Un des FDR principaux des **pathologies broncho pulmonaires** cancérogènes ou non = exposition aux **particules fines ⇒ PM2,5** (particules de diamètre 2,5 microns)
Répartition géographique de la concentration de ces particules fines : pays proches de **l'Équateur** (afrique du nord, inde, émirats arabes, chine) sont ceux dans lesquels les concentrations de ces particules fines sont les plus fortes. Dans certains de ces pays que les cas de cancers liés à la pollution atmosphérique sont les plus élevés.

L'étude des concentration de ces particules = important pour la prévention de ces pathologies pulmonaires, on sait que sur ces particules fines viennent se fixer des polluants toxiques (métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques) qui peuvent entraîner des **effets inflammatoires**, du **stress oxydatif** ou des **effets génotoxiques**.

⇒ Un des sujets de la toxico environnementale = évaluer répartition de la concentration de ces particules fines afin d'évaluer l'impact sanitaire au niveau pulmonaire de ces expositions. ⇐

◇ Pathologies environnementales

Risques de cancers liés à la consommation d'**aliments ultra-transformés** (ajout d'additifs : colorants, conservateurs, excipients…)
Une ↗ de 10% de la consommation d'aliments ultra-transformés est associée à une augmentation **significative** ≥ 10% du risque de cancers (tous confondus et du sein)

Étudier l'impact d'un mode de vie et de l'habitude alimentaire des sujets sur la conséquence en termes de pathologie (et de cancers) liés à la toxicité de ces additifs dans les aliments ultra transformés.
Autre application de la toxico environnementale

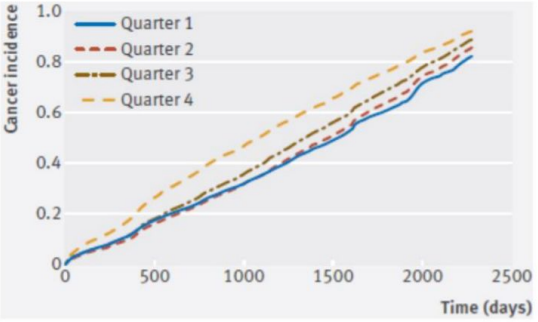


Fig 2 | Cumulative cancer incidence (overall cancer risk) according to quarters of proportion of ultra-processed food in diet

Risques de modifications hormonales liées à l'exposition à des **perturbateurs endocriniens (PE)** : soit mimer l'action de certaines hormones, soit entraîner une action positive ou négative sur la sécrétion ou la régulation de ces hormones humaines.
Hormones sécrétées au niveau hypophyse, SR, pancréas, hypothalamus…
Beaucoup de substances chimiques couramment présentes dans l'environnement quotidien sont avérées ou suspectées PE :

- éthylterbutiléther : additifs utilisés dans l'essence
- bisphénols : BPA présent dans certaines matières plastiques : interdites
- phtalates : très présents dans de nombreuses matières plastiques
- retardateur de flamme : textiles, plastiques, bois
- benzoapyrène : produit de dégradation, généré dans des processus industriels

Exemples de PE	Utilisations
Additifs essence (MTBE / ETBE)	Fabrication et distribution de carburant
Bisphénols (A, S)	Résines époxydiques, papiers thermiques
Phytosanitaires	Secteur agricole, espaces verts
Phtalates (DEP, DBP)	Matériaux plastiques
Retardateurs de flamme (perfluorés)	Traitement des textiles, plastiques et bois
Sous-produits de dégradation (BaP)	Plusieurs procédés industriels
Biocides (acide borique)	Industrie chimique

◆ Méthodologie d'évaluation des risques toxicologiques

Démarche d'évaluation des risques toxicologiques en **4** étapes, **avant de prévenir** ces pathologies environnementales ou professionnelles :

1. **Toxicité des agents étudiés** (aiguë/chronique, locale/systémique, réversible/irréversible)
2. **Valeurs toxicologiques applicables** (VLEP, VLB, VTR, VGAI…)
3. **Évaluation des expositions** (prélèvements d'air, d'urines, de sang, d'eau, d'aliments…)
4. **Estimation des risques** (probabilité de pathologies ou de dommages)

I: Toxicité aiguë
II: Corrosion cutanée / irritation cutanée
III: Lésions oculaires graves / irritation oculaire
IV: Sensibilisation respiratoire ou cutanée
V: Mutagénicité pour les cellules germinales
VI: Cancérogénicité
VII: Toxicité pour la reproduction
VIII: Toxicité pour certains organes cibles – Exposition unique
IX: Toxicité pour certains organes cibles – Expositions répétées
X: Danger par aspiration
XI: Danger pour le milieu aquatique
XII: Danger pour la couche d'ozone

⇒ Etape 1: Evaluation des dangers / de la toxicité

Étape bibliographique, recherche documentaire. Une fois que la/les substances chimiques qui sont l'objet de l'étude sont identifiées, étude de

- **l'étiquetage** des produits chimiques,
- les Fiches de Données de Sécurité (**FDS**),
- estimer si certains **produits** de **dégradation** ou impuretés sont susceptibles d'apparaître au cours de l'activité professionnelle ou au cours imprégnation environnementale

+ **caractériser la toxicité** de cette substance / ce mélange :

- aiguë à court terme / chronique après plusieures semaines/mois d'exposition
- effets locaux au niveau du point d'entrée, de contact de l'organisme (yeux, peau, poumons) / effet systémique général diffus à plusieurs organes
- réversible ou non ?
- cancérogène ou non ?

⇒ Etape 2: Relations dose-effet ou dose-réponse (seuils de toxicité)

Identifier la présence de seuils de toxicité. VTR = Valeur Toxicologique de Référence / VLCT : Valeur Limite Court Terme / VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

Valeurs Toxicologiques pour étude environnementale (population générale, vie entière)

- VTR **« à seuil de dose »** : utilisées généralement pour les substances à effets non cancérogènes et cancérogènes non génotoxiques.
  ⇨ dommages au-delà d'une certaine dose, gravité proportionnelle à la dose d'exposition.
  ⇨ VTR = quantité de substance à laquelle un individu peut être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste.
  ⇨ ex. Dose Journalière Admissible (DJA), VGAI, VTR.
- VTR **« sans seuil de dose »** : utilisées généralement pour les substances à effets cancérogènes génotoxiques.
  ⇨ probabilité, même infime, qu'une seule molécule pénétrant dans l'organisme provoque des effets néfastes (à l'origine du cancer).
  ⇨ VTR = augmentation de la probabilité (par rapport à un sujet non exposé) qu'un individu exposé développe une pathologie lorsqu'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance.
  ⇨ Excès de risque unitaire (ERU).

35

Valeurs Toxicologiques pour étude professionnelle (population de travailleurs, 40 ans)

- **Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)**:
  ⇨ valeurs destinées à protéger les travailleurs exposés à des substances chimiques, d'éventuelles pathologies d'origine professionnelle. Elles diffèrent des VTR en cela qu'elles ne protègent pas forcément d'effets considérés comme non graves ou réversibles (exemple d'une irritation), du fait de la possibilité de mettre en œuvre des moyens de protection collectifs ou individuel.

Air des lieux de travail
- ⇨ **VLEP 8h**: vise à protéger à moyen et long terme la santé des travailleurs exposés régulièrement à un agent chimique, pendant la durée d'une vie de travail et, en général, au cours d'une journée de travail de 8 heures.
- ⇨ **VLCT-15 min**: vise à protéger des effets dus à des pics d'exposition, c'est-à-dire sur une durée de 15 minutes. Elle prévient les effets toxiques immédiats ou à court terme (ex : irritation).

Matrices biologiques
- ⇨ **VLB (Valeur Limite Biologique):** limites de concentration dans le milieu biologique approprié de l'agent concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet

40

Après ces 2 étapes : l'évaluateur de risque a identifié et caractérisé la toxicité des substances et a identifié les valeurs toxicologiques de ref ou adaptées associées.

⇒ Etape 3: Evaluation des expositions

= mesurer le niveau de concentration ou d'imprégnation de la population à ces substances !

- Mesures de **dose externe**: prélèvements d'air, d'eau, d'aliments
- Mesures de **dose interne**: prélèvements biologiques (sang, urines) et mesure de marqueurs d'imprégnation → mesure + précise, caractérise ce qui a été absorbé par le sujet
- Mesures d'**effets biologiques précoces**: marqueurs de stress oxydatif, de génotoxicité, profil métabolique lié à l'exposition à ces substances (on mesure la réponse en terme de signaux biologiques de l'organisme à cette agression à des polluants chimiques) = métabolomique, protéomique… → si on veut se rapprocher encore + du risque et des effets sanitaires
- Mesures d'**altérations fonctionnelles**: marqueurs fonction hépatique, rénale… → moins pratiqué, très peu spécifiques de l'exposition au polluant chimique

⇒ objectif général = prendre la méthode d'évaluation des expositions qui est la + précise, la + pertinente et la + spécifique de l'exposition aux polluants

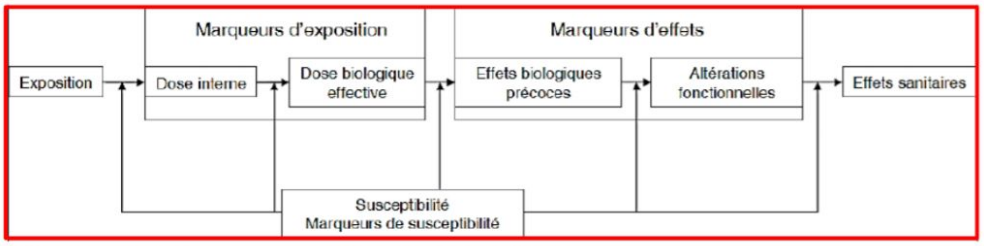


Figure 1. Continuum exposition – effets sanitaires (ANSES 2014)

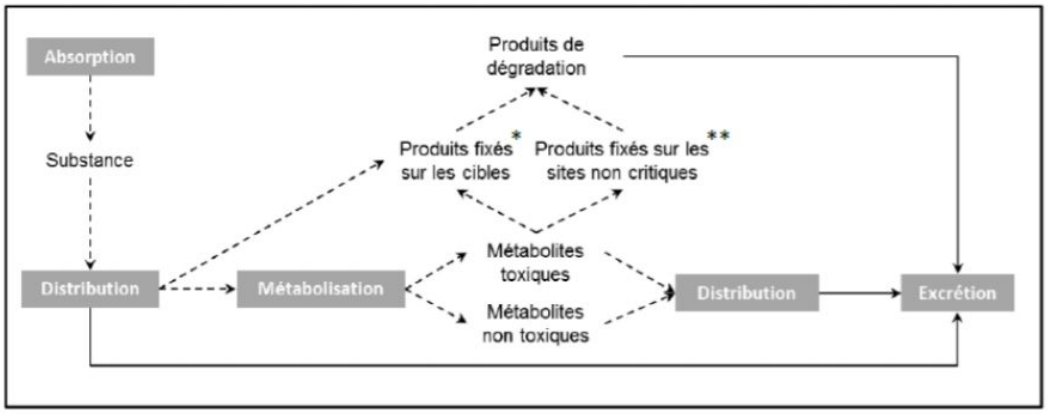
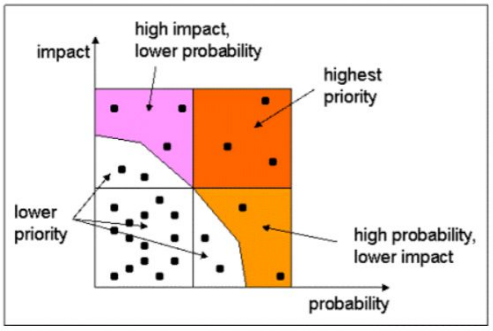


Figure 2. Toxicocinétique de l'agent chimique et de ses produits de transformation dans l'organisme (adapté de (Lauwerys, Hoet 2001)). * HbCO, adduits à l'ADN,... ** adduits aux protéines circulantes,...

⇒ Etape 4: Estimation des risques

Comparaison des niveaux d'exposition (*mesurés dans la 3e étape*) et des seuils de toxicité (*identifiés dans la 2e étape*) afin d'estimer la probabilité des dommages/pathologies et leur intensité



Représentation imagée d'un résultat de l'évaluation des risques, dans différentes populations chaque carré représentant une personne. Estimer le risque, et les **sous populations**, catégories de populations dans lesquelles les risques sont les plus **graves** et les plus **probables** afin de définir des **stratégies de prévention** ou de prioriser des actions de prévention et de protection des sujets.

Regarder est ce qu'il y a un **risque** de pathologie si les expositions **dépassent** les **seuils** de toxicité définis ou quelle est la probabilité de telle ou telle pathologie dans la population que j'étudie pour définir des **stratégies** de **prévention** et de **protection** des populations.

◆ Exemple d'études réalisées en milieu industriel

*→ Risque lié à l'exposition au **benzène** chez les garagistes automobiles, un des principaux **additifs** que l'on retrouve dans les **carburants** essence, sans plomb, présent sous forme de trace (< 1%) dans les carburants automobiles.*

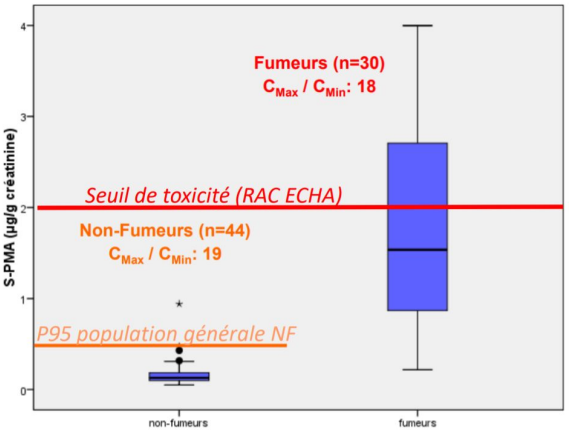
1. Benzène: agent cancérogène certain (IARC 1): susceptible d'entraîner des **leucémies** (effet chronique, systémique).

2. Seuil de toxicité: **VLB** de 2 µg de S-PMA / g de créatinine *(valeur européenne RAC ECHA, 2018)*

S-MPA : acide phénylmercapturique S-PMA : un des **métabolites** du benzène après transformation hépatique

3. Exposition au benzène chez les garagistes liée aux gaz d'échappement lors des réparations/essais moteurs allumés.
Evaluation de l'exposition par des **prélèvements urinaires** et mesure du **S-PMA** chez 74 garagistes (mesure de dose interne)
Schéma : à gauche chez le non fumeurs / à droite chez les fumeurs

4. Résultats: aucun garagiste non-fumeur ne dépasse la valeur RAC mais **40% des sujets fumeurs la dépasse**
Il est possible que cette exposition soit liée à l'exposition professionnelle mais aussi au benzène présent dans la **fumée** de **cigarette**



→ Risque lié à l'exposition aux métaux chez les soudeurs

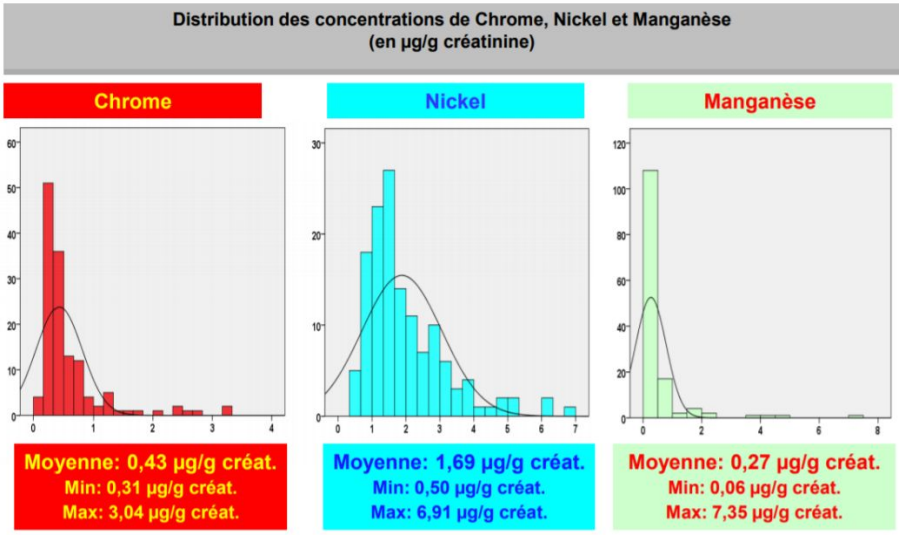
1. **Fumées de soudage**: mélange cancérogène certain (IARC 1): **cancers broncho-pulmonaires** (effet chronique, systémique)

2. **Seuil de toxicité**: 1,8 µg/g de créatinine (chrome) / 5 µg/L (nickel) / Pas de valeur (manganèse)
(il existe beaucoup de polluants émis dans les fumées de soudage, cette étude se limite à plusieurs métaux en particulier : chrome et nickel = à la fois effets sensibilisants/allergisants et impliqués dans la cancérogénèse probable des fumées de soudage (ce sont 2 agents cancérigènes suspectés ou avérés). Manganèse : propriété de substance pouvant entraîner des effets neurologiques)

3. Exposition à plusieurs métaux (Cr, Ni, Mn, Cd, Co…) lors de l'émission des fumées de soudage en fonction du type de procédé de soudage et de la composition des électrodes.
Évaluation de l'exposition par des **prélèvements urinaires** et mesure des métaux urinaires chez 120 soudeurs (mesures de dose interne).

4. Résultats: **~ 5% des soudeurs** présentent des concentrations urinaires de Cr et Ni **dépassant les valeurs maximales admises** : susceptibles chez certains sujets d'entraîner potentiellement un risque de **cancer** après une exposition chronique si les moyens de **protection** adaptés n'étaient **pas** mis en place.

Bien que la majorité des sujets (95%) présentaient un niveau d'imprégnation inférieur aux VTR la majeure partie des ces sujets avaient une imprégnation qui **dépasse celle qu'on retrouvait en pop G** + importante que le témoin **→ actions de prévention pour réduire ces expositions**



Principaux points à retenir

▪ Toxicologie **professionnelle** et **environnementale** : discipline récente (quelques dizaines d'années), en pleine expansion du fait du développement rapide de nouveaux produits (nanoparticules) ou de leur utilisation croissante (plastiques, pesticides et cancers hématologiques, perturbateurs endocriniens…)

▪ Démarche visant à **prévenir** les pathologies liées au travail (« professionnelles ») ou à l'environnement: prévenir pour ne pas avoir à soigner!

▪ **4 grandes étapes** de l'évaluation des risques: **dangers, seuils de toxicité, expositions, risques**

▪ Besoins de recherche importants en l'absence de données toxicologiques connues pour de très nombreuses substances

▪ Enjeux de l'estimation des risques liés à l'exposition à des mélanges (effets additifs / synergiques…) ou à de faibles expositions mais sur la vie entière

Toxicologie Hospitalière

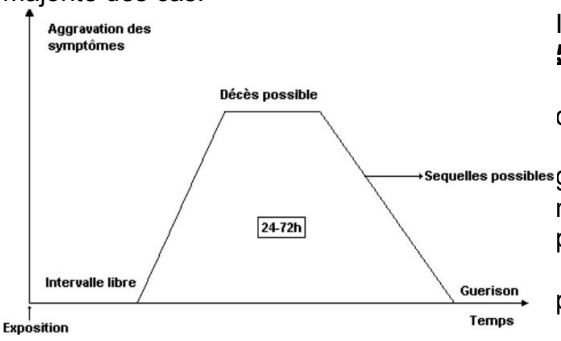
Analyses toxicologiques hospitalières

Domaines d'applications

- Dosage des médicaments dans le suivi thérapeutique pharmacologique
- Dosage médicament et toxiques dans la toxicologie d'urgence
- Conduites addictives pour les patients toxicomane
- Dosage médicaments et toxique dans le cadre de la toxicologie médico-légale ⇒ causes de la morts, soumission chimique, sécurité routière AVP
- Médecine du travail, dont les accidents du travail, suivie des salariés, aptitudes à prendre un poste à risque, ou suivie des salariés toxicomane

Intoxications aiguës

Intoxication la + fréquente ⇒ **intoxication médicamenteuse volontaire aiguë** qui est admise dans le service d'urgence 2 à 3 h post ingestion.
Le + souvent par psychotropes, intoxication de gravité modérée ⇒ évolution favorable dans la majorité des cas.



Intoxication suit un modèle dynamique décomposé en **5 phases**:

- Intervalle libre: diffusion libre du toxique et début des manifestations de l'intoxication
- Phase d'aggravation des symptomes: généralement pendant cette phase que ce fait la PEC médicale ⇒ permet d'éviter phase d'intoxication profonde
- Phase d'intoxication profonde: décès possible du patient.
- Phase d'amélioration: séquelles possibles mais dans 98-99% des cas ⇒ guérison

Enchaînement de ces 5 phases dure en général de 24 à 72h

Orientation diagnostic ⇒ Clinique

- Anamnèse- Interrogatoire de la famille et des témoins
- Examen clinique
- ECG
- *Examens de biologie standard*

⇒Pour ces 4 premiers, il s'agit d'établir la liste des toxiques présumés, vérifier la compatibilité des symptômes présentés avec la nature de ces substances toxiques.

- Evolution des premières heures

⇒ permet d'évaluer la compatibilité entre l'apparition des signes cliniques et le délai d'injection, il faut récolter un maximum d'information pour tenter d'expliquer les symptômes et orienter les recherches

- **Complément d'enquête** sur le patient: identité, profession, circonstance et lieu de découverte, ATCD médicaux et psychiatriques
- Arguments de fréquence ⇒ une drogue ou une substance qui est diffusé au niveau local peut apporter de nouveaux éléments

Orientation diagnostic ⇒ Biologique

Examens de biologie standard:

La présence d'une substance toxique dans l'organisme peut entraîner des anomalies biologiques.
Certains marqueurs biologiques simples peuvent être les témoins de la gravité immédiate de l'intoxication ou de sa gravité potentielle.

- Kaliémie: ↗ lors d'une intoxication aux digitaliques ou ↘ lors d'une intoxication à la chloroquine ou à l'insuline
- Trou anionique: ↗ lors d'une intoxication à l'éthanol ou au méthanol
- ASAT, ALAT (enzymes hépatiques): ↗ lors d'une intoxication au paracétamol

Recherche et regroupement des symptômes en fonction de l'anamnèse ⇒ regarder si un **toxidrome est mis en évidence**
Toxidrome = ensemble de signes cliniques et biologiques et ou électrographique qui oriente le clinicien vers une classe particulière de toxique, il représente le tableau clinique caractéristique **et non spécifique** d'une intoxication.
Il peut s'agir d'une intoxication aiguë suite à la prise d'un médicament ou d'une drogue **mais aussi d'un sevrage.**
L'établissement d'un toxidrome réside dans l'aide au diagnostic, l'indication d'antidote et la surveillance d'intoxication aiguës qu'il procure.

Intoxications aiguës (2)

L'examen clinique doit être complet et **répété** MAIS ne doit pas se focaliser sur la seule recherche de toxidrome.

Myorelaxation	Coma calme, hypotonique, hyporéflexique Simple somnolence, dépression respiratoire modérée	Benzodiazépines, zolpidem, zopiclone, barbituriques, méprobamate[1], phénothiazines sédatives, phénytoïne, valproate de sodium, éthanol
Opioïde	Dépression du SNC, hypoventilation, bradypnée, bradycardie, hypotension, myosis	Héroïne, morphine, codéine, dextropropoxyphène[2], tramadol, méperidine, méthadone, fentanyl, clonidine, etc.
Anticholinergique (atropinique)	Sécheresse cutanéo-muqueuse, soif, hyperthermie, mydriase, tachycardie, rétention urinaire, délire, hallucinations, hyperventilation, agitation	Atropine, belladone et dérivés, champignons (amanite tue-mouche et panthère), solanacées (datura), antidépresseurs tricycliques, phénothiazines, antihistaminiques, antiparkinsoniens
Cholinergique Muscarinique Nicotinique Central	 Sueurs, larmoiement, bronchorrhée, diarrhées, bradycardie, myosis, vomissements Tachycardie, hypertension artérielle, fasciculations musculaires, paralysies État confusionnel, ataxie, coma convulsif	 Acétylcholine, champignons, nicotine, insecticides carbamates et organophosphorés, neurotoxiques organophosphorés (sarin, tabun, soman, VX, etc.)
Sympathomimétique (adrénergique)	Agitation, convulsions, hypertension artérielle, tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, leucocytose, hyperlactatémie,	Caféine, théophylline, amphétamines, cocaïne, LSD, phencyclidine, éphédrine, théophylline, salbutamol
Sérotoninergique	Hyperthermie, dysautonomie, tachycardie, troubles de la conscience, hypertonie, hyperréflexie, myoclonies	ISRS, IRSNA, agonistes spécifiques de la recapture de la sérotonine
Malin des neuroleptiques	Hyperthermie, dysautonomie, tachycardie, troubles de la conscience, hypertonie, ↑ CPK, hyperleucocytose	Neuroleptiques, antipsychotiques
Sevrage	Insomnie, hallucinations, agitation (convulsions), diarrhée, mydriase, sueurs, chair de poule, tachycardie, crampes	Alcool, benzodiazépines, opiacés, méprobamate
Antabuse	Flush cutané, malaise, tachycardie, céphalées, hypotension, hyperventilation	Disulfirame, dithiocarbamate, phénylbutazone, céphalosporines, champignons (coprins), diméthylformamide, chlorpropamide, nifuroxime, trichloréthylène
Effet stabilisant de membrane (ESM)	Aplatissement onde T Allongement QT, QRS Tachycardies supraventriculaires, jonctionnelles ou ventriculaires, ESV, torsades de pointe Bradyarythmie, asystole	Antiarythmiques, antidépresseurs tricycliques, chloroquine, dextropropoxyphène, bêtabloquants

Toxidrome aux opioïdes relevé par la prof.

Lors de la recherche du diagnostic **la clinique prime** mais à chaque fois que:

- Il y a besoin d'une orientation diagnostique sans orientation précise,
- On a affaire à une poy-intoxication,
- On a affaire à un toxique à **syndrome tardif**
- On veut un suivie ou que les signes cliniques et bio ne sont pas conformes à l'anamnèse
- L'évolution n'est pas conforme à l'intoxication supposée

⇒ **On fait appel au toxicologue:** collaboration entre le clinicien et l'analyste pour envisager d'autres hypothèses toxiques.
Le clinicien doit informe le biologiste des anomalies bio afin d'orienter la recherche

Nécessité d'un vrai dialogue et d'une vrai collaboration clinico-biologique

Les objectifs

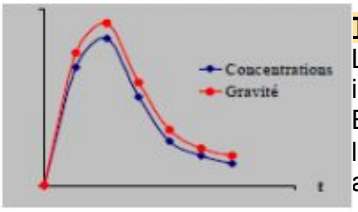
Confirmer ou infirmer une intoxication suspectée

Analyse toxicologue indispensable au diagnostic dans le cas ou:

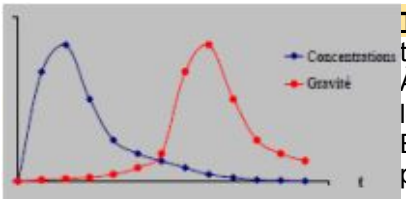
- l'intoxication est certaine mais la symptomatologie est discordante avec le toxique ou la dose présumée ingérée
- l'évolution est divergente de celle qui était attendue
- devant un tableau clinique sévère (coma, convulsions, dépression respiratoire, instabilité hémodynamique, arythmies, altérations métaboliques importantes, psychose)

Il est tout aussi important de confirmer une intoxication que d'exclure une intoxication
Ex: il est important d'exclure une intoxication lors d'un AVC chez un sujet jeune pour poser un diagnostic différentiel et trouver une autre cause, que la cause toxique, à l'AVC

Evaluer la gravité d'une intoxication



Toxiques fonctionnels:
Les concentrations toxiques sont le reflet de la gravité immédiate
Ex: salicylé ⇒ leur [] est directement proportionnelle à l'atteinte métabolique. [] > 900 mg/L ⇒ coma et acidose métabolique



Toxiques lésionnels: les concentrations du toxiques permettent un pronostic
À l'instant «t », les concentrations du toxique sont le **reflet de l'évolution future**
Ex: paracétamol ⇒ risque d'hépatite élevé sur paracétamolémie > 300 mg/L à la 4heure

Les objectifs (2)

Orienter les choix thérapeutique, surveiller et mesurer efficacité

Dans la grande majorité des cas, le traitement est **symptomatique** (réalisé en fonction des perturbations des fonctions vitales et des anomalies biologiques)

Dans certains cas, le résultat de l'analyse toxicologique est **indispensable** :

- **Pour le choix d'une thérapeutique spécifique**

→ Antidote: concentration de digoxine utile pour calcul de la dose de Fab antidigoxine à administrer

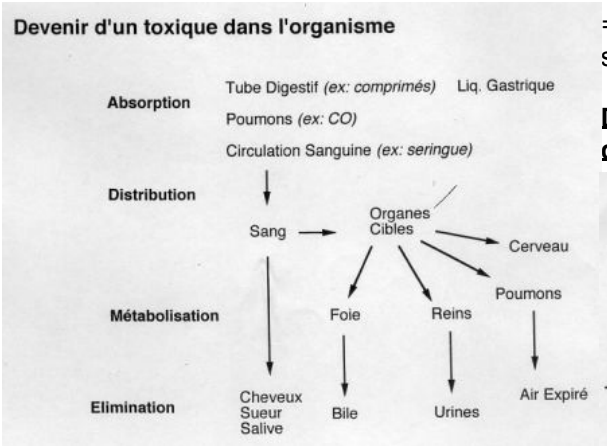
Contrôler l'élimination du ou des toxiques

→ Méthode d'épuration: une intoxication au lithium pose l'indication d'une hémodialyse en cas de forme grave, d'atteinte neurologique, cardiologique, et si la [] est > à 4 mmol/L

- **Pour la surveillance de l'efficacité d'une thérapeutique spécifique**

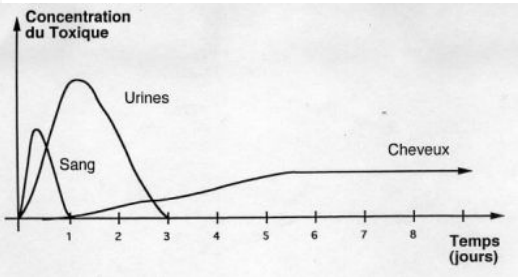
Ex: dialyse en cas d'intoxication à l'éthylène glycol, on suivra la ↘ des []

Les prélèvements



⇒ Prélèvement dont on dispose facilement: urine, sang, cheveux, salive, air expiré

Durée de déductibilité des toxiques dans différentes matrices:



- Sang: toxique présent que pour quelques heures: de 24 à 48h maximum
- Urine: toxique présent quelques jours: 3 à 6 jours maximum
- Cheveux: toxique présent des semaines voir des mois après l'intoxication

Le choix du prélèvement va dépendre de la cinétique d'élimination de chaque toxique.

On l'hopital on privilégie le sang car il est facile à prélever, mais lorsqu'on a des toxiques à ½ vie courte ou que le patient est retrouvé tardivement on privilégie les urines.

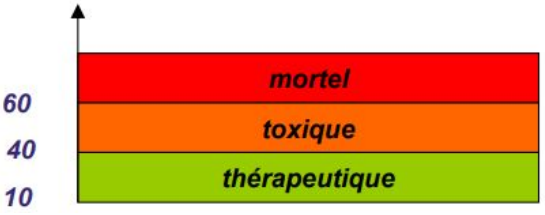
Ex: baclofène ⇒ ½ vie d'élimination de 2h et si le patient est retrouvé 12h après son intoxication on va choisir les urines car le baclofène ne sera plus présent dans le sang.

Intérêt du sang dans l'analyse toxicologique:

Seul milieu biologique pour lequel sont définis :

- des concentrations thérapeutiques
- des concentrations toxiques
- des concentrations létales

⇒ Ex du phénobarbital dans le sang (mg/L) dont les [] sont très bien corrélées avec les troubles de la conscience.



Utilisation des ≠ matrices selon le contexte:

Hospitalisation avec anamnèse toxique	**sang, urines**
Infraction législation des stupéfiants, conduites addictives	**usage : urines** **injonction thérapeutique : urines, cheveux**
Sécurité Routière **Accident du travail**	**dépistage : salive, urines** **dosage : sang, air expiré** **restitution permis : cheveux**
Soumission Chimique	**Selon le délai : sang, urines ou cheveux**

- **le choix du bon milieu biologique**

⇒ selon le Délai entre exposition et prélèvement (Cinétique d'élimination)

⇒ selon le Contexte

- **un prélèvement de qualité :**

⇒ le bon tube (ex : pas de gel séparateur car certaine molécule s'adsorbe sur le gel)

⇒ une bonne conservation (+4° ou -20°C selon délai d'acheminement)

⇒ attention à l'altération (urines): certains toxicomanes rajoutent de l'eau ou du citron dans leurs urine pour empêcher la détection du stupéfiant

Lorsqu'un patient se présente aux urgence il ne faut pas oublier de réaliser des prélèvements conservatoire même si on ne fait pas d'analyse dessus. Il faudra les faire le plus précocement possible car il se peut que tardivement on ait besoin de faire une analyse toxicologique.

On pourrait également prélever comprimés, poudre, seringue, retrouvés sur le patient. Contenu de fond de verre pour les cas de soumission chimique

Tout prélèvement peut nous donner des informations

Les méthodes analytiques

La mise en œuvre de moyen analytique permet d'isoler, identifier et quantifier un xénobiotique dans une matrice (le plus souvent biologique).
Il faudra respecter des règles strictes de validation

- Guidelines de COFRAC
- Société savantes comme le SFTA

Cela va permettre de définir la qualité des méthodes
La méthode qui va permettre de tout détecter rapidement et pour un faible coût **n'existe pas encore.**

2 types d'approche

Méthodes de détection
Présence ou absence d'une molécule ou d'une classe de molécules

Méthodes de quantification
Dosage avec rendu d'une concentration . Ex : mg/L sang ng/mg cheveux…

Etape qualitative DEPISTAGE → **Etape quantitative CONFIRMATION**

2 grands types de principe

IMMUNOANALYSES

METHODES SEPARATIVES: CHROMATOGRAPHIQUES

Immunoanalyse: compatible avec une urgence vitale ⇒ on peut doser les antidépresseurs tricyclique ou l'éthanol en - de 45min.

Chromatographie: quasiment tous les toxiques peuvent être identifiés voire quantifier grâce à cette méthode couplée à un <u>détecteur de masse</u>.

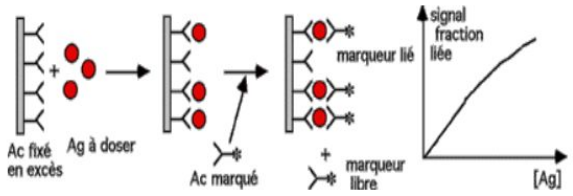
De nombreuses techniques, de + en + performantes existent mais les possibilités d'identification et de quantification de chaque toxique vont dépendre des méthodes disponibles dans le laboratoire de toxicologie.

Les méthodes immunologiq.

Méthodes fondées sur la réaction d'un Ag avec un Ac spécifique d'une molécule ou de sa famille chimique.

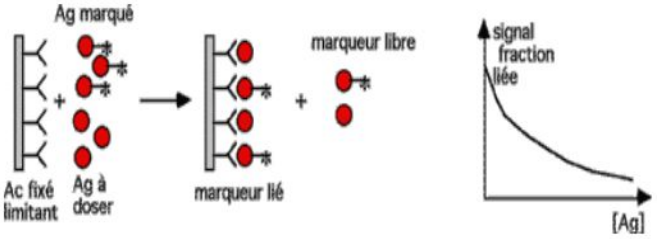
<u>2 types de méthodes:</u>

- De dosage avec un <u>excès de réactif</u> ⇒ immunométrique ou méthode direct



Capable de capturer des molécules à doser dans notre échantillon grâce à des Ac en excès fixés sur un support solide. La **totalité** de l'Ag va se fixer.
La révélation se fait à l'aide d'un 2e Ac. Ici plus la concentration de l'Ag à doser augmente, plus le signal de la fraction Ac/Ag/Ac marqué augmente. Le signal de la fraction lié augmente proportionnellement avec la concentration en Ag à doser. **Méthode qui s'applique plus aux grosses molécules** qui peuvent avoir 2 sites de fixation d'Ac.

- De dosage avec un <u>réactif limitant</u> ⇒ méthode par compétition ou méthode indirect



Des Ag marqué et des Ag à doser sont présents dans un échantillon entrent en compétition vis à vis d'un nombre limité de site de liaison d'Ac spécifique qui sont fixés sur un support.

Une fois l'équilibre atteint, le % des formes liées Ag marqué/Ac est proportionnel à la concentration de l'Ag que l'on veut doser dans notre échantillon. Le signal de la fraction lié est inversement proportionnel à la quantité d'Ag présent dans notre échantillon. **Pour tous les Ag**.

IMMUNOANALYSES

Reconnaissance de « classes » de molécules

Ac disponibles pour médicaments
- benzodiazépines
- antidépresseurs tricycliques

Ac disponibles pour stupéfiants
- opiacés
- amphétamines ± dérivés ecstasy
- cannabinoïdes
- cocaïne

Reconnaissance d'une molécule spécifique

Ac disponibles pour :
- phénobarbital…
- Aspirine
- paracétamol
- méthadone
- EDDP
- buprénorphine
- 6-MAM (héroïne)
- oxycodone
- tramadol
- fentanyl

<table>
<tr><td rowspan="3">Les méthodes immunologiq. (2)</td><td>Immuno-analyse quantitative</td><td>Permet la reconnaissance et le dosage d'une molécule spécifique.
Avantage: dosage sensible et spécifique ⇒ ø difficulté interprétation
Inconvénient: dosage spécifique <u>d'une seule molécule</u>
Ex de molécule: aspirine, paracétamol, anti épileptiques, digoxine, antibiotiques, MTX</td></tr>
<tr><td>Immuno-analyse qualitative</td><td>Permet la reconnaissance de classe de molécules.
On choisit l'Ac par famille chimique
Avantages/Inconvénients:
● sensibilité variable : Différences d'affinité vis à vis de cet Anticorps entre différentes molécules de cette famille ⇒ faux-négatifs
● spécificité variable : Réactions croisées (parenté structurale) :⇒ faux positifs
● « détection » par rapport à un seuil de positivité = présence ou non détecté
Suivant les résultats il faudra confirmer ou infirmer les faux négatifs et les faux positifs par <u>chromatographie</u>.</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>Exemple 1: recherche d'ATD tricycliques</u>
Chef de fil ⇒ Imipramine donc l'Ac choisi est un Ac anti-imipramine qui possède lui aussi une structure tricyclique.
L'Amitriptyline possède la même parenté structurale et sera donc détectée.
● Pas contre tous les ATD non tricycliques mais aussi inhibiteurs de la recaptures de la sérotonine, comme la Fluoxétine qui a une structure complètement différente ⇒ NON reconnue par l'Ac.
● Certaines molécules ont une parenté structurale à l'Imipramine avec un cycle tricycliques mais qui ne sont pas des ATD ⇒ Carbamazépine, Chlorpromazine peuvent donner des faux positifs.

<u>Exemple 2: recherche de benzodiazépine</u>
Chef de fil ⇒ Diazépam donc on choisit un Ac anti-diazépam.
Mais on voit que les molécules apparentés aux benzo : Zopiclone et Zolpidem, n'ont pas du tout la même structure ⇒ Ils ne seront donc pas détecté par l'Ac anti diazépam

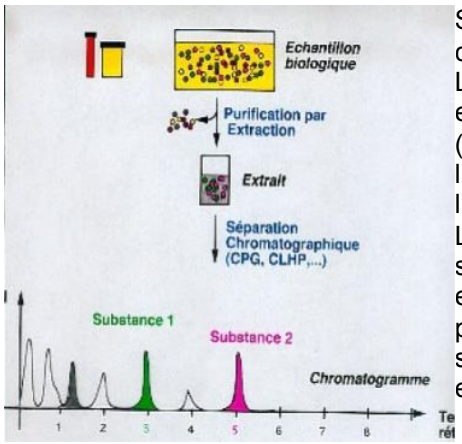
<u>Exemple 3: recherche de stupéfiants dans les urines</u>
● Kit Cannabis: Faux positifs avec l'acide niflumique et l'ibuprofène
Faux négatifs avec les nouveaux cannabinoïdes de synthèses
● Kit amphétamine
○ Faux positifs avec médicaments: éphédrine et pseudoéphédrine, les anorexigènes (benfluorex), cyamémazine, ofloxacine, heptaminol
○ Faux négatifs avec les dérivés de l'ecstasy pour certains kit

<u>Exemple 4: recherche des opiacées</u>
Ac anti morphine est choisi, il permet de mettre en évidence les dérivés naturelles de la morphine: la 6-MAM, la codéine, la dihydrocodéine, la codéthyline, la pholcodine.
Par contre lorsque l'encombrement commence à être un peu important sur le noyau morphine , comme sur l'oxycodone par ex, l'Ac anti-morphine ne se fixera plus très bien et ne permettra de mettre en évidence l'oxycodone que quand elle est en concentration très élevée.
Pour les encombrements stériques encore plus importants comme le dextrométhorphane ou la buprénorphine, l'Ac anti-morphine n'arrivera pas à se fixer et ne pourra pas détecter ces 2 molécules.
Il faudra donc développer des kits spécifiques pour mettre en évidence ces molécules.

<u>Exemple 5: opioïdes non détectés au test opiacé ⇒ kits spécifiques</u>
Les opioïdes synthétiques qui n'auront pas le même noyau que la morphine ne seront pas du tout détectés par les test opiacés. On va donc développer des test spécifiques, notamment ppur la <u>méthadone</u>, le <u>fentanyl</u> et le <u>tramadol</u>.</td></tr>
<tr><td>Méthodes séparatives chromato-graphiques</td><td colspan="2">Séparation des constituants d'un mélange par adsorption sélective (ou partage) entre une phase stationnaire (colonne) et une phase mobile (liquide ou gazeuse)
Grâce à ces méthodes nous pouvons réaliser de grands criblages toxicologiques et pouvons mettre en évidence de 200 à 300 molécules voire jusqu'à 1000 suivant les bases de données et l'appareillage que l'on possède.</td></tr>
</table>

Méthodes séparatives chromato-graphiques (2)

Séparation chromato-graphique



Séparation d'un échantillon biologique contenant de nombreuses molécules.
L'échantillon subit d'abord une purification par extraction ⇒ soit une extraction liquide/liquide (manuellement), soit une extraction solide liquide, soit pourra être effectuée par l'automate.
L'extrait obtenue subira ensuite une séparation chromatographique puis sera ensuite **détecté** par un détecteur qui permettra de mettre en évidence des substances contenues dans cet échantillon et/ou de les quantifier.

… Couplée à une détection

Chromatographie en phase liquide (HPLC) ou gazeuse (CPG)
Couplée à **différents systèmes de détection**

- ionisation de flamme ⇒ + simple
- UV, barrettes de diode (barrette de diode si on enregistre l'ensemble du spectre UV)
- Fluorimétrie
- Spectrométrie de masse (simple ou en tandem) ⇒ + complexe

Identification par Temps de Rétention et spectre d'absorption UV ou de masse

- comparaison / bibliothèques commerciales ou « maison »
- ou dosages spécifiques

Résultat = présence d'une substance ayant les caractéristiques spectrales et chromatographiques identiques à une substance de référence OU dosage en µg/L (si une gamme de calibration a été réalisée).

Exemple 1: identification d'un mélange de 8 BZD et de métabolites sur leur temps de rétention et leur spectre d'absorption dans l'UV. Ces molécules sont comparés à des molécules présentes dans la bibliothèque commerciale du système chromatographique ⇒ **HPLC couplée à une barette d'iode**

Exemple 2: séparation chromatographique d'un mélange de composés opiacés qui sera identifié sur la base de leur temps de rétention et leur spectre de masse. Chaque molécule possède un spectre de masse différent qui sera comparé à des spectres de masses de références de la bibliothèque ainsi que leur TR ⇒ **Séparation chromatographique (CPG/LC) couplée à un spectromètre de masse**

Notion de seuil de détection: suivant le système analytique utilisé nous avons des seuils de détection différents. Chaque couple **substance analysé/méthode utilisée** a son seuil de detection.
Exemple du Bromazépam: suivant la technique utilisé, la technique sera différente

	technique	seuil moyen en µg/L	
	Immunochimie	300	(toxique)
Spécificité	CLHP/DAD	30	(thérapeutique)
	CLHP/SM	3	(infra. Théra.)
	CLHP/SM/SM	0.3	

⇒ = HPLC/barrette de diode
⇒ = HPLC /spectrometre de masse

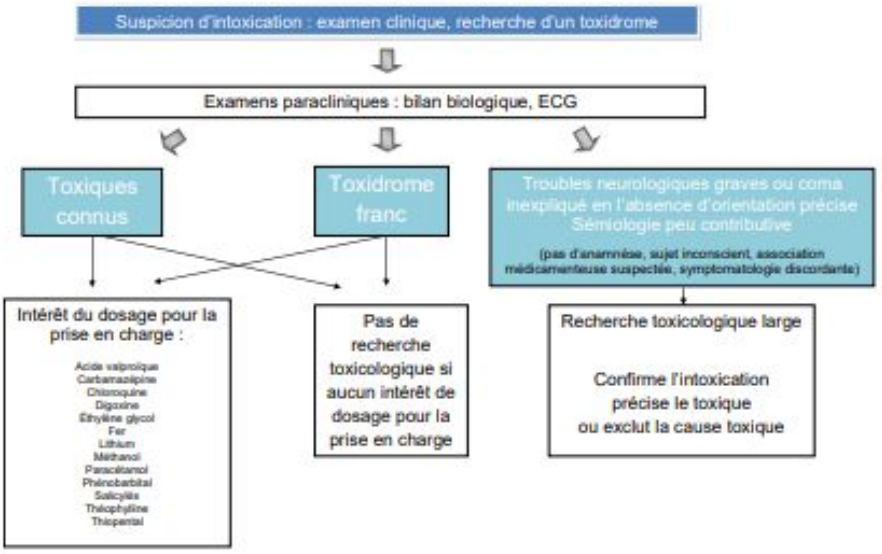
Suivant le contexte on utilisera la technique la + spécifique, par ex pour le bromazepam si l'on veut mettre en évidence un cas de soumission chimique, on utilisera préférentiellement l'HPLC/SM/SM

Contraintes et réalisation des analyses toxicologiques aux urgences

En urgence, l'Analyse Toxicologique doit être :

- rapide <-> facile à mettre en œuvre ⇒ compatible avec urgence
- spécifique – sensible (ex : intox. enfants),
- fiable multiplier les technologies,
- la moins coûteuse possible à l'hôpital,
- possible aspect Médico - Légal

Algorithme décisionnel utilisé lors d'une intoxication aiguë aux urgences:



Ce qu'il faut retenir

- Orienter les recherches par la collaboration clinico-biologique
- Une recherche exhaustive n'existe pas
- La bonne analyse sur le bon prélèvement, au bon moment !
- Analyse qualitative, semi-quantitative ou quantitative ?
- Performances variables selon les molécules et les méthodes
- Connaître les limites de chaque méthode : Attention aux faux positifs ou négatifs
- Multiplier les méthodes de principe différent
- Aspect Médico Légal ?

Toxicologie médico-légale - Partie 1

Contextes

▪ **Post mortem** : Recherche des causes et circonstances de la mort (suite à une autopsie médico légale), demandée par la Justice.
▪ **Vivant** (auteur ou victime d'un délit, d'un crime…) :
- Conduite automobile, Accident Voie Publique
- Accident du travail
- Soumission chimique
- Tentative Empoisonnement
- Infraction à la législation des stupéfiants (usage, détention, trafic,…)

Intervenants

Autorités requérantes

- Officiers de Police judiciaire (gendarmerie, police) ✓fait une réquisition
- Procureur de la République du Tribunal de Grande Instance ✓fait une réquisition
- Juge d'instruction ✓ dossier complexe, il réalise une ordonnance de commission d'expert

Médecins légistes :

- Réaliser l'autopsie, ou des prélèvements
- Réaliser l'examen médical d'une victime ou d'un auteur supposé d'un crime ou délit ✓Font les prélèvements biologiques

Biologistes concernés

- Expert en toxicologie près la Cour d'Appel *Enseignant-chercheur*, *praticien hospitalier ou biologiste* (laboratoire universitaire, hospitalier ou privé)
- L'institut National de Police Scientifique (INPS) possède 5 Labos répartis sur le territoire français : *Ingénieurs*
- Institut de Recherche Criminelle Gendarmerie Nationale (IRCGN à Pontoise) : *Pharmaciens, médecins biologistes*

Prélèvements médico légaux

▪ Scellés judiciaires
Le toxique subit les 4 phases de la pharmacocinétique. En toxicologie médico légale la phase d'absorption est particulièrement intéressante, par exemple lors de l'autopsie on peut avoir accès au contenu gastrique, qui peut être prélevé et analysé => mise en évidence des molécules mères.
On peut analyser les seringues, le sang (cardiaque et périphérique), les urines, les fèces, la sueur, l'air expiré (alcool)...

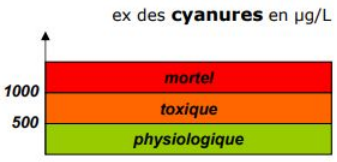
Prélèvements médico légaux : selon cinétique

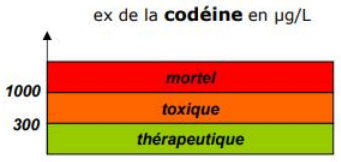
▪ Diverses matrices disponibles selon le moment du prélèvement/intoxication
Sang : quelques heures (24h à max. 48h)
Urines : quelques jours (3 à max. 6)
Cheveux : des semaines, des mois mais concentrations très faibles.
Les concentrations dans le sang sont toujours plus faibles que dans les urines => **plus facile de rechercher des toxiques dans les urines**.
Mais cela dépend de la cinétique d 'élimination de chaque toxique (exceptions…).
Ex : Délais moyens de détection des opioïdes dans sang et urines (* selon seuils analytiques)

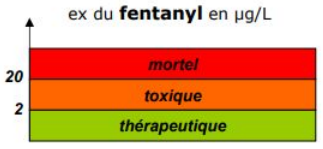
	Durée de détection sanguine* (approx.)	Durée de détection urinaire* (approx.)
Héroïne	< 5-10 min	métabolisée
6-Monoacétylmorphine	1-2 h	7 h
Morphine	6-12 h	12-48 h
Codéine	8 h	24-48 h
Oxycodone	8 h	24 h
Pholcodine	48-72 h	11-20 j
Dextropropoxyphène + norpropoxyphène(NPX)	8-48 h	20 h 72 h pour le NPX
Fentanyl + norfentanyl (patch)	24-58 h	72 h
Buprénorphine (cp.)	4-6 h	20-25 h
Méthadone	24-48 h	72 h
Tramadol	12-24 h	72 h

Prélèvements médico légaux : intérêt du sang

Seul milieu biologique pour lequel sont définies des concentrations thérapeutiques, physiologiques, toxiques et mortelles.







Prélèvements médico légaux selon contexte et Avantages et inconvénients

Sécurité Routière, AVP	dépistage : salive, urine confirmation: salive, sang, air expiré restitution permis : cheveux
Victime accident du travail, Auteur de crime ou délit	dépistage : urines confirmation : sang, cheveux
Infraction législation des stupéfiants,	usage : urines injonction thérapeutique : urines, cheveux
Autopsies : recherche des causes de la mort	sang Urine, contenu gastrique, bile, humeur vitrée, viscères, cheveux
Soumission Chimique	Selon le délai : sang, urines ou cheveux

Matrice	*Avantages*	*Inconvénients*
Sang	Interprétation (SR, RCM) quantification +++ /expo aiguë	Analyse complexe Conservation
Urines, salive	Analyse facile (dépistage rapide possible)	Information essentiellement qualitative
Cheveux	Non putréfiable Conservation Info sur exposition chronique	Analyse complexe

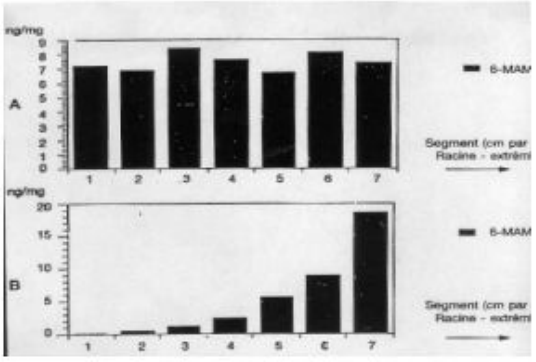
Prélèvements médico légaux : cheveux

On prélève une mèche de cheveux → on l'attache → on doit pouvoir identifier la partie racine et la partie pointe. Les cheveux poussent à partir de la racine. Les cheveux poussent d'environ 1 cm/mois (0.7 – 1.4 cm) => « **Mémoire** » de l'exposition à des toxiques sur 3 mois à peu près avec une mèche.
Mais on a pu retrouver de la cocaïne sur une momie datant de plus de 3000 ans !

Cheveux et marqueur héroïne => on mesure sur des mèches de 7 cm un marqueur d'héroïne. On peut suivre le sevrage d'une personne consommatrice.

Consommateur régulier

Consommateur en sevrage



Donc les cheveux ont un intérêt car :
Mise en évidence tardive d'**une administration unique**
→ soumission chimique
▪ Mise en évidence d **'une consommation chronique**
→ soumission chimique : *personnes vulnérables…*
→ conduite toxicophilie : *restitution de permis/ injonction* thérapeutique
→ dopage sportif
→ cadavre putréfié mais cheveux non putréfiable : profil de consommation
→ recherche des causes de la Mort

Exemple de la méthadone et diagnostic de décès toxique

▪ Augmentation du nombre de décès avec une **faible** concentration sanguine de méthadone => interprétation difficile.. Intérêt de l'**analyse des cheveux** (information sur l'exposition chronique) pour l'évaluation de l'état d'accoutumance.
Sachant qu'une concentration sanguine est toxique :
- dès **200** µg/L chez sujet naïf
- dès **750** µg/L chez usager chronique

Pour le 3ème cas, la ***concentration sanguine est du même ordre de grandeur*** que le 1er cas, mais l'analyse capillaire permet de dire que cette personne était naïve, donc que la concentration de méthadone était toxique.

▪ Pour 3 parmi 6 cas de décès médico-légaux, l'analyse des cheveux a apporté une aide à l'interprétation :

Méthadone capillaire Segment récent/passé	[méthadone] sang en µg/L	interprétation
+/+ Consommateur chronique	285	thérapeutique
+/- Consommateur récent	530	toxique
-/- Sujet naïf	297	toxique

Communications
congrès annuel SFTA 2006, congrès annuel Médecine Légale 2007

Techniques analytiques

▪ Démarche en 2 étapes : Screening (dépistage) **qualitatif** + Confirmation **quantitative (**si possible dans le sang)
▪ 2 grands types de méthodes :
- Immunochimiques
- **Chromatographiques :** elles sont imposées par la loi (ci après)

▪ Techniques officielles médicolégales
Code de la Route : **alcoolémies, stupéfiants, médicaments psychoactifs**
▪ Code Procédure Pénal (R118) + arrêté du 29 sept 2017+ circulaire Direction Service Judiciaires (SJ-17-374-FIP/4/06-11-2017)
Expertise toxicologique de référence en vue de la recherche des causes toxiques de la mort

Techniques analytiques **selon substances**
L'expertise toxicologique de référence, en vue de la recherche dans le sang des causes toxiques de la mort, doit obligatoirement comporter les analyses suivantes :

dosage de **l'éthanol**, du **méthanol**, de **l'isopropanol**, de **l'acétone** par **CPG/FID** (chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme)
dosage carboxyhémoglobine
recherche et dosage **cyanures** selon contexte du décès
recherche (criblage) large par chromatographie: **CPG/SM, CL/BD et/ou CL/SMSM et ou MS haute résolution**
recherche et dosage substances volatiles selon contexte du décès
recherche et dosage de **stupéfiants**, produits de substitution et nouveaux produits de synthèse (NPS) par **chromatographie couplée à la SM**
recherche et dosage de médicaments **psychoactifs** et leurs métabolites par **chromatographie couplée à la SM**
recherche et dosage de médicaments **non psychoactifs*** et leurs métabolites par **chromatographie couplée à la SM**
recherche et dosage de **lithium** selon contexte du décès
** anesthésiques locaux, ou généraux, anticoagulants, antidiabétiques, antalgiques, antiparkinsoniens, β-bloquants, vasopressives, α-mimétiques … et les xénobiotiques divers*

Toxicologie médico-légale - Partie 2

Exemple de domaine d'activités en toxicologie médico légale

1. Recherche causes de la mort

▪ **Mort violente traumatique ou instrumentale**
Autopsie = diagnostic => **Toxicologie = éclaire les circonstances du décès**

▪ **Mort organique d'origine toxique**
Autopsie = orientation
Signes +/- spécifiques :
- syndrome de Mendelson (encombrement bronchique à la suite de régurgitations) : troubles conscience avec coma et abolition du réflexe déglutition
- syndrome asphyxique : œdème pulmonaire, congestion poly-viscérale, cyanose extrémités
- traces d'injections
- comprimés dans contenu gastrique
- viscères rouge cochenille (CO), bleu vert (H2S)
=> **Toxicologie = diagnostic**

Infos transmises par médecins légistes et enquêteurs permettent d'orienter les recherches :
- Chute lieu élevé => recherche de LSD, hallucinogènes, nouveaux produits de synthèse (NPS)
- Lieu de découverte (intérieur, extérieur…), savoir s'il y a une source potentielle de CO,
- Traitements chroniques, médicaments, produits, stupéfiants, matériel d'administration retrouvés sur place
- Pathologie connue ? par exemple : personne diabétique => insuline, metformine
- Profession ex: agriculteur => pesticides… profession médicale => anesthésiques…

Intérêt Tox Médicolégale et autopsies à Grenoble

- 195 autopsies ML réalisées en 2010/Cour d'Appel de Grenoble dont 160 ont fait l'objet d'analyses toxicologiques (82 %)
  - Armes à feu : 15 %
  - Armes blanches : 4 %
  - Pendaison : 11 %
  - Gaz toxiques : 6 %
  - Noyades : 4 %
  - Chutes,défenestrations : 6 %
  - AVP : 7 %
  - Mort subite : 9 %
  - Cause médicale : 17 %
  - Poly-intoxication probable : 21 %

Analyses toxicologiques positives : 53 %
Médicaments : 89 %
Stupéfiants : 11 %

dont Association « cause toxique + autre cause de décès » 28 %

- Le diagnostic a été confirmé grâce aux analyses tox pour 53 - 28 = **25 % des autopsies ML**

Intérêt Tox Médicolégale et autopsies à Garches

- Données statistiques sur 292 autopsies CHU Garches (juin 2001 à décembre 2003)

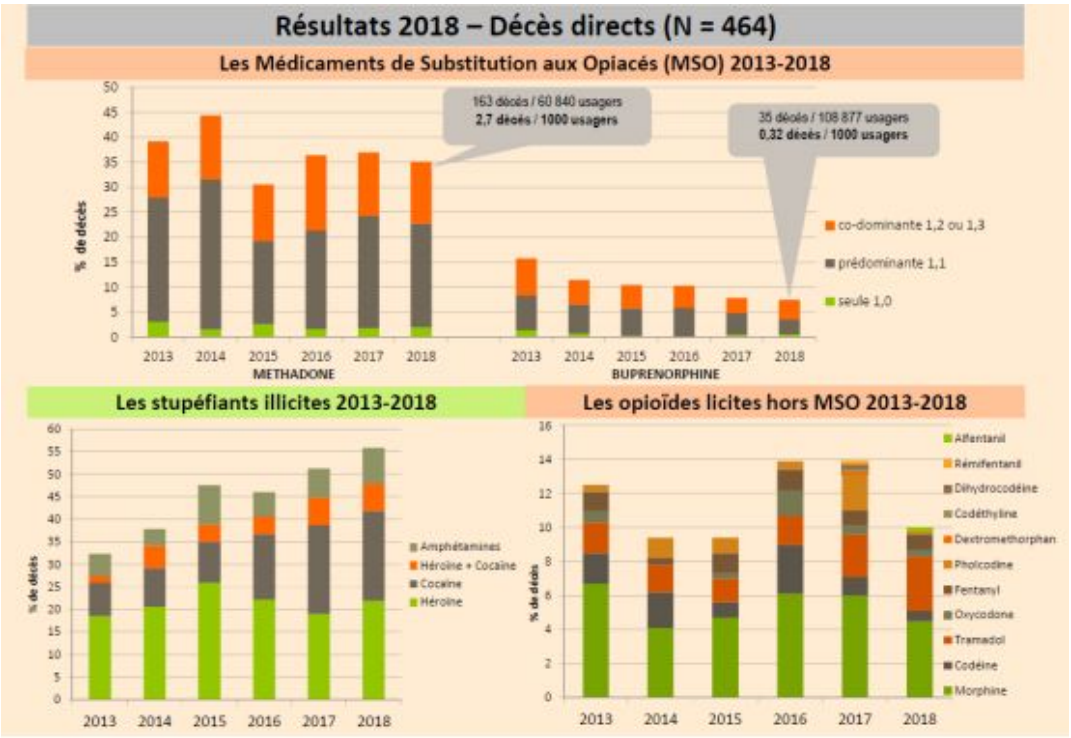
Conclusion d'autopsies	Nombre de dossiers N = 292	Conclusions toxicologiques	Nombre de dossiers
Cause du DC connue (**toxique** *a priori*)	80	**confirmé**	68
		non confirmé	12
Cause du DC connue (non toxique *a priori*)	181	Résultats non toxiques ou absence de substance retrouvée	112
		Présence de substances pouvant avoir une relation directe ou indirecte avec la cause connue du DC	62
		Résultats toxiques : le DC aurait pu survenir	7
Mort naturelle probable	31	**DC toxique**	4
		DC non toxique	27

- 79 /292 = 27 % de décès toxiques

Duverneuil et coll. Ann. Tox. Anal. 2005

La pharmacovigilance et l'addictovigilance sont sous l'égide de l'ANSM. L'agence a mis en place certains outils de surveillance avec des enquêtes nationales. Quand il y a des décès qui correspondent à certains toxiques, on les déclare pour faire des statistiques.

Enquêtes DRAMES : recueille les décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. Permet d'identifier les substances, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer le nombre .



En 2018 sur 464 décès identifiés par ces enquêtes DRAMES, on a des décès liés aux traitements de substitutions aux opiacés donc 163 décès liés à la méthadone. Beaucoup moins pour la buprénorphine.

55% des décès sont dus aux stupéfiants illicites.

0% des décès sont dus à des opioïdes licites hors médicaments de substitution (beaucoup moins en France qu'aux USA avec le fentanyl).

2. Sécurité Routière et toxicologie médicolégale

3 familles de substances concernées

- **Ethanol** → **30 %** des accidents mortels en France sont dus à une prise excessive d'alcool

- **Stupéfiants** → en 2019 en France, il est estimé que 731 personnes ont été tuées sur les routes dans un accident avec stupéfiants (soit **23 %** de la mortalité routière)
*Le cocktail drogues/alcool multiplie **par 29** le risque d'avoir un accident mortel: en cause, le cumul des effets des sentiments de puissance et désinhibition, conjugués à l'amoindrissement des réflexes*.

- **Médicaments psychoactifs** → très peu recherchés mais impliqués dans **3,4 %** des accidents mortels de la route. La moitié de ces accidents est liée aux benzodiazépines.

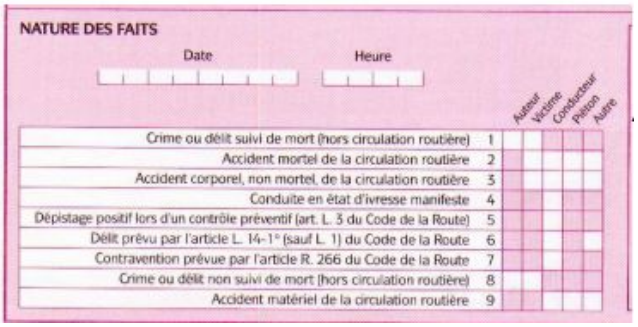
2.1 Sécurité Routière et Éthanol

Conduite automobile **sous l'empire d'un état alcoolique** (délit depuis 1965)
✓ En état d'ivresse manifeste,
✓ En état d'ivresse même en l'absence de tout signe (concerne donc les alcooliques chroniques !)
Loi HSPT du 21 juillet 2009 : interdiction de boissons alcooliques dans stations-services

Dépistage dans l'air expiré (alcootest) **refus possible** pour exiger directement un test de **confirmation** par éthylomètre
✓ Résultat - = fin procédure
✓ Résultat + = confirmation

Confirmation dans l'air expiré un refus de la part du conducteur caractérise une **infraction**.
Mesure par un **éthylomètre**.
Si incapacité physique à soufleur : **prélèvement de sang**

Au moment du contrôle, l'officier de police remplit la fiche ci-contre pour décrire le comportement du conducteur.



NATURE DES FAITS

Date | Heure

		Auteur	Victime	Conducteur	Piéton	Autre
Crime ou délit suivi de mort (hors circulation routière)	1					
Accident mortel de la circulation routière	2					
Accident corporel, non mortel, de la circulation routière	3					
Conduite en état d'ivresse manifeste	4					
Dépistage positif lors d'un contrôle préventif (art. L. 3 du Code de la Route)	5					
Délit prévu par l'article L. 14-1° (sauf L. 1) du Code de la Route	6					
Contravention prévue par l'article R. 266 du Code de la Route	7					
Crime ou délit non suivi de mort (hors circulation routière)	8					
Accident matériel de la circulation routière	9					

Dosage sanguin
▪ Examen clinique + prlvt sanguin par médecin réquisitionné, qui fait aussi un examen clinique (fiche B)
▪ Analyse rendue par biologiste réquisitionné (fiche C)
▪ 1 flacon et un 2ème à garder 9 mois en cas de Contre-Expertise

Techniques
▪ Chimique de cordebard (arrêté 5 mars 55):
- prélèvement = 2,5 ml (beaucoup de sang → plutôt technique historique).
- Distillation avec solution saturée d'acide picrique suivi d'un dosage par oxydation nitro chromique

▪ Enzymatique (ADH/NADPH) réalisé en toxicologie hospitalière --> NON autorisé en toxicologie médico légale
▪ **Chromatographique** (arrêté 6 mars 86) ▪ PE = 0,1 ml

Sécurité Routière et Interprétation alcoolémie
▪ Relation quantité ingérée/concentration sanguine maximale théorique
- Alcoolémie (g/L) = poids d 'EtOH ingéré (g) / poids individu (Kg) x 0,7 (homme) 0,6 (femme)
- à discuter selon physiopath., âge, interactions,...

▪ Vitesse d'élimination moyenne = **0,15 g/L/h** (*à discuter selon physiopathologie, âge, interactions,… voir TD*)
▪ Dans un bar, environ 10 g par verre d'alcool consommé => correspond à 1 verre quelque soit l'alcool.

Sécurité Routière et Effets alcool
• Non détection d'1 obstacle survenant latéralement (champ visuel rétréci)
• Perception erronée des distances (vision stéréoscopique modifiée)
• Freinage tardif (temps de réaction allongé)
• Sortie de route (faible résistance à la fatigue)
• Erreur de manœuvre (coordination des mouvements perturbée)
• Accroissement de la prise de risques (désinhibition, pulsion agressive)

Relation concentration/effets
• D 'après l'enquête SAM publiée en 2005 sur la base de 7458 accidents mortels, estimation du sur-risque d'être responsable d'un accident mortel :

Concentration d'éthanol (g/L)	Odds Ratio
0	1,0
< 0,5	2,7
0,5-0,8	6,3
0,8-,1,2	7,6
1,2-2,0	13,2
> 2	39,6
Toute dose non nulle	8,5

Sécurité Routière et sanction / alcoolémie en France

Depuis 25 juin 2015	Amende	Retrait points	Suspension ou annulation permis	Prison
Conducteurs Novices : ≥ 0,2 g/L Sang total (≥ 0,1 mg/L Air Expiré)				
≥ 0,5 g/L et < 0,8 g/L Sang total (≥ 0,25 mg/L et < 0,4 mg/L Air Expiré)	135 €	- 6	Suspension de 3 ans	
≥ 0,8 g/L (≥ 0,4 mg/L) ou refus de contrôle	4500 €	- 6	Suspension ou annulation permis de 3 ans	2 ans
Conduite en état d'alcoolisation Et après usage de stupéfiants	9000 €	- 6	Suspension ou annulation permis de 3 ans	3 ans
Blessures invol. Avec ITT< 3 mois Causées en état d'alcoolisation	45000 €	- 6	Suspension de 10 ans	3 ans

Tribunal de Police
=> contravention

Tribunal Correctionnel
=> délit

En cas d'accident ayant entrainé blessures graves ou un décès, peines aggravées :
– 7 ans d'emprisonnement
– 100 000 euros d'amende pour homicide involontaire

Si Alcool + stupéfiants, peines alourdies :
– 10 ans d'emprisonnement
– 150 000 euros d'amende pour homicide involontaire

2.2 Sécurité Routière et Stupéfiants : bases juridiques

▪ Loi de juin 1999 : Tout **conducteur** impliqué dans un accident **mortel** de la circulation routière doit subir un dépistage de **stupéfiants**
▪ Circulaire août 2001 : **Accidents corporels** de la circulation routière
▪ Loi de février 2003 : **Délit de conduite** après usage de stupéfiants
Art L235-1 du Code de la route : Toute personne qui conduit un véhicule alors qu'il résulte d'une analyse sanguine ou salivaire qu'elle a fait usage de substances ou plantes classées comme stupéfiants est punie de 4500 € d'amende et 2 ans de prison (9000 € si alcool en +) : pas de rendu quantitatif comme pour l'alcool mais notion de positivité

▪ La détection dans les urines ou la salive (arrêté 24/07/2008) n'est qu'un test de **dépistage** (comme l'alcootest)

Dépistage **obligatoire** : chez tout conducteur impliqué dans 1 accident **mortel** ou si accident avec **dommage corporel**

Dépistage **facultatif** :
- En cas d'accident de la circulation avec dommages uniquement **matériel**
- En cas d'**infraction au code de la route** (excès de vitesse, non port de ceinture, non respect stop, feu rouge..
- Lorsqu'il existe des **soupçons** (conduite hésitante, présence de stup. à bord (ILS), signes d'ivresse, troubles du comportement…

Dépistage **préventif** : lors de la mise en place de contrôles **systématiques** sur ordre du procureur de la république

Dépistage
▪ Par immunochromatographie dans urine ou salive (lecture en quelques minutes). Seuils de positivité urinaires (ou salivaires):
Cannabis : Delta-9-THC-COOH : 50 µg/L (THC : 15 µg/L)
Amphétamines : A, MA,MDMA : 1000 µg/L (50 µg/L)
Cocaïne ou Benzoylecgonine : 300 µg/L (10 µg/L)
Opiacés : Morphine :300 µg/L (Morphine, 6 Mono Acétyl Morphine qui est le marqueur de l'héroïne : 10 µg/L)

▪ Dépistage **négatif** ➔ fin de la **procédure**
▪ Dépistage positif ➔ rétention du permis pendant maximum **5 jours** (loi 24 déc 2019) second prélèvement de salive (ou sang) pour confirmation
Le conducteur peut demander un prélèvement sanguin qui lui permettra de demander une contre expertise car le prélèvement salivaire de confirmation n'est pas réalisé en double

Confirmation :
▪ Seule la présence confirmée de produits stupéfiants dans le sang ou la salive peut entraîner une sanction
▪ Méthodes de dosage imposées sensibles et spécifiques par **chromatographie couplée à la spectrométrie de masse** avec des seuils minima à respecter (différents selon matrice sang ou salive) :
Delta-9 TétraHydroCannabinol (cannabis) : 0,5 µg/L/ 1 µg/L
Amphétamines : 10 µg/L/10 µg/L
Cocaïne : 10 µg/L/10 µg/L
Opiacés : 10 µg/L/10 µg/L

▪ Confirmation négative : ➔ fin de la procédure
▪ Confirmation positive : ➔ caractérisation de l'infraction : « conduite après usage de stupéfiants » et poursuites judiciaires

Sécurité Routière et Alcool/Stup : statistiques Isère 2019

▪ 942 expertises : 19 % sur sang dont 91% avec alcoolémie (36 % sont > 0,8 g/L = délit)
dont 7% avec médicaments psychoactifs demandés
▪ 81 % sur salive (95 % de salive positive en cannabis • 18 % de salive positive en cocaïne • 2 % de salive positive en amphétamines • 1 % de salive positive en héroïne)

3. Soumission chimique

Définition : Administration à des fins **criminelles** (viols, acte de pédophilie) ou **délictuelles** (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace. basée sur 2 aspects juridiques :

▪ Le fait d'administrer à autrui des substances nuisibles constitue une infraction *" lorsque l'intention est de porter atteinte à l'intégrité physique ou psychique de la personne, c'est une forme particulière de violence" (art 222-15 Code Pénal)*
▪ Le fait d'administrer des substances psycho-actives peut être le moyen de commettre une infraction (homicide, vol, escroquerie, agression sexuelle,...) dans ces cas, l'administration de substances constitue un élément de preuve permettant de caractériser l'absence de consentement de la victime...

Caractérisation

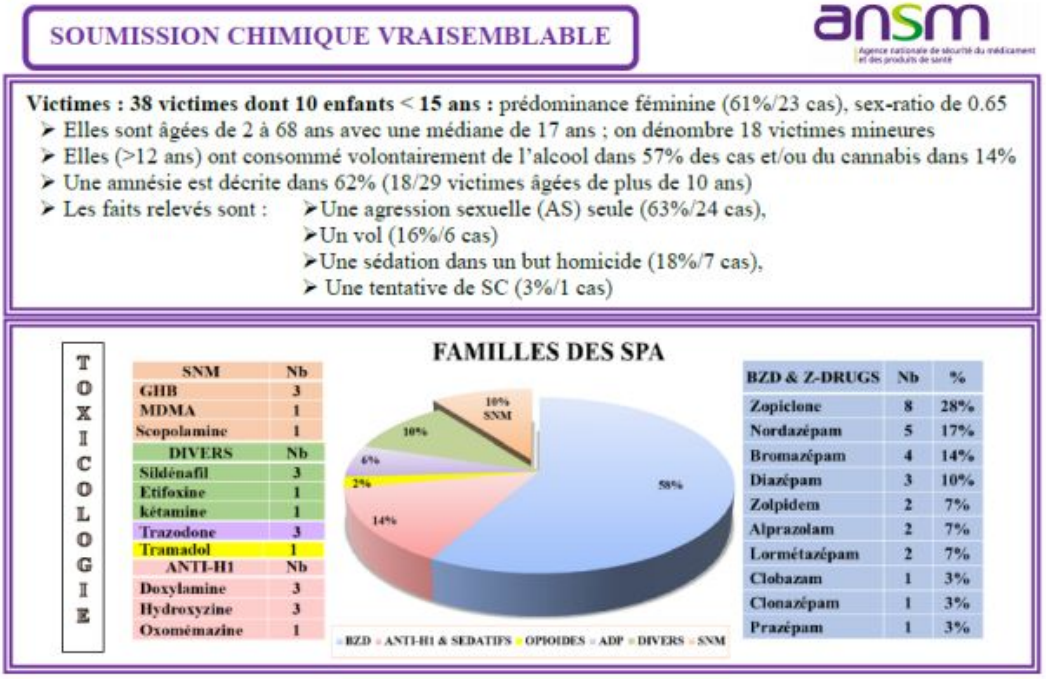
3 critères sont nécessaires pour caractériser un cas de soumission chimique :
• une agression ou tentative d'agression signalée ou suspectée
• l'utilisation d'une substances psychoactive identifiée ou suspectée
• des données cliniques et une chronologie des faits compatibles avec la pharmacologie de la substance suspectée

Notion parallèle de **Vulnérabilité Chimique** : **agression** (sexuelle, vol, violences..) **subit** sous l'influence de substances psychoactives consommées volontairement par la victime :
- substances **médicamenteuses** (usage habituel de la victime ou détournement de son traitement)
- substances **non** médicamenteuses (alcool, stupéfiants)
- les 2…

Les produits en cause

▪ Caractéristiques générales « idéales »
- souvent sans odeur, sans saveur, sans couleur (on peut rajouter des colorants dans les BZD pour éviter leur détournement)
- agissent rapidement sur la victime
- propriétés amnésiantes
- parfois difficiles à détecter par les laboratoires

▪ Peuvent provoquer les symptômes suivants
- désinhibition, altération de la mémoire, de la capacité de jugement
- confusion, vertiges, somnolence, perte de connaissance



SNM	Nb
GHB	3
MDMA	1
Scopolamine	1
DIVERS	**Nb**
Sildénafil	3
Etifoxine	1
kétamine	1
Trazodone	3
Tramadol	1
ANTI-H1	**Nb**
Doxylamine	3
Hydroxyzine	3
Oxomémazine	1

BZD & Z-DRUGS	Nb	%
Zopiclone	8	28%
Nordazépam	5	17%
Bromazépam	4	14%
Diazépam	3	10%
Zolpidem	2	7%
Alprazolam	2	7%
Lormétazépam	2	7%
Clobazam	1	3%
Clonazépam	1	3%
Prazépam	1	3%

Conduites à tenir

Il y a 3 phases durant lesquelles la victime est susceptible d'être examinée ou interrogée :
→ phase I : pendant les effets sédatifs et désinhibiteurs du produit
→ phase II : au sortir de ceux-ci alors que s'installe l'amnésie antérograde (par rapport à la prise). Elle s'installe au moment où le médicament agit. Elle se stoppe quand le médicament est éliminé.
→ phase III : à distance de la prise du produit et des faits.

• Penser à l'identification possible du produit dans un verre, une tasse, un reste de gâteau...
• Réaliser de toute urgence des prélèvements biologiques avec le consentement de la victime
• Eviter l'administration de médicaments pouvant entraîner une confusion avec les produits à rechercher

Prélèvements biologiques

▪ Sang (si dans les 24 à 48 heures après les faits) **- 20°C** : 2 tubes de 7 ml sur EDTA (pour éviter la formation in vitro de GHB)
▪ Urines (si dans les 3 à 6 jours après les faits) **- 20°C** : 2 flacons si possible stériles de 30 ml
▪ Cheveux : 6 à 8 semaines après les faits T°C amb. : **4 mèches** (racine identifiée) dans 4 enveloppes ou flacons

Analyse toxicologique

Objectif
▪ établir une **administration** de substances psychoactives (caractérisera l'infraction)
Difficultés
▪ Recherche de **traces** et non de surdosage (encore plus difficile dans les cheveux)
▪ Différencier une exposition unique d'un traitement chronique => d'où l'importance des informations recueillies
(Anamnèse / Date et heure des faits / Traitement médicamenteux chronique de la victime / Consommation de stupéfiants / Traitement éventuel depuis les faits (sédatif, anxiolytique...) / Date et heure des prélèvements biologiques / Pour les cheveux : éviter traitement capillaire (coloration/décoloration) avant le plvt)

Notion de seuil de détection

Pour chaque couple « substance/méthode » => 1 seuil de détection
Ex du bromazépam (Lexomil ®,anxiolytique). Selon la technique utilisée, le seuil de détection est plus ou moins important. Pour la détection d'une soumission chimique par exemple, on fait appel à la technique la plus sensible (chromatographie couplée à la spectrométrie de masse en tandem).

technique	seuil moyen en µg/L	
ImmunoChimie	300	(toxique)
CLHP/UV	30	(thérapeutique)
CLHP/SM	3	(infra-thérapeutique)
CLHP/SM/SM	0,3	(soumission chimique, concentration capillaire)

Ce qu'il faut retenir

▪ Toxicologie médicolégale : exemples de domaines d'activité

Autopsie médicolégale pour Recherche Causes de la Mort en France

- Dans 1 quart des autopsies, La cause de décès est uniquement toxique
- Dans 1 quart des autopsies, La cause de décès est autre (pendaison, noyade, chute lieu élevé, …) mais associée à une imprégnation toxique

▪ Sécurité routière :

- Éthanol : éthylomètre (air expiré) ou sinon sang (impliqué dans 30 % accidents mortels)
- Stupéfiants : un dépistage salivaire positif entraîne une confirmation salivaire qui caractérise l'infraction (impliqué dans 23 % des accidents routiers) 95 % de positifs en cannabis, 18 % en cocaïne, 2% en amphet, 1 % en héroïne

▪ Soumission chimique :

- importance de prélèvements biologiques rapides (24h pour le sang, 3 jours pour les urines) et d'analyses par chromatographie et spectrométrie de masse
- trio de tête des substances impliquées en 2018 : zopiclone, nordazépam, bromazépam

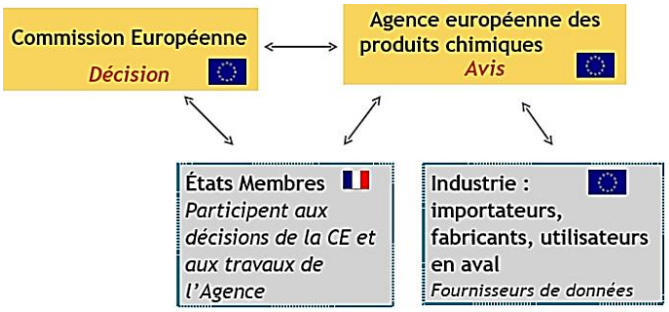
TOXICOLOGIE – BLOC 3 : les polluants environnementaux + les métiers de la toxicologie

① LE RÈGLEMENT EUROPÉEN REACH

✓ Règlement n°1907/2006 du Parlement européen = fusion de 40 directives européennes existantes depuis 1967
✓ Entré en vigueur le 1er juin 2007
✓ EnRegistrement de toute substance chimique produite ou importée à ≥1T/an, sur une période de 11 ans
✓ Evaluation des substances
✓ Autorisation pour les substances extrêmement préoccupantes (SVHC1*) ⇒ Restrictions = gérer les risques liés à d'autres substances des produits Chimiques
✓ Agence européenne des produits chimiques

*= *substance of very high concern*

4 objectifs pour REACH	Mise en œuvre de REACH ⇒ 3 enjeux majeurs
✓ **Protéger la santé humaine et l'environnement** face aux risques potentiels des substances chimiques ✓ **Instaurer une information complète et transparente** sur la nature et les risques des substances, du fournisseur au client final ✓ **Sécuriser la manipulation des substances** chimiques par les salariés dans l'entreprise en imposant le respect de normes de sécurité ✓ **Renforcer la compétitivité de l'industrie**, en particulier l'industrie chimique européenne, secteur clé de l'économie en Europe	✓ **Combler le déficit de connaissances toxicologiques** : risques environnementaux et sanitaires des substances chimiques ✓ **Renversement de la charge de la preuve** ⇒ responsabilité aux industriels de l'évaluation et de la gestion des risques *« Il incombe aux fabricants, aux importateurs et aux utilisateurs en aval de veiller à fabriquer, mettre sur le marché ou utiliser des substances qui n'ont pas d'effets nocifs pour la santé humaine ou l'environnement »* ✓ **Favoriser une politique d'innovation et de substitution** des substances les + dangereuses (procédure d'autorisation)

Qui est visé par REACH pour l'enregistrement ?	4 grands ACTEURS impliqués dans l'enregistrement des substances chimiques au niveau européen
- **Substances naturelles, organiques, métaux** - **Préparation (colorant, peinture...)** ⇨ Enregistrement de chaque substance entrant dans la composition de cette préparation si Q ≥1T/an - **Article (meuble, véhicule, etc.)** **= 30.000 substances visées** ⇨ Nombre estimé en 2007 (on verra que ce nombre sera 5 fois + élevé !) Sont concernés dans **l'Espace Economique Européen** : (**EEE** = Union européenne + Norvège + Islande + Lichtenstein) - **fabricants et importateurs de substances chimiques** - **tous les utilisateurs industriels de ces substances** **Règlement communautaire** = harmonisation totale du dispositif	 **AEPC** ou **ECHA** : **Agence européenne des produits chimiques**

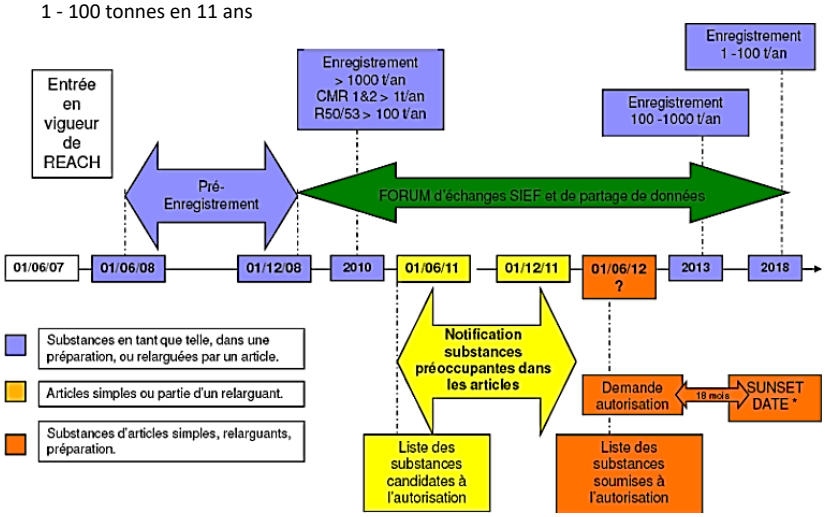
REACH et Evaluation Santé/Environnement

Evaluation toxicologique et Date de dépôt d'enregistrement (2 critères) :

1) **Risque toxicologique +++** ⇒ Substances extrêmement préoccupantes (SVHC*) examinées en priorité au cours des **3,5** premières années :
- **CMR** (substances cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques)
- **PBT** (substances persistantes, bio-accumulatives et toxiques)
- **vPvB** (substances très persistantes et très bio-accumulatives)
- **autres substances** "qui suscitent un niveau de préoccupation équivalent"

Substances SVHC ⇨ Texte juridique les concernant répondant à un des critères d'identification clairement définis (article 57 du titre VII de REACH)

2) **Quantité produite ou importée par an en UE :**
> 1.000 tonnes en 3,5 ans
100 - 1.000 tonnes en 6 ans
1 - 100 tonnes en 11 ans



⇦ ***REACH les échéances***

Schéma à titre indicatif résumant l'enregistrement des dossiers selon les 2 grands critères vus ci-dessus - sur 11 années et se terminant en 2018.

CMR : Cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction. Substances R 50/53 : Très toxiques pour les organismes aquatiques, peut entrainer des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
**SUNSETDATE : Date d'expiration de la substance : variable dans le temps à partir de 2012.*

*Le site internet **INERIS** (service national d'assistance réglementaire reach) est très utile car il permet de faire un bon suivi sur le plan réglementaire.*

Processus d'autorisation

⇨**Identifier les substances pouvant avoir de graves répercussions sur la santé humaine ou l'environnement**

1. Un État membre ou l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques), à la demande de la Commission européenne, peut proposer d'identifier une substance comme substance extrêmement préoccupante (SVHC).
2. Si la substance est identifiée comme telle, elle est ajoutée à la «liste des substances candidates*»,c'est-à-dire la liste des substances susceptibles d'être incluses à terme dans la «liste des substances soumises à autorisation»(annexe XIV).
3. À partir de la liste des substances candidates, l'ECHA publie une recommandation de substances prioritaires à partir de laquelle la Commission, après vote des États membres, va décider des substances à inclure dans l'annexe XIV.

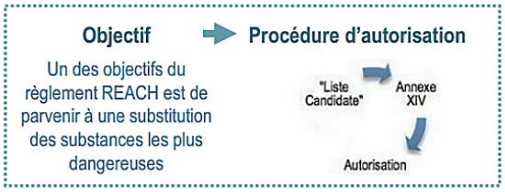
* Au 25/06/2020 : 209 SVHC inscrites sur la liste des substances candidates à la procédure d'autorisation (205 en janvier 2020)

Exemples de molécules récemment entrées sur la liste : Dibutylbis(pentane-2.4-dionato-O,O')tin, Butyl-4-hydroxybenzoate, 2-methylimidazole, 1-vinylimidazole (nom, N°C, N° CAS, Date inclusion, Motif inclusion, Décision, ensemble de données IUCLID)

Actuellement (juin 2020) : 209 substances sur la liste SVHC candidates en vue d'une autorisation – Mise à jour tous les 6 mois.

Ajout sur la liste candidate puis en Annexe XIV

• **Liste Candidate :** Liste des substances qui ont été officiellement identifiées comme extrêmement préoccupantes (SVHC), en vue d'une inclusion à terme dans l'annexe XIV du règlement REACH
• **Annexe XIV :** Liste des substances qui ne pourront plus être mises sur le marché, ni utilisées par l'entreprise si elles n'ont pas obtenu une autorisation préalable de la Commission Européenne



Conséquences de l'ajout sur la liste candidate

Pas d'interdiction d'utilisation: ces substances/préparations/articles peuvent continuer à être mises sur le marché européen

MAIS des obligations légales pour les entreprises fabriquant, important ou utilisant ces substances :

1. **Obligation d'information par les fournisseurs sur les SVHC** (telle quelle/préparation/article)

Dans quel cas ? SVHC présente telle quelle/préparation/article à une concentration >à 0,1% (w/w) et quantité ≥1T/an
Quel but ? Garantir une utilisation sécurisée
À qui ? Fournir immédiatement au destinataire professionnel + Fournir gratuitement au consommateur au plus tard 45 jours après sa demande

2. **Potentiellement concernées par la procédure de NOTIFICATION dans le cas où elles sont présentes dans des articles**

Dans quel cas? Si SVHC présente dans un article produit ou importé :»concentration >à 0,1% (w/w)»quantité ≥1 T/an
Qui ? À qui ? Producteurs et importateurs de ces articles doivent notifier à l'ECHA
Quand ? Au + tard 6 mois après l'inscription sur la liste candidate
Informations à notifier à l'ECHA :
» Identité et coordonnées du producteur ou de l'importateur
» Description de la substance : numéro d'enregistrement, identité, classification, brève description de son utilisation
» Instructions d'utilisation du ou des articles la contenant
» Fourchette de la quantité de la substance produite ou importée (1-10 T, 10-100 T, etc.)

NOTIFICATION Substances pour activités de recherche et développement axées sur les produits et les processus (RDAPP)
- peuvent être exemptées d'enregistrement **si notifiées à l'ECHA**
- **délivrée pour 5 ans** et peut être, sur demande, prolongée d'une période supplémentaire de 5 ans max. si justifiée par le programme de recherche et de développement

Exercice : Préciser s'il y a obligation d'information et/ou de notification pour ces SVHC inscrites sur la liste candidate à autorisation

Produit	Concentration SVHC	Quantité totale de SVHC sur l'année	Action(s) obligatoire(s)
	0,03% (< 0,1%)	500 kg (< 1 tonne/an)	Information = NON Notification = NON
	0,3% (> 0,1%)	1500 kg (≥ 1 tonne/an)	Information = OUI Notification = OUI
	0,01% (< 0,1%)	5000 kg (≥ 1 tonne/an) mais (concentration < 0,1%)	Information = NON Notification = NON
	1,3% (> 0,1%)	900 kg (< 1 tonne/an)	Information = OUI Notification = NON

✓Si une SVHC est en Annexe XIV: **interdiction d'utilisation en UE sauf sur autorisation**
✓Autorisation **temporaire** (sunsetdate ⇒substitution)
✓Autorisation **spécifique** (substance, utilisateur, usage)
✓Autorisation **argumentée**:
- **risque valablement maîtrisé**

OU

- **avantages socio-économiques / risques et absence de substance ou de technologie de remplacement appropriées**

!!! Les autorisations peuvent concernées des substances **non** enregistrées (ex. : **Quantité annuelle importée ou produite < 1 T/an**)

Ex. des dernières substances inscrites sur la liste d'autorisation (annexe XIV)

Substance name (développer / réduire)	EC No.	CAS No.	Entry No.	Latest application date		Sunset Date
2-benzotriazol-2-yl-4,6-di-tert-butylphenol (UV-320) peut causer des lésions aux organes à la suite d'expositions répétées ou prolongées, est nocive pour la vie aquatique avec des effets à long terme et suspectée de provoquer le cancer	223-346-6	3846-71-7	54	27/05/2022	PBT	27/11/2023
2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(tert-butyl)-6-(sec-butyl)phenol (UV-350) peut avoir des effets néfastes à long terme sur la vie aquatique et causer des lésions aux organes en cas d'exposition prolongée ou répétée	253-037-1	36437-37-3	53	27/05/2022	PBT	27/11/2023
2,4-di-tert-butyl-6-(5-chlorobenzotriazol-2-yl)phenol (UV-327) peut causer des lésions aux organes, est nocive pour la vie aquatique avec des effets à long terme, provoque une sévère irritation des yeux, une irritation cutanée et peut irriter les voies respiratoires	223-383-8	3864-99-1	52	27/05/2022	PBT	27/11/2023
2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4,6-ditertpentylphenol (UV-328) peut causer des lésions aux organes à la suite d'expositions répétées ou prolongées et entraîner des effets néfastes à long terme pour la vie aquatique	247-384-8	25973-55-1	51	27/05/2022	PBT	27/11/2023
5-sec-butyl-2-(2,4-dimethylcyclohex-3-en-1-yl)-5-methyl-1,3-dioxane [1], 5-sec-butyl-2-(4,6-dimethylcyclohex-3-en-1-yl)-5-methyl-1,3-dioxane [2]	-	-	50	27/02/2022	PBT POP	27/08/2023

54 substances actuellement sur la liste d'autorisation (43 en juin 2017 ; 22 en 2013)

PBT Persistant, bioaccumulatif et toxique POP Potentiellement un polluant organique persistant

ANNEXE XVII

Liste des substances (71) et utilisations soumises à la procédure de restriction visant à :
- limiter la fabrication, l'utilisation
- ou la mise sur le marché de **substances qui présentent un risque non maîtrisé**

Dénomination de la substance	Conditions de limitation
Chloro-1-éthylène (chlorure de vinyle monomère)	Ne peut être utilisé comme agent propulseur d'aérosols pour quelque emploi que ce soit.

Demande de restriction par : Etat membre de l'UE ou AEPC

Obligation pour les fabricants, importateurs et utilisateurs de prendre connaissance des règles mises en place s'ils font usage d'une substance listée à l'annexe XVII

Que contient le dossier d'enregistrement?

Les exigences de l'analyse de chaque substance dépendent du risque et de la quantité mise sur le marché

Si Q > 10 T / an : Le déclarant doit produire un « **rapport sur la sécurité chimique** »établi sur la base d'une « **évaluation de la sécurité chimique**» :
- Déterminer les éventuels effets dommageables
- Si de tels effets existent, une évaluation des différents scenarii d'exposition à ces effets doit être établie sur la base des utilisations de la substance connues des déclarants

⇒ Résultats rapportés dans la Fiche de Données de Sécurité (FDS) que le fournisseur d'une substance **doit transmettre à ses clients**

Dossier d'enregistrement : Evaluation des risques sanitaire et environnementale

✓ **Identifier les substances dangereuses**

✓ **Déterminer les propriétés**:
- physico-chimiques (ex : densité, produit visqueux...)
- toxicologiques (ingestion, contact cutané, inhalation...)
- écotoxicologiques

✓ **Etablir les relations Exposition ⇔ Risques pour la Santé humaine**

✓ **Mesurer l'impact de ces substances sur les écosystèmes**
- ⇒ Scenarii d'exposition et de cycle de vie
- ⇒ Quantification des risques individuels
- ⇒ Attribuer ces risques aux différentes sources de contamination

PRODUITS CHIMIQUES SPÉCIFIQUES

Ajout de plusieurs directives et règlements aux règles générales édictées par REACH et par le règlement relatif à la classification et à l'étiquetage pour fixer des exigences relatives à la mise sur le marché et à l'utilisation de certains produits contenant ou fabriqués à partir de produits chimiques.

Les produits réglementés comprennent :
détergents, engrais, explosifs, articles pyrotechniques, précurseurs de drogue

EXEMPLE DES DÉTERGENTS
- Seuls les détergents avec des **tensioactifs entièrement biodégradables** autorisés
- Etiquetage des détergents pour lessive : composition, dosage pour protéger la santé des consommateurs (**allergies**) et éviter la surutilisation

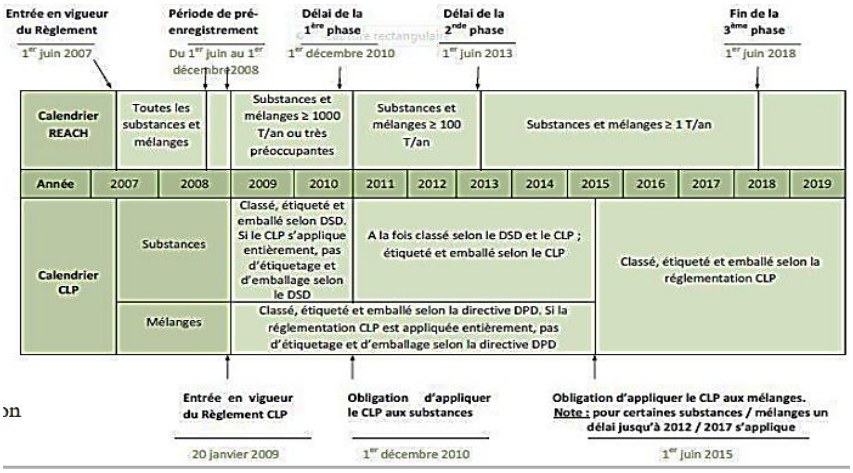
⇒ **Harmonisation du règlement (CE)** n°648/2004 relatif aux détergents pour la mise sur le marché des détergents et de tensioactifs pour détergents
- biodégradabilité des agents de surface
- restriction ou interdiction de surfactants (pb de biodégradabilité)
- étiquetage complémentaire des détergents dont fragrances allergisantes
- informations à tenir à la disposition des autorités compétentes et du personnel médical

Bilan sur Reach par l'ECHA au 1er juin 2018 :	*Le règlement Reach, fait comme un rat ? (analyse en 2009)*
- Plus grande disponibilité d'informations sur les substances chimiques - Meilleure gestion des risques ⇒ ***risques chimiques diminués*** - Coûts liés à la gestion de REACH ⇒ incidence sur les PME-Effets économiques positifs pour les PME ***Questions demandant à être traitées de toute urgence :*** - **Non-conformité** des dossiers d'enregistrement - **Simplification** de la procédure d'autorisation - **Equité des règles du jeu** par rapport aux entreprises de pays tiers (non membre de l'UE) grâce à des restrictions et à des mesures d'application efficaces - **Clarification de l'interface** entre le règlement REACH et le reste de la législation de l'UE, notamment en matière de santé et de sécurité au travail (SST) et de déchets	**Coût des analyses toxicologiques** : - ***9,5 milliards*** et non 1,6-2 milliards € (expérimentation animale) - ***54 millions*** et non 2,6 millions d'animaux (tests de toxicité) - ***143.000 substances*** et non 29.000 initialement prévues ⇒ ***Règlement Reach coûtera trop cher !*** ⇒ ***Objectifs tout simplement intenables*** *« La toxicologie réglementaire n'a ni les méthodes haut-débit ni les techniques alternatives à l'expérimentation animale pour tenir l'objectif ! »*

Le règlement CLP

(*Classification, Labelling and Packagin*)
= classification, étiquetage, emballage des substances et mélanges
- Application au sein de l'UE des recommandations internationales du **SGH** (Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques) établi par l'ONU

Calendrier de mise en place du règlement CLP, en parallèle du processus d'enregistrement des substances sous REACH ⇨



Plan d'action continue communautaire (CoRAP) du règlement Reach : 74 substances à évaluer entre 2020 et 2022

Liste de substances chimiques à étudier prioritairement élaborée par l'ECHA sur la base des risques identifiés / utilisation des substances

But : Clarifier une préoccupation selon laquelle une substance constitue un risque pour la santé humaine ou l'environnement

Year	Member State	EC Number	CAS Number	Substance Public Name	EC of similar substances	Initial ground of concern	Source	Member State contact details
2020	FR	237-695-7	13927-71-4	Bis(dibutyldithiocarbamato-S,S')copper		suspected R, potential endocrine disruptor, suspected PBT/vPvB, exposure of workers	already in CoRAP	French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Anses), Chemicals Assessment Unit, 14, rue Pierre et Marie Curie 94700 MaisonsAlfort Cedex; reach(at)anses.fr; (+)33149771350
2020	FR	260-830-6	57583-54-7	Tetraphenyl m-phenylene bis (phosphate)		suspected R, suspected PBT/vPvB, potential endocrine disruptor, wide dispersive use, consumer use, exposure of environment, exposure of workers, high (aggregated) tonnage	already in CoRAP	French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (Anses), Chemicals Assessment Unit, 14, rue Pierre et Marie Curie 94700 MaisonsAlfort Cedex; reach(at)anses.fr; (+)33149771350

Bisphénol A, phtalates… En Europe, un tiers des produits chimiques violent la réglementation (en date du 12/10/2016)

Une nouvelle étude vient ébranler la confiance des consommateurs. **Un tiers (32%) des 1814 substances chimiques** (dont plus de 1.000 tonnes par an sont produites ou importées en Europe depuis 2010) **viole allègrement les lois européennes qui visent à protéger les usagers et l'environnement**. C'est ce que révèle le rapport de l'Institut fédéral allemand d'évaluation des risques (BfR) et de l'Agence allemande pour l'environnement (UBA) publié ce vendredi 12 octobre. Selon ce document, pour lequel les recherches se sont étalées sur trois ans, un autre tiers (31%) serait conforme à la législation alors que le tiers restant requiert une analyse plus poussée. Or, c**es sociétés ne fournissent pas à l'ECHA toutes les informations qui seraient nécessaires à l'évaluation de leur dangerosité,** souligne l'étude, diffusée par le *European Environmental Bureau* (EEB). L'organisation, qui regroupe 140 ONG, cite notamment des **omissions concernant leur caractère «cancérogène, mutagène», leur «potentiel de bioaccumulation», ainsi que le danger qu'elles représentent pour les enfants ou la fertilité humaine.**

Plan annuel de contrôle des produits chimiques (DGCCRF)

4.200 produits chimiques examinés sur 1.200 établissements (2016) ⇒ **145 produits non conformes**

- Bidons de produits pour des machines à bulles sans les mentions relatives au risque de lésions oculaires et d'irritation cutanée
- Parfums d'ambiance sans étiquetage de danger
- Colle sans mention de danger adéquate
- **Restrictions de vente de substances CMR non respectées**
- Absence de bouchons de sécurité enfants sur certains emballages de produits chimiques en vente libre...

"Les produits non-conformes et dangereux ont fait l'objet, selon les cas, de mesures volontaires de mise en conformité des professionnels, de procédures d'injonction, de procès-verbal pénal ou d'une saisie"

Règlement Reach : un bilan positif mais des améliorations demandées

- Plus de 21.000 substances enregistrées
- Problème de mise à jour des dossiers d'enregistrement par les industriels
- Faiblesse de Reach: identifier les risques liés aux nanomatériaux et perturbateurs endocriniens
- Svhc sujettes à autorisation : toutes les demandes d'autorisation d'utilisation acceptées !!! ⇒ point à améliorer dans les années à venir
- Enregistrement Reach = coûts de mise sur le marché pour les entreprises
- Renforcer le contrôle de la mise en œuvre de Reach
- Améliorer la prise en compte par Reach des risques émergents
- Garantir aux entreprises européennes un environnement de concurrence équitable

Ce qu'il faut retenir *(résumé pas suffisant si on en reste à ces seuls points)*

▪ REACH est un règlement européen pour sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques en UE▪Enregistrement de toutes les substances fabriquées ou importées en UE ≥1 T/an

▪ But : mieux protéger la santé humaine et l'environnement

▪ But : information complète et transparente sur les substances chimiques

▪ Pas d'enregistrement d'une substance chimique = interdiction d'utilisation en UE

▪ Evaluations toxicologique et écotoxicologique ⇒ réduire les risques toxicologiques

▪ Si risque toxicologique, substance mise sur la Liste candidate à autorisation

▪ Si substance (SVHC) mise sur la liste de l'Annexe XIV = utilisation interdite

⇒ but : favoriser la substitution par une substance moins dangereuse

⇒ autorisation obligatoire pour une éventuelle utilisation (temporaire et avec restrictions)

⇒ mieux gérer les risques sanitaires et environnementaux des SVHC

BLOC 3 - TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE DES DIOXINES

Quelques accidents impliquant les dioxines

ÉVÉNEMENT
1976
ALERTE CHIMIQUE À SEVESO
L'explosion d'un réacteur chimique dans le nord de l'Italie provoque un rejet de dioxines dans l'atmosphère : un nuage toxique s'élève sur la ville.

EN SAVOIE, « LA PLUS GRAVE CRISE DE DIOXINE QU'AIT CONNUE LA FRANCE »
Gilly-sur-Isère se révolte
Pendant quinze ans, l'usine d'incinération de Gilly-sur-Isère a rejeté de la dioxine, dépassant jusqu'à 750 fois la norme européenne. Le 24 octobre 2001, sous la pression d'associations, le four a été arrêté. Cependant, la population locale vit avec angoisse et a déposé à ce jour 230 plaintes avec constitution de partie civile.
Septembre 1984

MONTPELLIER
Santé Des œufs toxiques dans une ferme de Saint-Christol
RAPPEL

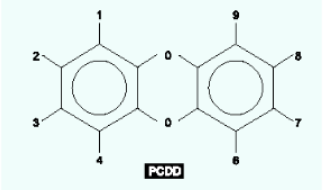
Septembre 2019, accident de Lubrizol

- SEVESO 1976 Nord de l'Italie Explosion de réacteur chimique rejette des Dioxines ⇨ 1982 Directive SEVESO identifie les risques majeurs de certaines activités industrielle afin de prendre les mesures nécessaires = seuil SEVESO
- Gilly sur Isère Usine d'incinération pendant 15 ans rejette jusqu'à 750 x la norme Européenne
- Montpellier Œufs contaminés par un incinérateur
- Incendie de Lubrizol septembre 2019 dans une usine de produits chimiques destinés à des lubrifiants classé SEVESO seuil O

Les dioxines, de quoi s'agit-il?

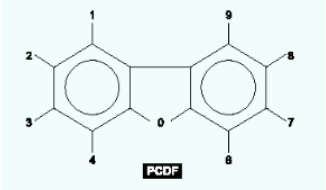
Famille d'hydrocarbures aromatiques polycycliques chlorés comprenant 3 sous-familles :

Dioxines : PCDD (polychlorinated dibenzodioxins)



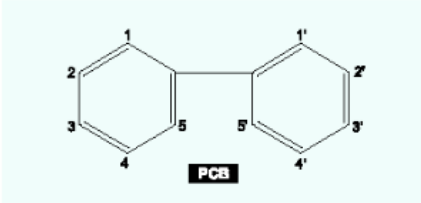
75 congénères dont 7 toxiques

Furanes : PCDF (polychlorinated dibenzofurans)



135 congénères dont 10 toxiques

PCBs (polychlorinated biphenyls)



209 congénères dont 13 « dioxin-like »

Noyaux benzéniques reliés par O ou 2O ou directement
Tous les atomes de H peuvent être remplacés par des Cl donnant 210 composés différents repartis en 75 congénères pour les dioxines, 135 pour furanes et 209 pour PCB (attention ce ne sont pas des isomères)
13 PCB ont une activité dioxine-like comme les dioxines, on les inclue parfois avec les dioxines

Sources de contamination Dioxines/furannes

- Au cours des processus de combustion (incinérateurs de déchets)
- Sous-produits indésirables de processus industriels
- Oxydation ou chauffage des PCBs
- Certains pesticides et herbicides
- Lors d'évènements naturels comme les éruptions volcaniques, les feux de forêt

Sources de contamination PCBs

Issus de la synthèse chimique – en grande quantité car propriétés physico-chimiques intéressantes (stabilité, résistance…etc)
Depuis 1929 à 1976/86 :
- isolants électriques
- additifs pour cires et graisses
- additifs pour pesticides, encres, lubrifiants
- condensateurs, transformateurs
- fluides hydrauliques, plastifiants, adhésifs, colles

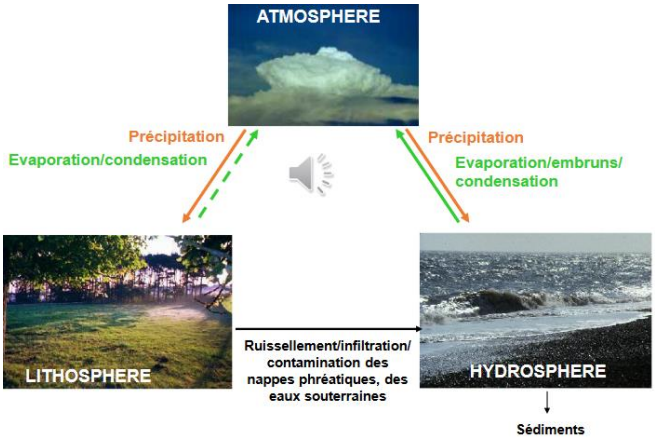
Directive Européenne 96/59 : éliminer les PCBs pour le 31 Décembre 2010
Longue demi-vie, persistent longtemps dans l'environnement notamment sédiments, grande dispersion car transport sur de grandes distances (jusque dans l'arctique)

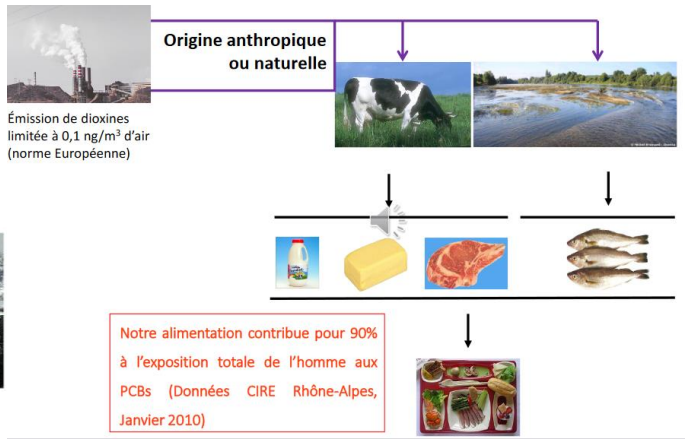
Propriétés

- Difficilement dégradables (POP : polluant organique persistant) Demi-vie 10-30ans
- Lipophiles
- Résistants aux mécanismes de détoxication = accumulation TA et foie
- Bioaccumulables et bioamplification
- Forte rémanence
- Transport sur de longues distances : contamination environnementale planétaire
- Contamination de la chaine alimentaire

Mode et niveau de contamination

Dioxines et Furanes peu solubles dans l'eau mais fortement absorbés par particules en suspension dans l'air et l'eau
⇨ Transport par voie aérienne par poussières + dans l'eau par matières organiques en suspension
Temps de résidence élevé dans l'atmosphère et permettent un transport à longue distance
Contamination des sols par les pluies, destruction par le rayonnement solaire sur les sols, pour le reste temps de demi-vie couches superficielles du sol estimé entre 10 et 30 ans
Peu de données pour PCB dioxine-like, a priori système de dégradation par microorganismes donc temps de demi-vie réduit





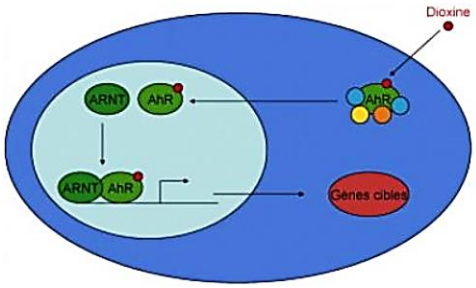
Les dioxines de la biosphère peuvent se retrouver dans notre assiette. Notre alimentation contribue pour 90% à l'exposition aux PCB mais également aux dioxines. Lorsque ces produits sont disséminés ils contaminent l'eau, les sols, les sédiments. Ceci va aboutir à la contamination des animaux consommant les végétaux ou les poissons vivant dans les eaux contaminées. Les produits lipophiles vont se stocker dans le tissu adipeux et le foie et pourront être mobilisés et excrétés dans le lait, c'est ainsi qu'on retrouve ces molécules dans la viande, le poisson, le lait, produits dérivés du lait.

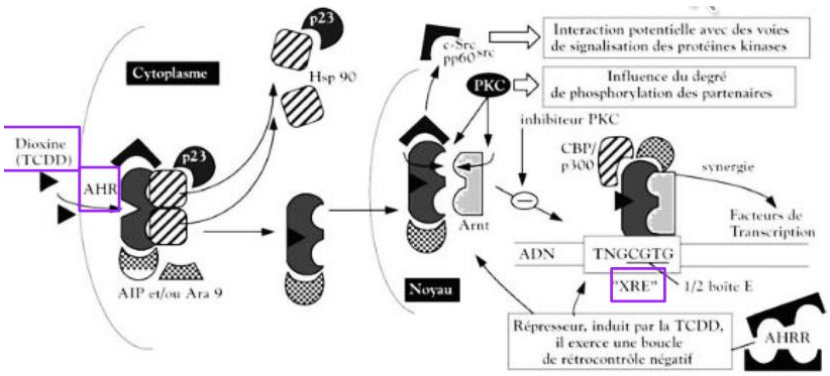
Toxicocinétique

Absorption	Distribution
voie digestive à 90% (alimentation)	LogP= 6,4, Vd très élevé Donc très lipophiles et stockages dans les tissus riches en graisse **Passage placentaire**
Métabolisme	**Elimination**
Faible et lent Déchloration, oxydations, conjugaisons avec le glutathion, sulfo et glucurono-conjugaison	Lente, T1/2 : 6 à 8 ans chez l'adulte moyen (et jusqu'à 30 ans en fonction de l'âge) Voie biliaire et lait maternel

Toxicodynamie

Métabolisme hépatique des xénobiotiques (phase I, CYP1A, II)
Il 1β
TGFα, β2
Récepteurs aux estrogènes
Proto-oncogènes





Récepteur **AhR** au repos avec des protéines chaperonnes du choc thermique HSP90 dans le **cytosol**
Liaison avec la **digoxine** entraine une dissociation de ce complexe puis AhR-digoxine migre vers le **noyau**, ou le complexe va se lier a la protéine ARNT (receptor nuclear translocator)
Ce nouveau complexe se fixe à diverses séquences **ADN** éléments de réponse aux xénobiotiques ⇨ modulation de l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes d'enzymes du métabolisme hépatique des xénobiotiques comme CYP450 1A1 + enzymes phase 2
+ Régulation de facteurs de transcription et proto-oncogènes

Les effets critiques

- Reprotoxicité: baisse de la fertilité, anomalie du sperme, accouchement prématuré
- Tératogène : changement sex/ratio, malformations (bec de lièvre...)
- Troubles neuro-comportementaux (céphalées, insomnie...)

Effets lors d'intoxications chroniques retenus pour déterminer les **Valeurs tox de référence** = pour les doses les + faibles

Autres effets toxiques

Intoxications aigües : dermatotoxicité (chloracné) + hépatotoxicité

- Intoxications chroniques :
- Cancérogène (promoteurs de tumeurs) : CIRC1 pour 2, 3, 7, 8 TCDD (système lymphatique, poumons et tissus mous)
- Effets cardiovasculaires
- Perturbations neuro-comportementales
- Immunotoxicité
- Perturbations endocriniennes de la fonction thyroïdienne, diabète?, hormones de la reproduction?

Prévention

Mesure des dioxines

Tableau 1 Facteurs d'équivalent toxique proposés par l'OMS (1998 et 2005) pour les mammifères, humains compris

	Isomère ou groupe homologue (numéro IUPAC pour les isomères de PCB)	TEF (OMS 1998)	TEF (OMS 2005)
PCDD	2,3,7,8-tétraCDD	1	1
	1,2,3,7,8-pentaCDD	1	1
	1,2,3,4,7,8-hexaCDD	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8-hexaCDD	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9-hexaCDD	0,1	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-heptaCDD	0,01	0,01
	OCDD	0,0001	0,0003
PCDF	2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1
	1,2,3,7,8-pentaCDF	0,05	0,03
	2,3,4,7,8-pentaCDF	0,5	0,3
	1,2,3,4,7,8-hexaCDF	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8-hexaCDF	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9-hexaCDF	0,1	0,1
	2,3,4,6,7,8-hexaCDF	0,1	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-heptaCDF	0,01	0,01
	1,2,3,4,7,8,9-heptaCDF	0,01	0,01
	OCDF	0,0001	0,0003
PCB non ortho	3,3',4,4'-TCB (77)	0,0001	0,0001
	3,3',4',5-TCB (81)	0,0001	0,0003
	3,3',4,4',5-PeCB (126)	0,1	0,1
	3,3',4,4',5,5'-HxCB (169)	0,01	0,03
PCB mono-ortho	2,3,3',4,4'-PeCB (105)	0,0001	0,00003
	2,3,4,4',5-PeCB (114)	0,0005	0,00003
	2,3',4,4',5-PeCB (118)	0,0001	0,00003
	2',3,4,4',5-PeCB (123)	0,0001	0,00003
	2,3,3',4,4',5-HxCB (156)	0,0005	0,00003
	2,3,3',4,4',5'-HxCB (157)	0,0005	0,00003
	2,3',4,4',5,5'-HxCB (167)	0,00001	0,00003
	2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (189)	0,0001	0,00003

$$TEF_{OMS} = \frac{\text{potentialité toxique d'un congénère}}{\text{potentialité toxique de la 2,3,7,8-TCDD}}$$

Evaluer les expositions à ces composés pour aussi faire de la surveillance et évaluation du risque = complexe car on doit évaluer un ensemble de molécules ⇨ En pratique on évalue les + représentées

Niveaux de toxicité différents ⇨ facteurs d'équivalence toxique
La + toxique = 2378TCDD Dioxine de Seveso associé à un coefficient 1
Par exemple la 123478hexaCDD est 10 x moins toxique car coefficient de 0.1

Coefficient = Toxique Equivalent Factor
Liste de TEF fixée mais peut évoluer (tableau pas a apprendre)

$$TEQ = \Sigma_1^n \text{ (quantité trouvée x} TEF_i)$$

Toxic equivalent quantity — Toxic equivalent factor

n = nombre de congénères

En pg TEQ de PCDD/F/g de matière grasse

Quantité équivalente toxique calculée par la somme des dioxines pondérée par le Facteur d'équivalence toxique pour prendre en compte le niveau de toxicité de chaque molécule

Valeurs Toxicologiques de Référence

$VTR = 0{,}7 \text{ pg } TEQ_{OMS}.\text{kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (US-EPA 2012)

Cette valeur de référence est basée sur la diminution de la densité et la mobilité spermatique observée chez des hommes exposés dans l'enfance à la TCDD suite à l'accident de Seveso(Mocarellietal.2008).
Couvre les effets à long terme sur la spermatogénèse lors d'une exposition dés l'enfance et les perturbations néonatales de la fonction thyroïdienne lors d'expositions maternelles.
Sur la base de données épidémiologique et cohérente avec les valeurs dérivées des études expérimentales

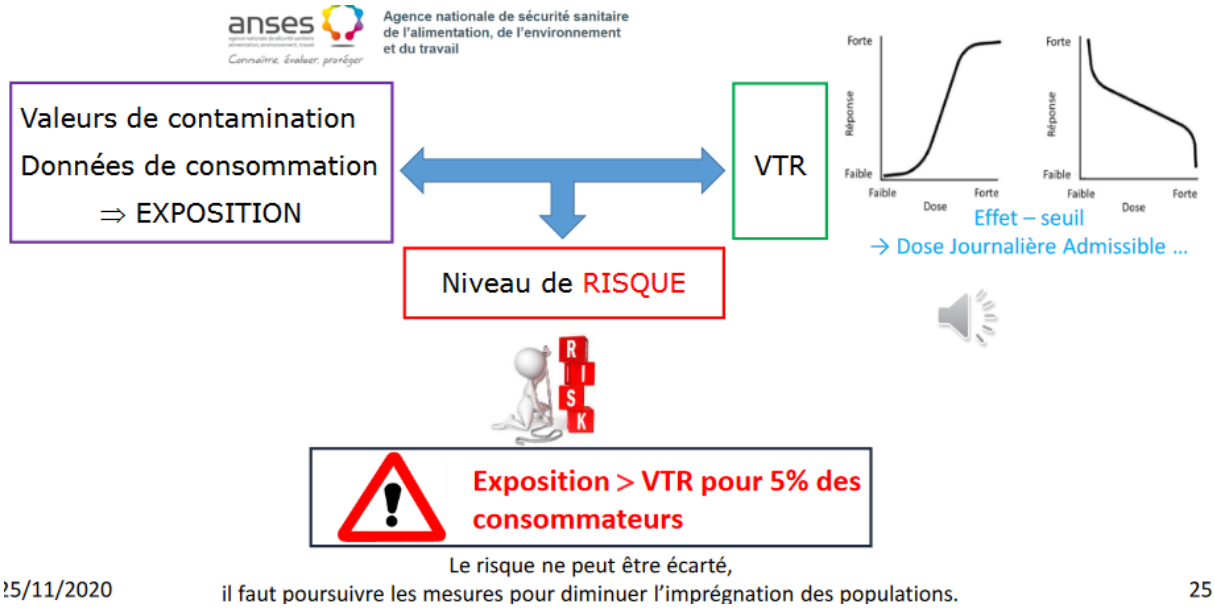
$VTR = 0{,}29 \text{ pg } TEQ_{OMS}.\text{kg pc}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (EFSA 2019)

Cette valeur de référence est basée sur les effets indésirables sur la qualité du sperme

Les Etudes de l'Alimentation Totale (EAT)

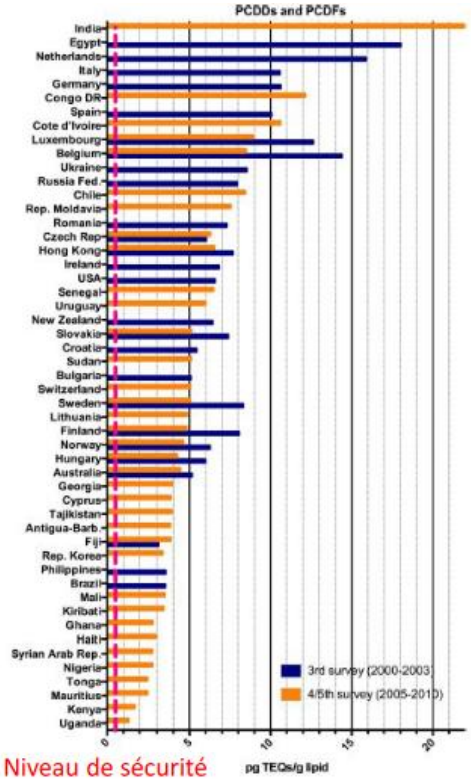
L'ANSES mesure des niveaux de contamination dans les aliments = mesure des qté de dioxine dans toute une série d'aliments = exprimées TEQ /kg/g ou /L d'aliment.
Valeurs de contamination couplées à des enquêtes de consommation permettant d'avoir les qtés d'aliments consommés.
On obtient des données d'exposition qui sont comparées aux valeurs toxicologiques de référence = **niveau de risque**

Dans cette étude on voit que l'exposition aux dioxines est > aux valeurs toxico de référence pour 5% des consommateurs. Donc le risque ne peut être écarté et il faut continuer les mesures pour diminuer l'imprégnation des populations.



Mesure dans le lait maternel

Etude de l'OMS (mesures en TEQ/Gg de lipide du lait dans différents pays)
Entre 10 et 102 échantillons selon les pays et les périodes d'étude
Que des femmes primipares
On est **largement au-dessus du niveau** de sécurité dans de nombreux pays



Exposition par le lait maternel

Couplage des données de contamination du lait avec les consommations de ce lait pour calculer des expositions.

Références	Population étudiée	Expositions
Kono Y et al., 2015 Early Hum Dev	**Primipare** - A 1 mois - Japon	44,9 pg TEQ/kg/j pour les garcons et 53 pour les filles
Costopoulou D et al., 2013 Food Chem Toxicol	0-6 mois - Grèce	19,76 à 24,95 pg TEQ/kg/j

Calcul de risque

VTR = 0,7 pgTEQ / kg pc /j (US-EPA)

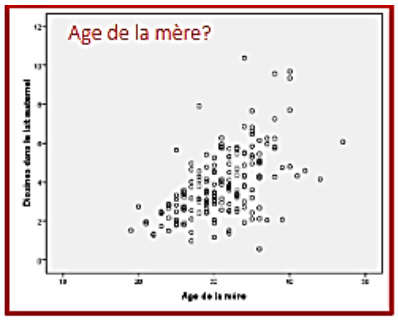
VTR = 0,29 pgTEQOMS.kg pc-1.j-1 (EFSA 2019)

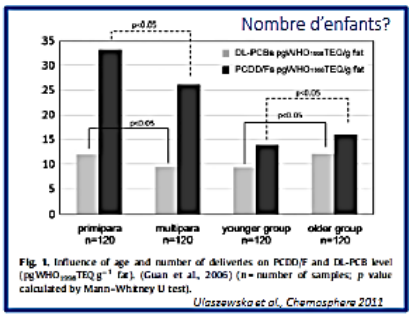
On voit que les données d'Exposition >VTR ! Risque jugé non tolérable

Etude des déterminants du risque

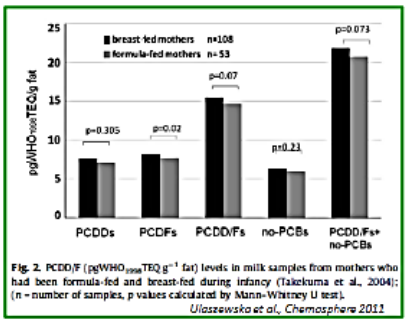
= Tout ce qui va influencer le niveau de contamination

+ la mère est âgée et +le niveau de dioxine est élevé (les dioxines s'accumulent dans les graisses tout au long de la vie)
Niveau de dioxine + élevé chez les femmes primipares que chez les femmes ayant déjà eu plusieurs enfants et donc allaitements
Si la mère a été elle-même allaitée pendant l'enfance elle a un niveau de dioxine + élevé
Peut-être aussi IMC de mère, alimentation, statut tabagique, durée de l'allaitement, 1er enfant allaité + imprégné en dioxine





Allaitement ou pas de la mère pendant son enfance?



Recommandations

⇨ Identifier les sources, leur contribution quantitative et qualitative ⇨ mesures de prévention pour ↘ l'imprégnation générale des populations
⇨ Optimiser la surveillance de la chaine alimentaire
⇨ Suivre l'évolution des expositions, en particulier celles des femmes enceintes pour suivre l'efficacité des mesures de gestion
⇨ Attention à la balance bénéfice-risque pour les aliments contributeurs
⇨ Développer la connaissance d'autres bios marqueurs
⇨ Encourager les études concernant les effets chez le fœtus et le jeune enfant
⇨ Plus de connaissance sur les déterminants majeurs des expositions
⇨ Réfléchir à des valeurs toxicologiques de référence spécifiques) à cette période critique de la vie
⇨ Idem pour toutes les autres substances concernées dont le plomb, des PCB non dioxin-likes...

L'impact sur la santé d'une exposition **chronique** c'est-à-dire **quotidienne** à de **faibles doses** pendant **toute la vie** (+ les périodes critiques de la vie) à un polluant ou à un mélange de polluants, n'est pas établit et constitue un **enjeu de la recherche actuelle et future**.

Ce qui est important

- Famille complexe de polluants avec des mécanismes d'action différents
- Composés lipophiles qui se stockent dans les graisses, résistants à la détoxification, bioaccumulables, bio-amplifiables et qui s'accumulent le long de la chaine alimentaire
- Les expositions sont en diminution
- Le lait maternel est une voie d'élimination (problématique car exposition critique pendant le développement de l'enfant)
- La quantification nécessite l'utilisation de TEF et de TEQ.
- Il existe des VTR