

Sang et toxiques

Hématopoïèse

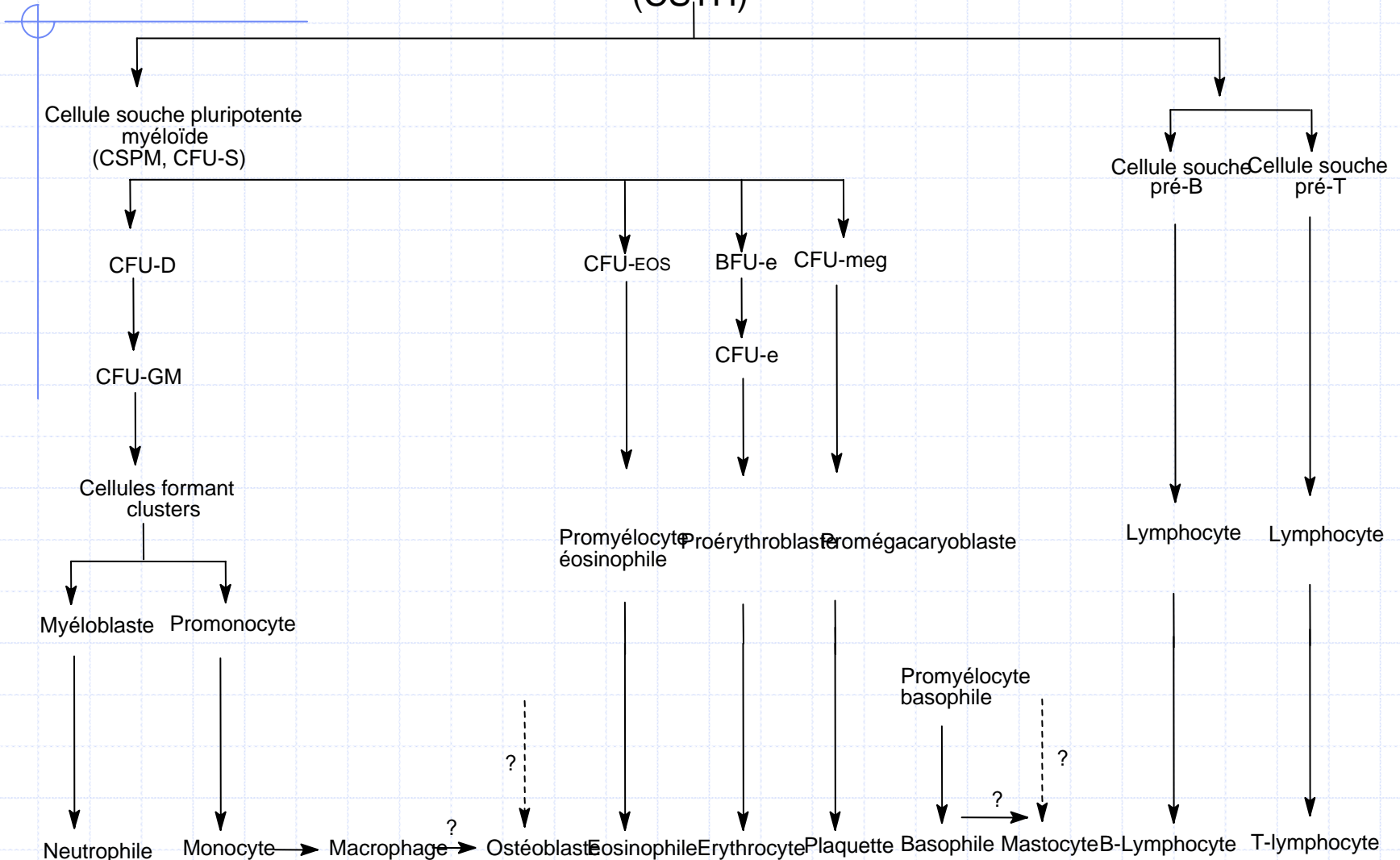
◆ Hématies

- Chez le fœtus produites par sac amniotique, cordon ombilical, puis le foie, la rate et enfin la moelle osseuse
- Affinité de Hb fœtale pour O_2 > Hb adulte
 - ◆ Facilite oxygénation du fœtus
- A la naissance, moelle osseuse, seul site de production des hématies
 - ◆ Mais réactivation rate et foie possible jusqu'à 4 ans, en cas d'hypoxie

Moelle osseuse

- ◆ Contient cellules souches (*colony forming units* , *CFU*) des éléments figurés du sang
- ◆ Successivement stimulées par divers facteurs de croissance ou poïétines (*colony stimulating factors* ; *CSF*) pour se différencier en cellules successivement multipotentes puis unipotentes et enfin matures
 - Cellule souche totipotente : *IL-3*
 - CFU - GM : *CSF – GM*
 - Myéloblastes : *CSF – G*
 - Monoblastes : *CSF – M*
 - CFU Eos : *CSF - EOS*
 - CFU-e : *érythropoïétine*
 - CFU MEG : *thrombopoïétine*

Cellule souche totipotente hématopoïétique (CSTH)



Cellules circulantes

- ◆ Hématies
- ◆ - Granulocytes
- ◆ - Monocytes
- ◆ - Lymphocytes
- ◆ - Thrombocytes

◆ Sang ≈

- 50 % plasma
- 50 % cellules

Hématies

- ◆ Cellules
 - sans noyau
 - sans mitochondrie
 - sans réticulum endoplasmique
- ◆ Seule source d'énergie :
 - glycolyse (→ ATP)
- ◆ Fonction :
 - transport O₂ (et une partie CO₂)
- ◆ $n = 4.500.000 - 6.500.000/\text{mm}^3$
- ◆ Hb = 12 - 18 g/dL ; Ht : 40 - 54 %
- ◆ VGM = 80 - 100 μm^3
- ◆ Durée de vie 120 jours
 - Destruction dans la rate

Hématies

- ◆ Transport O₂
 - Par Hb (30 % poids hématie)
- ◆ Transport CO₂
 - Principalement (75 %) sous forme de HCO₃⁻
 - En solution dans le cytoplasme
 - Lié aux groupements aminés de l'Hb (carbamino-Hb)
- ◆ Destruction des hématies ou blocage Hb
 - → Hypoxie tissulaire
 - Les tissus qui souffrent le plus sont les plus gros consommateurs
 - ◆ Système nerveux central
 - ◆ Cœur...

Hémoglobine

- ◆ Protéine de PM = 67 000 daltons
 - 4 chaînes de globine (2 α et 2 β)
 - Liées à un groupement hémique
 - ◆ Constitué d'un atome de fer associé à 4 molécules de protoporphyrine
- ◆ Capable d'une liaison réversible avec O₂

Réticulocytes

- ◆ Précurseurs des hématies
- ◆ Capables de produire de l'énergie (et de l'Hb)
- ◆ Réticulocytose → stimulation médullaire
- ◆ $n = 25\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$

Granulocytes

- ◆ Polynucléaires neutrophiles
- ◆ Polynucléaires éosinophiles
- ◆ Polynucléaires basophiles
- ◆ Fonction : phagocytose

Polynucléaires neutrophiles

◆ n : 2000 - 7500/mm³

◆ Présence dans le sang circulant : 6 - 24 heures

◆ Fonctions : phagocytose et destruction des corps étrangers

Polynucléaires éosinophiles

◆ $n = 40 - 800/\text{mm}^3$

◆ Présence dans le sang circulant : brève

◆ Fonctions :

- phagocytose des complexes antigènes-anticorps
- rôle ++ dans la lutte contre les parasites
- granules contiennent histaminase et arylsulfatase
- → rôle ++ dans neutralisation des réactions allergiques

Polynucléaires basophiles

- ◆ $n = 10 - 200/\text{mm}^3$
- ◆ Granules contiennent histamine, héparine et leucotriènes
- ◆ Dégranulation dans certaines réactions d'hypersensibilité retardée
- ◆ Mastocytes
 - proches des PN basophiles
 - rôle ++ dans défenses antiparasitaires

Monocytes

- ◆ $n = 200 - 1000/\text{mm}^3$
- ◆ Présence dans le sang circulant : 2 - 4 jours
- ◆ Migrent ensuite dans les tissus et se transforment en macrophages
- ◆ Macrophages
 - Durée de vie : quelques semaines à plusieurs années
 - Fonctions
 - ◆ phagocytose des cellules sanguines
 - ◆ phagocytose des antigènes macromoléculaires et corpusculaires
 - ◆ production d'interféron, de TNF, d'interleukines...
 - ◆ certains macrophages sont capables de fixer Ag à leur surface pour les présenter à lymphocytes T

Lymphocytes

◆ $n = 1000 - 4000/\text{mm}^3$

◆ Lymphocytes T

- 60 - 80 % des lymphocytes circulants
- vecteurs de l'immunité cellulaire
- capables de détruire les cellules reconnues comme étrangères
- régulation de la production d'anticorps par lymphocytes B
 - ◆ T-helper
 - ◆ T-supresseur

◆ Lymphocytes B

- production d'anticorps

Thrombocytes

- ◆ n : 150 000 - 500 000/mm³
- ◆ Jouent un rôle majeur dans l'hémostase
 - en association avec endothélium vasculaire
 - et facteurs de coagulation

Toxicité hématologique

- ◆ Effets sur les cellules souches et les précurseurs

- ◆ Effets sur les éléments circulants

Effets toxiques sur l'hémopoïèse

◆ Inhibition de l'hémopoïèse

- Peut toucher une ou plusieurs lignées

◆ Causes toxiques :

- cytostatiques (médicaments anticancéreux)
- chloramphénicol
- sulfamides
- amidopyrine
- phénylbutazone
- thiouracil
- clozapine
- chlorpromazine...
- éthers monométhylique et monoéthylique de l'éthylène glycol et leurs acétates
- benzène

EGME, EGMEA, EGEE, EGEA

◆ Effet dépresseur médullaire

- EGME, EGEE, EGnPE, DEGME, DEGDME, TEGDME
- Et leurs acétates
- Dans toutes les espèces animales testées
- Dose-dépendant
- EGME > EGEE > EGnPE
- Hypocellularité et diminution des progéniteurs
 - ◆ En particulier granulocytaires et érythrocytaires
- Responsables de leucopénie, neutropénie, anémie

EGME, EGMEA, EGEE, EGEA

◆ Effet dépresseur médullaire

- Données cliniques et épidémiologiques
 - ◆ Assez nombreux cas rapportés de cytopénies chez travailleurs exposés à EGME, EGEE ou leurs acétates
 - ◆ Plusieurs études transversales ont montré
 - Prévalence élevée de cytopénie
 - Et/ou comptes des éléments figurés du sang, significativement diminués (par comparaison avec groupe témoin) chez travailleurs exposés à EGME, EGEE ou leurs acétates

EGME, EGMEA, EGEE, EGEA

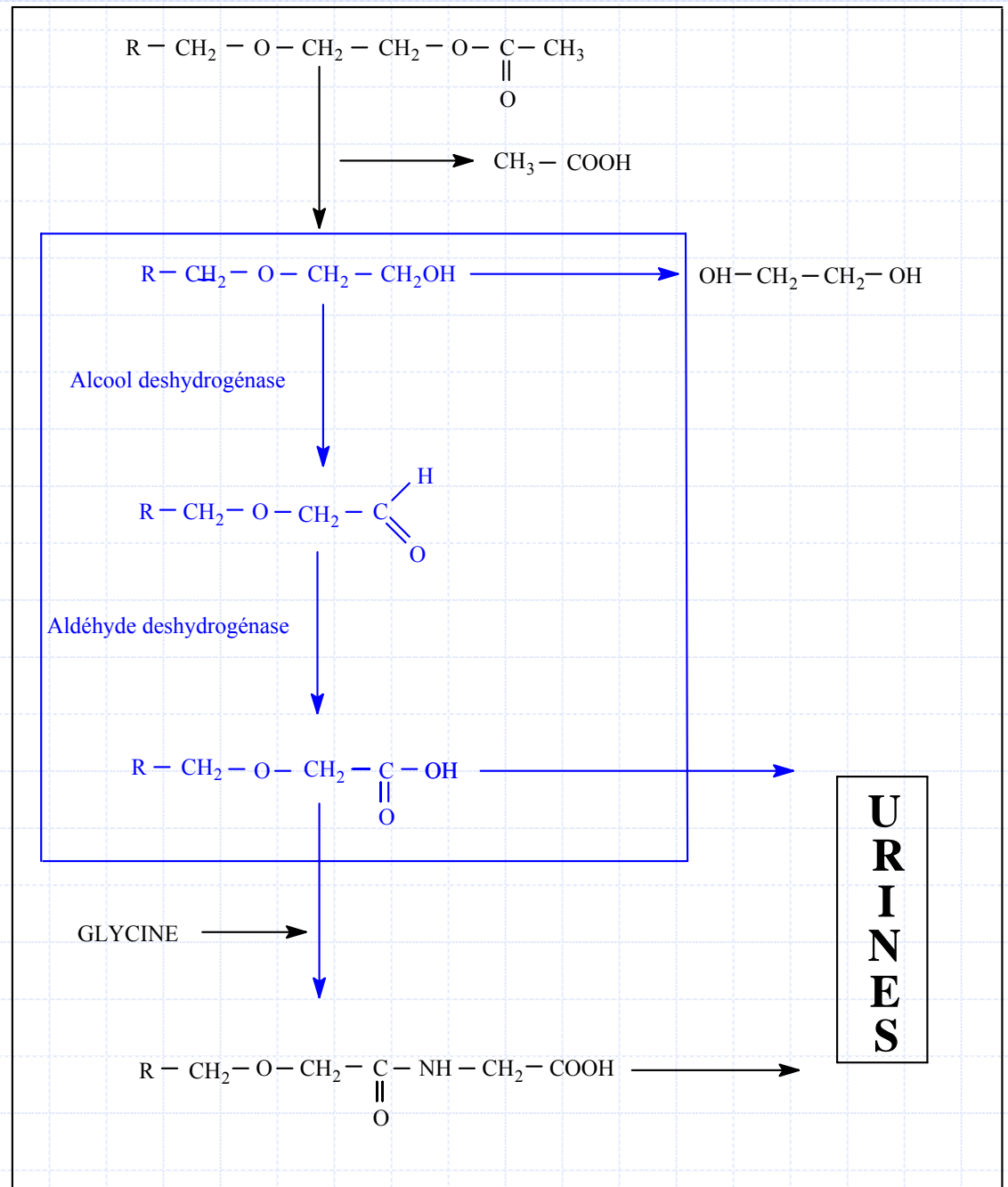
- ◆ Toxicité pour organes lymphoïdes et lymphopénie
 - EGME, EGEE, EGnPE, DEGME, DEGDME, TEGDME
 - Et leurs acétates
 - Dans toutes les espèces animales testées
 - Dose-dépendant
 - Atrophie du cortex thymique et de la rate
 - Diminution des lymphocytes, particulièrement lymphocytes T CD4⁺
 - Pas d'atteinte numérique ou fonctionnelle cellules NK
 - Diminution des réponses aux stimuli antigéniques

EGME, EGMEA, EGEE, EGEA

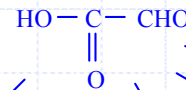
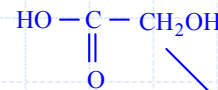
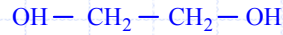
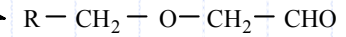
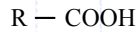
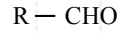
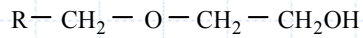
◆ Données cliniques et épidémiologiques

- Quelques cas de lymphopénie chez travailleurs exposés à EGME, EGEE ou à leurs acétates
- Denkhaus et al (1986)
 - ◆ Parquetteurs exposés à divers solvants dont EGME, EGEE et EGBE
 - ◆ Diminution lymphocytes CD4+ et CD11+
 - ◆ Pas de modification CD8+
 - ◆ Augmentation cellules NK

Métabolisme des éthers de l'éthylène glycol
Voie principale



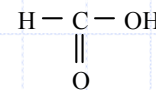
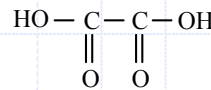
U
R
I
N
E
S



GLYCINE

OXALOMALATE

HYDROXYOXOADIPATE



MALATE



Métabolisme des éthers de l'éthylène glycol
Voie accessoire

EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA

◆ Mécanisme des effets hématotoxiques

- Médiés par acides alcoxyacétiques ± alcoxyacétaldéhydes
- Mécanisme discuté
 - ◆ Inhibition synthèse bases puriques et pyrimidiques
 - ◆ Liaison des alcoxyacétaldéhydes avec ADN (ponts intercaténaux...)
 - ◆ Induction apoptose

Effets toxiques sur hémopoïèse

◆ Macrocytose, anémie mégaloblastique

- traduit inhibition de la synthèse de l'ADN
 - ◆ → ↑ volume globulaire
- souvent due à carence en cofacteurs :
 - ◆ acide folique
 - ◆ vitamine B12

◆ Causes toxiques

- antagonistes acide folique : méthotrexate, pyriméthamine, chlorguanide
- inhibiteurs absorption acide folique : éthanol, barbituriques, diphénylhydantoïne
- inhibiteurs absorption vit B12 : néomycine, acide para-aminosalicylique

Effets toxiques sur hémopoïèse

◆ Anémie sidéroblastique

- Due à inhibition de la synthèse de l'hème
- → Accumulation de fer dans les érythroblastes
 - ◆ dépôts en anneau périnucléaire

◆ Causes toxiques :

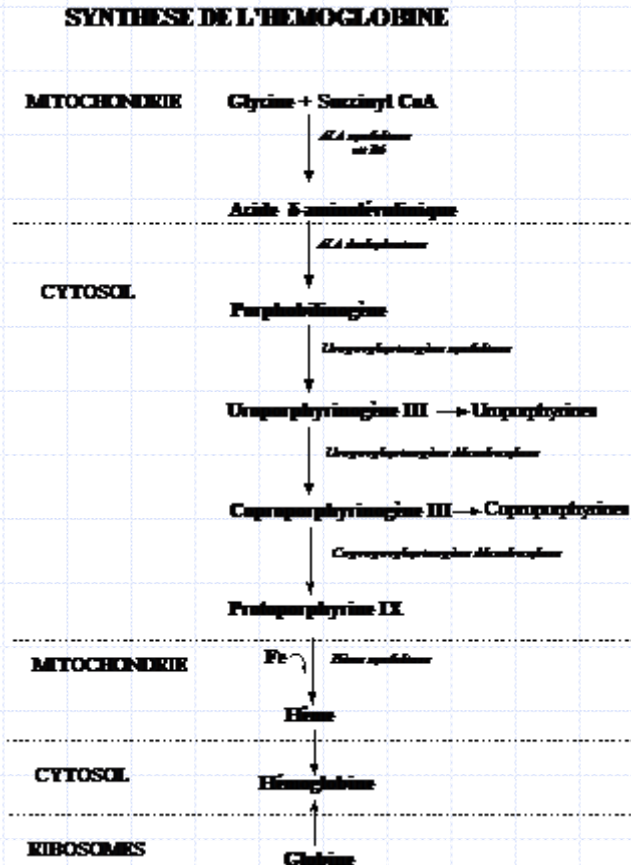
- substances complexant la pyridoxine :
 - ◆ par ex, isoniazide
- plomb

Toxicité hématologique du plomb

- ◆ Inhibition de la synthèse de l'hème
 - inhibition ALAD : PbB < 100 µg/L
 - élévation ALAu : PbB > 350 µg/L
 - élévation ZPP : PbB > 200 µg/L
- ◆ Inhibition de la synthèse de la globine
- ◆ Inhibition du transport du fer
- ◆ Toxicité membranaire directe
- ◆ Déplétion en GSH érythrocytaire

⇒ **Anémie**

Toxicité hématologique du plomb



◆ Inhibition de la synthèse de l'hème

- ALA-déshydratase
- Hème synthétase
- Coproporphyrinogène décarboxylase

Toxicité hématologique du plomb

◆ Inhibition de l'ALAD

- Forte corrélation PbB x log ALAD
- Même pour PbB < 100 µg/L
- Inhibition complète quand PbB ≥ 900 µg/L
- Interférences :
 - ◆ alcool (normalisation en quelques jours, à l'arrêt)
 - ◆ mercure (seulement si Hgu > 200 µg/g créatinine)
 - ◆ hyperérythroïtose (peut masquer ↓ ALAD)
- Stockage prélèvements :
 - ◆ 0 - 4 °C
 - ◆ < 48 heures

Toxicité hématologique du plomb

◆ Acide delta-aminolévulinique

- Dosage facile
- Forte corrélation PbB x log ALAU
 - ◆ quand PbB > 450 µg/L
- ALAU ↑ quand PbB > 350 µg/L
- Mais ALAU > 5 mg/g créat quand PbB > 600 µg/L
- Variations rapides
- Variations circadiennes de l'élimination
- Interférences :
 - ◆ porphyrie aiguë intermittente
 - ◆ tyrosinémie héréditaire
 - ◆ maladies hépatiques
 - ◆ stress

Toxicité hématologique du plomb

◆ Protoporphyrine érythrocytaire

- Corrélation positive avec plombémie
- S'élève quand Pb atteinte 150-250 µg/L
- Stagne quand PbB dépasse 900 µg/L
- Réponse retardée
- Interférence de la carence martiale
- **ZPP**
 - ◆ dosage facile, par fluorimétrie
 - ◆ microprélèvements, pas d'extraction préalable
- **Protoporphyrine libre (FEP)**
 - ◆ extraction nécessaire
 - ◆ plus long et plus coûteux

Toxicité hématologique du plomb

◆ Anémie

- Classiquement normochrome et normocytaire
- Souvent hypochrome et microcytaire chez l'enfant
 - ◆ Du fait de la carence martiale associée
- Diminution Hb dès que PbB = 400 µg/L
- Mais anémie (en l'absence de cause associée), quand PbB > 800 µg/L

Toxicité hématologique du plomb

◆ Hématies à granulations basophiles

- Résultent de l'inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase
 - ◆ Enzyme catalysant l'hydrolyse des acides nucléiques
 - ◆ Granulations = résidus acides nucléiques
- Inhibition dès que PbB = 200-300 µg/L
 - ◆ Mais nombreuses causes d'erreurs par excès ou par défaut
- Indicateur d'intérêt seulement historique

Syndromes prolifératifs

◆ Causes toxiques

- Cytostatiques

- Benzène

Benzène

- **Professions exposées**
 - ◆ Raffinage du pétrole
 - ◆ Transport du pétrole et des carburants
 - ◆ Entretien des pompes à essence
 - ◆ Mécanique automobile
 - ◆ Cokeries
 - ◆ Extraction de parfums
- Les mélanges d'hydrocarbures pétroliers (à l'exception des carburants) distribués dans l'UE contiennent réglementairement moins de 0,1 % de benzène

Benzène

◆ Toxicité hématologique

■ Dépression médullaire

- ◆ risque élevé en-deçà de 1 ppm, probablement pas de seuil
- ◆ délai d'apparition : quelques mois à plusieurs dizaines d'années
- ◆ toutes les lignées peuvent être atteintes

■ Hémopathies malignes

- ◆ risque élevé au-delà de 10 ppm, mais probablement pas de seuil
- ◆ délai d'apparition : quelques mois à plusieurs dizaines d'années
- ◆ Leucémie aiguë myéloblastique et formes apparentées (LAP, leucémie aiguë myélomonocytaire)
- ◆ Certaines études suggèrent aussi : LMC, LLC

Benzène

◆ Cancérogénicité

■ Chez rongeurs

- ◆ cancers des glandes de Zymbal
- ◆ cancers de la cavité buccale
- ◆ lymphomes

Benzène

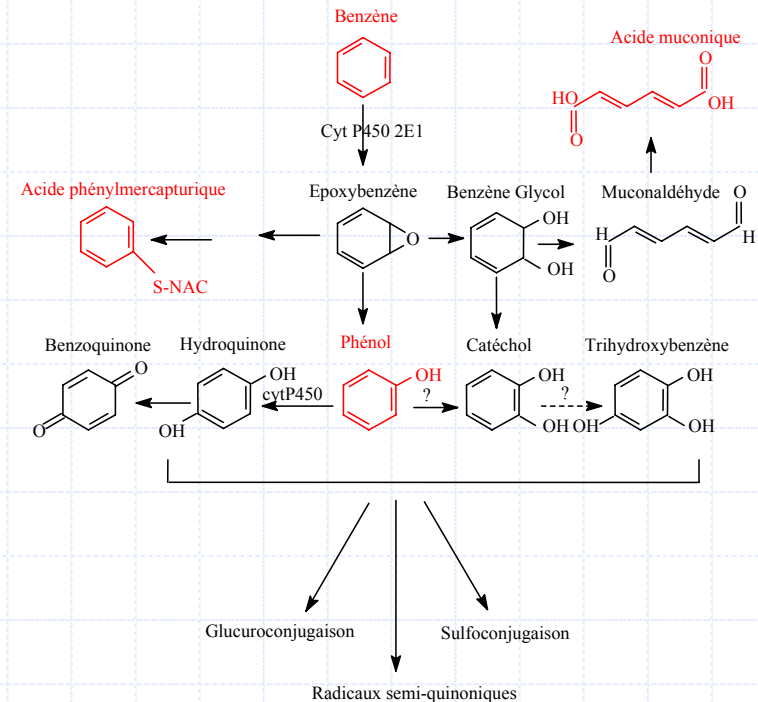
◆ Mutagénicité

- Procaryotes : négatif
- Cultures de cellules de mammifères : positif
- Rongeurs in vivo : positif (micronoyaux, aberrations chromosomiques, SCE)
- Lymphocytes humains en culture : positif
- Travailleurs exposés (≥ 15 ppm) : positif (aberrations chromosomiques dans lymphocytes circulants)

Métabolisme du benzène

◆ Métabolites toxiques potentiels

- trans, trans-muconaldéhyde (?)
 - ◆ jamais isolé, in vivo
- Quinones et radicaux semi-quinoniques



Benzène

◆ Mécanismes d'action

- Oxydation des phénols
 - ◆ en radicaux semi-quinoniques et en quinones
 - ◆ par myéloperoxydase (MPO)
- Réduction des quinones en phénols
 - ◆ par NADPH-quinones oxydoréductase (NQO1)
- Dans certains précurseurs médullaires
 - ◆ rapport MPO/NQO1 élevé
 - ◆ ⇒ cellules cibles possibles des effets toxiques du benzène

Benzène

◆ Mécanismes d'action

- Mécanismes d'action potentiels des métabolites toxiques
 - ◆ liaisons à l'ADN
 - ◆ liaisons aux protéines
 - ◆ inhibition topoisomérase II
 - ◆ ⇒ mutations, cassures chromosomiques
 - ◆ ⇒ inhibition des mitoses (par liaison à la tubuline)
 - ◆ ⇒ induction apoptose

Topoisomérase II

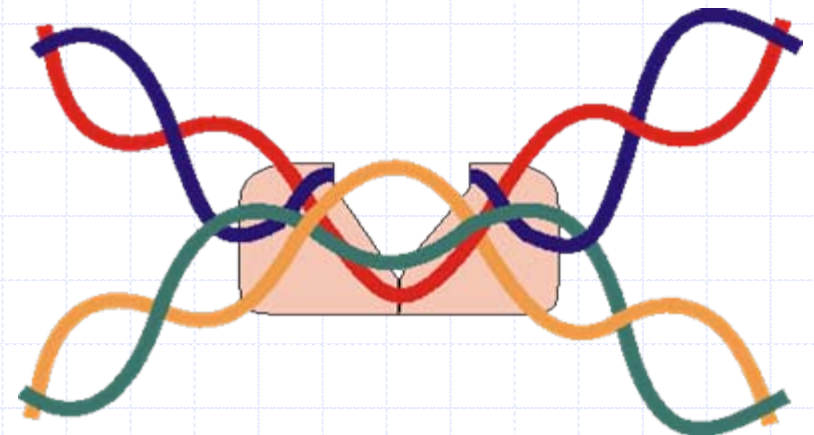
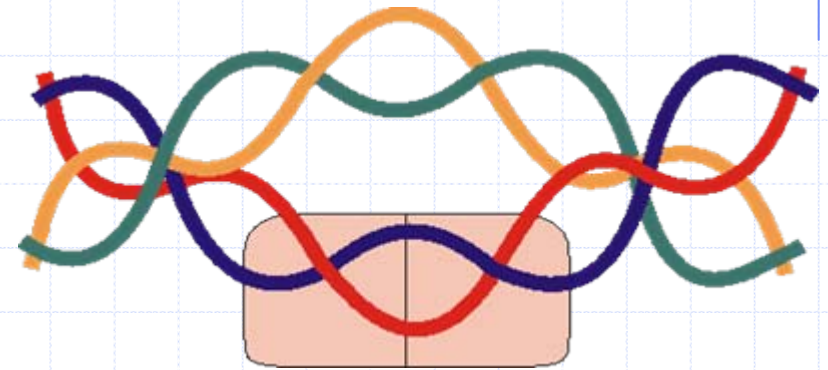
◆ Fonction

- Démêle doubles brins d'ADN :
 - ◆ se fixe au point de croisement de deux segments d'ADN double brins,
 - ◆ coupe les deux brins d'un même segment et fait passer le second segment à travers la coupure tout en tenant les deux extrémités
 - ◆ qu'elle recolle parfaitement après le passage du premier segment.

Topoisomérase II

◆ Désenchevêtrement de l'ADN

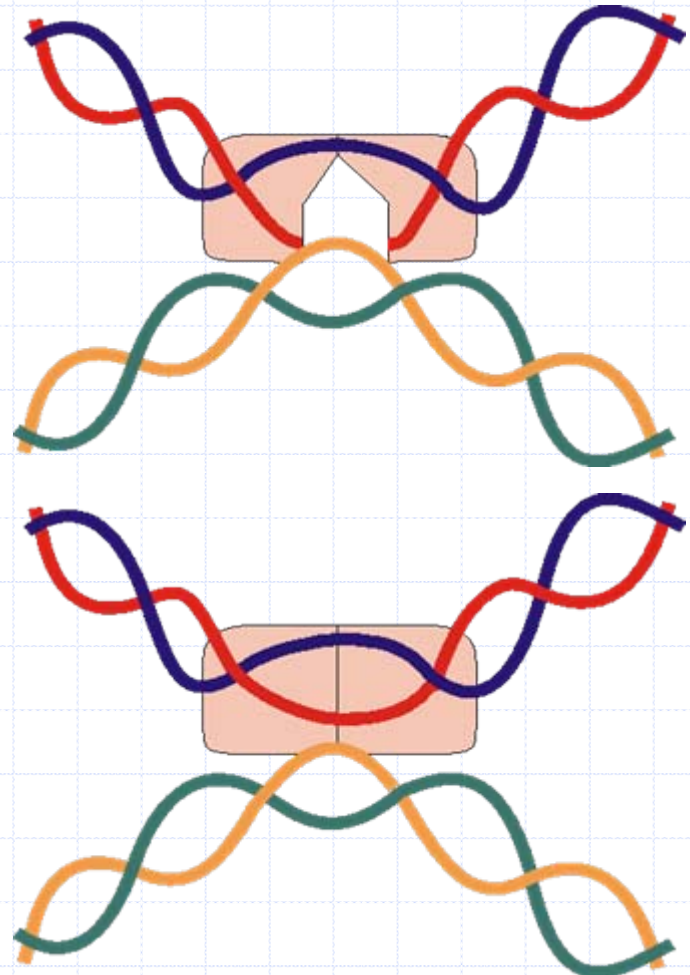
- Fixation à 2 brins d'ADN
- Ouverture des deux brins



Topoisomérase II

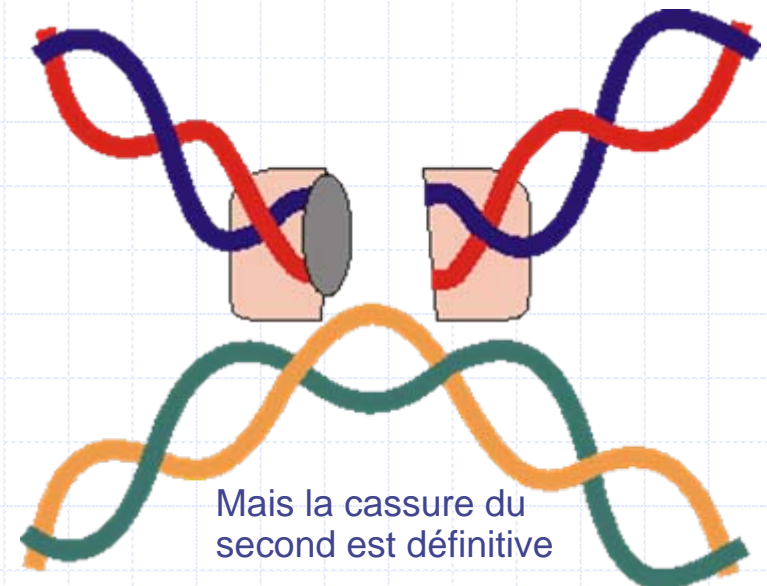
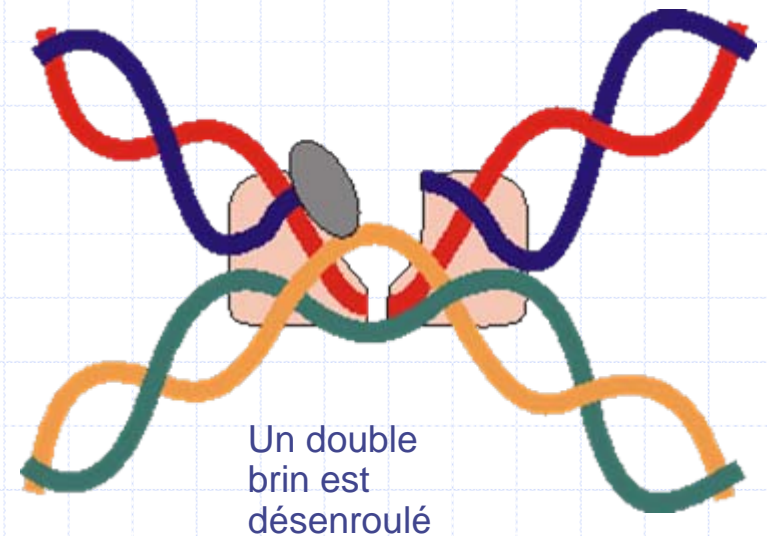
◆ Désenchevêtrement de l'ADN

- Passage des 2 brins d'ADN à travers la topoisomérase
- Libération de la topoisomérase. L'ADN est désenchevêtré



Benzène

- ◆ Mécanisme d'action
 - Inhibition topoisomérase II
 - ◆ Fixation sur le complexe ADN-topoisomérase
 - ◆ Empêche le resoudage après cassure
 - Un double brin est désenroulé
 - Mais la cassure du second est définitive
 - Mécanisme d'action séduisant
 - ◆ Médicaments anticancéreux inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide, téniposide) induisent LAM



Benzène

◆ Cohorte Pliofilm

- Etude des expositions de 15 cas de leucémie et 650 témoins
- Modélisation :
 - ◆ Excès de risque unitaire : 6×10^{-6} par $\mu\text{g}/\text{m}^3$
 - ◆ Pour exposition vie entière (70 ans), 24 h/24
 - ◆ Donc risque :
 - 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}
 - Pour exposition à 17, 1,7 ou 0,17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Benzène

- VME : 1 ppm (3,16 mg/m³)
- VL environnement : 5 µg/m³
 - ◆ En moyenne annuelle
 - ◆ Dépassements autorisés :
 - 5, 4, 3, 2, 1 µg/m³
 - De 2001 à 2005, en 2006, 2007, 2008 et 2009
 - ◆ Valeur cible : 2 µg/m³

Hémolyse toxiques

◆ Destruction des hématies

- ↓ GR, ↓ Hb, ↓ Ht
- ↑ Bilirubine libre
- ↑ Hémoglobinémie
- ↓ Haptoglobine

◆ Mécanismes divers

- Immunologiques
- Agressions membranaires
- Stress oxydant

Hémolyse toxiques

◆ Mécanismes immuno-allergiques

- ex : pénicilline, céphalosporines, quinine, quinidine

◆ Hémolyses auto-immunes

- ex : méthyldopa

◆ Agression membranaire directe

- Saponine
- Tensioactifs
- Toutes les substances irritantes ou corrosives (en intravasculaire, ou à doses massives)
- Arsine, stibine, plomb, butylglycol...

Hémolyses toxiques

◆ EGBE(A) - Données expérimentales

- Hémolyse induite dans plusieurs espèces
 - ◆ Rat, souris, hamsters, lapins, babouins : très sensibles
 - ◆ Chats, chiens, porcs, cobayes, hommes : peu sensibles
 - ◆ Animaux âgés et femelles plus sensibles (rat)
 - ◆ A dose égale, diminution de l'effet après exposition répétée
- Hémolyse induite, in vitro et in vivo
 - ◆ Quelle que soit voie administration
 - ◆ NOAEL_{EGBE} rat
 - IV : 62,5 mg/kg ; PO : 129 mg/kg ; Cutanée : 150 mg/kg

Hémolyses toxiques

◆ EGBE - Données cliniques et épidémiologiques

- Plusieurs cas d'hémolyse, généralement modérée, après ingestion d'EGBE
- Aucun cas rapporté après exposition répétée
 - ◆ Haufroid et al (1997)
 - 31 exposés ; 21 témoins
 - Diminution discrète (3,3 %), mais significative ($p = 0,03$) de l'hématocrite
 - Augmentation discrète (2,1 %), mais significative du VGM
- Pas d'effet hémolysant prévisible chez l'homme dans les conditions usuelles d'emploi de l'EGBE

Hémolyses toxiques

◆ EGBE(A) - Données expérimentales

- Hémolyse précédée par
 - ◆ Diminution déformabilité
 - ◆ Gonflement
 - augmentation VGM, stomatocytose, sphérocytose
- Due à BAA, pas à EGME
 - ◆ Précédée par déplétion érythrocytaire en ATP
 - ◆ Augmentation de la natricytie
 - ◆ Mais mécanisme précis inconnu

Carboxyhémoglobine

◆ Monoxyde de carbone

- Gaz incolore, inodore
- Densité proche de celle de l'air

Monoxyde de carbone

◆ Sources

- Toutes combustions incomplètes de matières organiques
 - ◆ Cigarette
 - ◆ Moteurs (automobile, outils...)
 - ◆ Appareils de chauffage
 - ◆ Soudage
 - ◆ Fours
 - ◆ Fonderies
 - ◆ Explosions
 - ◆ Incendies...
- Métabolisme des dihalogénures de méthane

Monoxyde de carbone

◆ Toxicocinétique

- Absorption respiratoire : excellente
 - ◆ diffusion alvéolaire = celle de l'O₂
- Pas de biotransformation
- Elimination respiratoire
 - ◆ t 1/2, air ambiant : ≈ 4 heures
 - ◆ t 1/2, O₂ pur : 80-90 minutes
 - ◆ t 1/2, HBO₂ (3 atmosphères) : 20-25 minutes
- Passage placentaire
 - ◆ pas de parallélisme strict entre oxycarbonémies mère/foetus
 - ◆ ↑ retardée chez foetus
 - ◆ ↓ plus lente

Monoxyde de carbone

◆ Toxicodynamie

- Liaison à l'hémoglobine (HbCO)
 - ◆ Affinité = 245 fois celle de l'O₂
 - ◆ Quand CO atmosphérique = 1‰, HbCO > 50 %
 - ◆ (Puisque FiO₂ = 21 %)
 - ◆ Cependant la rapidité à laquelle l'équilibre s'établit dépend
 - De la ventilation
 - Donc de l'activité physique
- HbCO ne peut transporter O₂

Carboxyhémoglobine

◆ Toxicodynamie

- Déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de HbO_2
- O_2 plus difficilement délivrée aux tissus
- Aggravation anoxie tissulaire

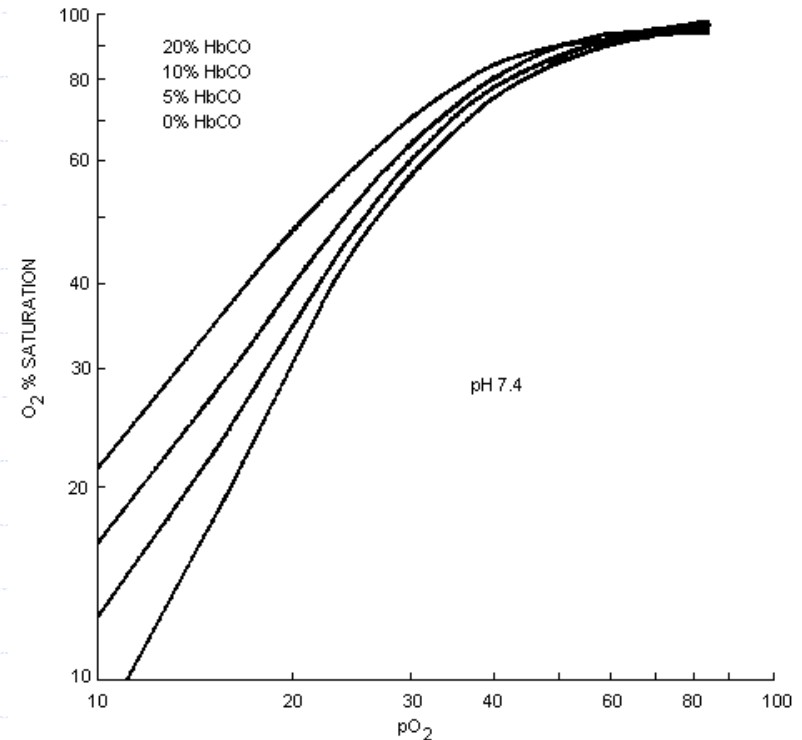


Fig. 5. Blood oxygen dissociation curves at various carboxyhaemoglobin values (From: Dinman, 1968).

Carboxyhémoglobine

◆ Toxicodynamie

- Déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de HbO_2
- O_2 plus difficilement délivrée aux tissus
- Aggravation anoxie tissulaire

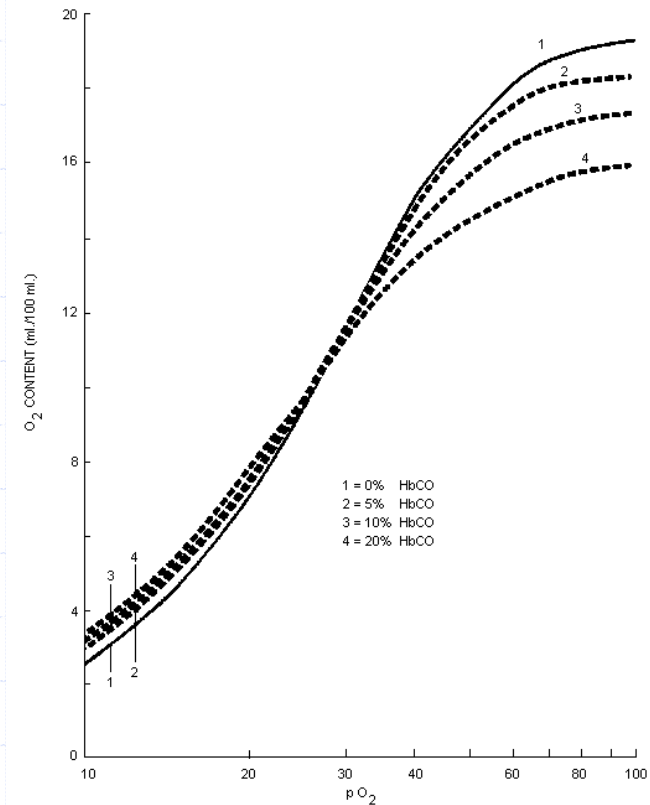


Fig. 4. Oxygen dissociation curve with and without the presence of various concentrations of carbon monoxide.

Monoxyde de carbone

◆ Toxicodynamie

- Fixation moindre sur d'autres hémoprotéines
 - ◆ Myoglobine
 - ◆ Cytochrome P450
 - ◆ Cytochrome oxydase

◆ CO principalement responsable d'une anoxie tissulaire

- Les tissus les plus sensibles aux effets du CO sont ceux qui sont les plus sensibles à l'anoxie

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

- Classiquement, triade initiale
 - ◆ Céphalées,
 - ◆ Nausées, vomissements
 - ◆ Sensations vertigineuses

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

■ Signes neurologiques

- ◆ troubles du comportement
 - ◆ perte de connaissance
 - ◆ Coma
 - ◆ signes d'irritation pyramidale
 - ◆ Convulsions
 - ◆ syndrome extra-pyramidal
 - ◆ syndrome déficitaire focalisé
-
- ◆ scanner : rechercher atteinte pallidum (hypodensité)

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

- Signes cardiovasculaires
 - ◆ troubles de la repolarisation
 - ◆ troubles de la conduction
 - ◆ troubles de l'excitabilité
 - ◆ angor, infarctus
 - ◆ troubles hémodynamiques
 - ◆ OAP cardiogénique

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

- Rhabdomyolyse
 - ◆ (compressions ++ ; convulsions ; toxicité directe)
 - ◆ parfois responsable d'une atteinte tubulaire rénale
- Phlyctènes
 - ◆ (compressions)
- Coloration cochenille des téguments
 - ◆ en fait, plus souvent, cyanose
- Pneumopathie d'inhalation
 - ◆ (coma + vomissements)
- Pancréatite (rare)
- Acidose mixte

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

- Syndrome post-intervallaire
 - ◆ 1-3 % des cas
 - ◆ 3 jours à 3 semaines après intoxication
 - ◆ réaggravation des troubles neurologiques
 - détérioration intellectuelle
 - ± syndrome extrapyramidal
 - ± syndrome cérébelleux
 - ± troubles auditifs
 - ± cécité corticale
 - ± myélopathie...
 - ◆ correspond à démyélinisation rapide
 - ◆ visible à l'IRM, après quelques semaines
 - ◆ récupération habituelle en 12-18 mois

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

■ Evolution

- ◆ décès : CO principale cause de mort toxique
- ◆ séquelles : neurologiques
 - très diverses
 - syndrome parkinsonien, la plus fréquente
- ◆ guérison

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

■ Diagnostic

- ◆ dosage oxycarbonémie (sang veineux + anticoagulant)
- ◆ trois unités
 - HbCO,
 - ml CO pour 100 ml de sang, 1 ml CO/100 ml de sang \approx 5 % HbCO
 - mmol CO par litre de sang, 1 mmol CO/L de sang = 2,24 ml CO pour 100 mL de sang
- ◆ Diminution rapide à l'arrêt de l'exposition
- ◆ Pas de corrélation avec gravité intoxication

OXYCARBONÉMIE NE SERT QU'À CONFIRMER LE DIAGNOSTIC

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication aiguë

■ Traitement

- ◆ oxygénothérapie normobare
 - au masque, $FiO_2 = 1$
 - pour toute suspicion
- ◆ oxygénothérapie hyperbare
 - 2-3 atmosphères
 - tout trouble neurologique
 - tout trouble cardiaque
 - + femme enceinte
- ◆ traitement symptomatique

Monoxyde de carbone

Oxygénothérapie doit être commencée
immédiatement, si diagnostic évoqué

Ne pas attendre la confirmation par le dosage

Monoxyde de carbone

◆ Intoxication chronique

- asthénie, céphalées, sensations vertigineuses, rythmées par le travail
- troubles mentaux organiques
- syndrome parkinsonien
- angor, troubles ECG
- hypotrophie foétale

Méthémoglobinémie

◆ Définition

- Oxydation du fer ferreux (Fe^{++}) de l'Hb
- En fer ferrique Fe^{+++}

- Rend l'Hb incapable de transporter O_2
- Déplace la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche

- → Hypoxie tissulaire

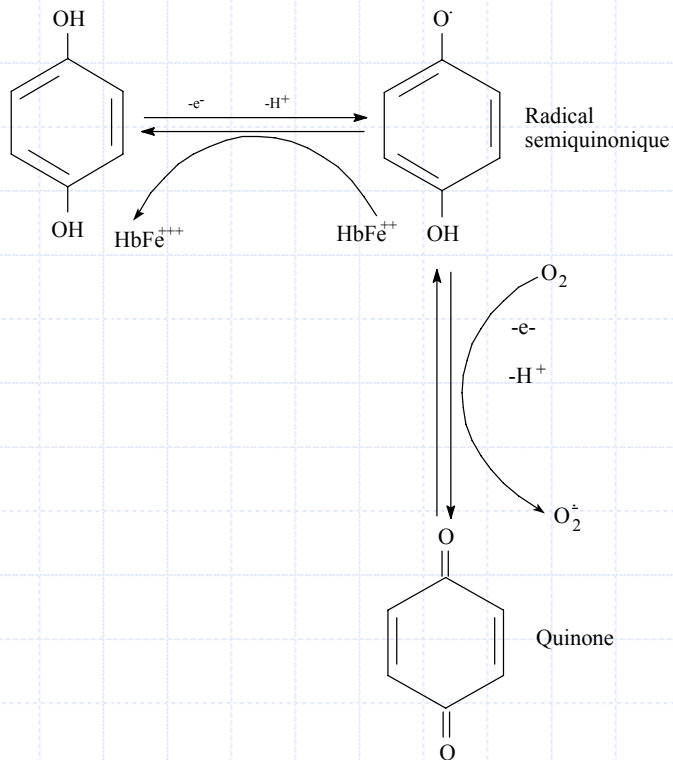
Méthémoglobinémie

◆ Substances méthémoglobinisantes

- Nitrites
- Chlorates
- Nitrobenzènes
- Amines aromatiques
- Phénols
- Aminophénols
- Naphtalène
- Sulfamides
- Sulfones

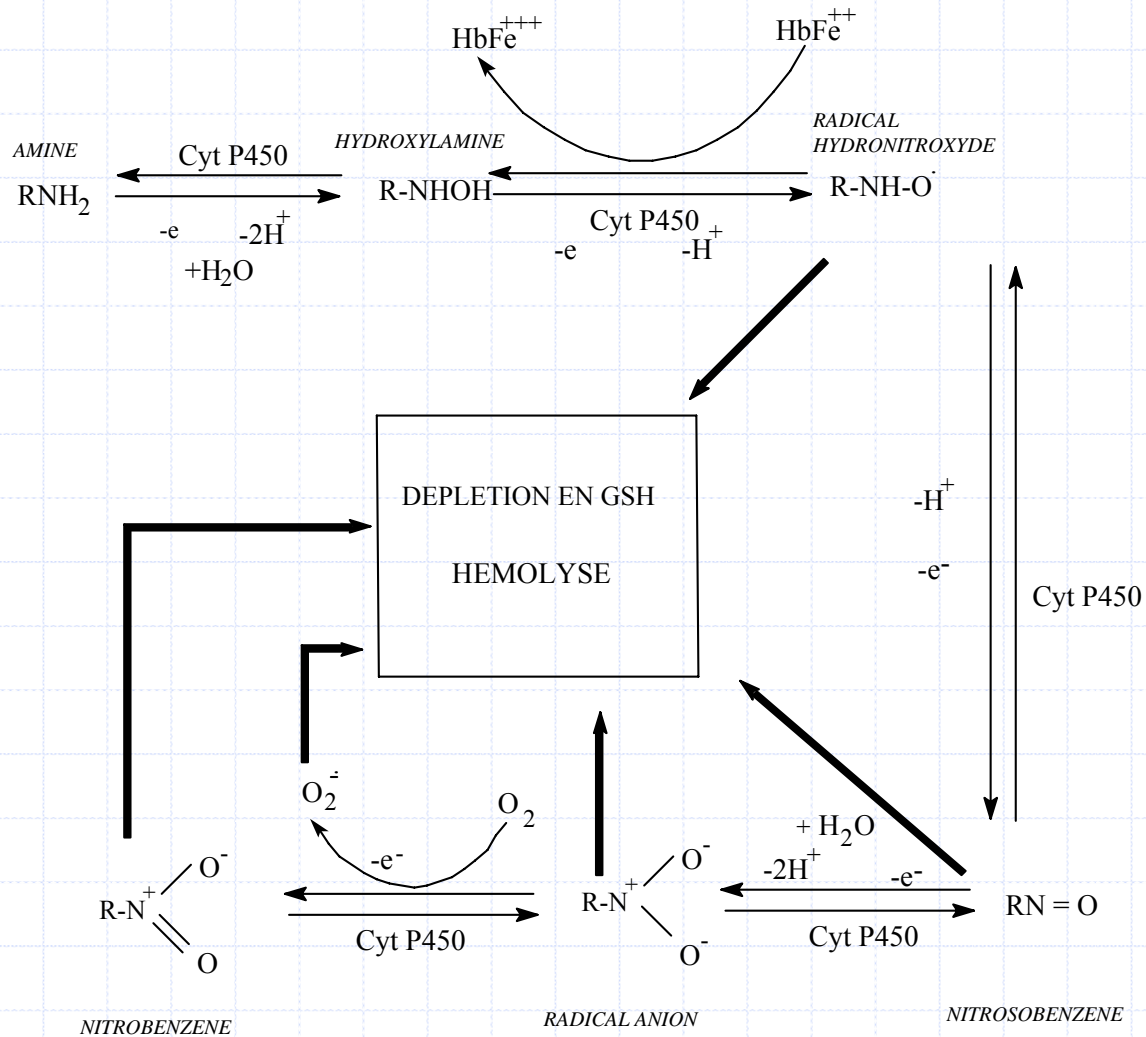
Hydroquinone

HYDROQUINONE



- ◆ Méthémoglobinémie
- ◆ Hémolyse associée due à :
 - Radical semi-quinonique
 - Quinone
 - Stress oxydant
- ◆ Atteintes polyviscérales
 - De mêmes mécanismes que l'hémolyse

AMINES AROMATIQUES



Méthémoglobinémie

- ◆ Fe^{+++} de la méthémoglobine peut se lier avec de nombreux ions
 - Par exemple, à ion cyanure pour former cyanméthémoglobine
 - Thérapeutique proposée de l'intoxication cyanhydrique
 - Mais dangereuse
 - Et d'un intérêt physiopathologique discutable

Méthémoglobinémie

◆ Manifestations

- Cyanose, gris ardoisé
 - ◆ Quand metHb > 1,5 g/dL
- Couleur brun-chocolat du sang
 - ◆ idem
- Signes d'hypoxie tissulaire
 - ◆ Neurologiques
 - ◆ Cardiaques

Méthémoglobinémie

◆ Corrélations dose-effet

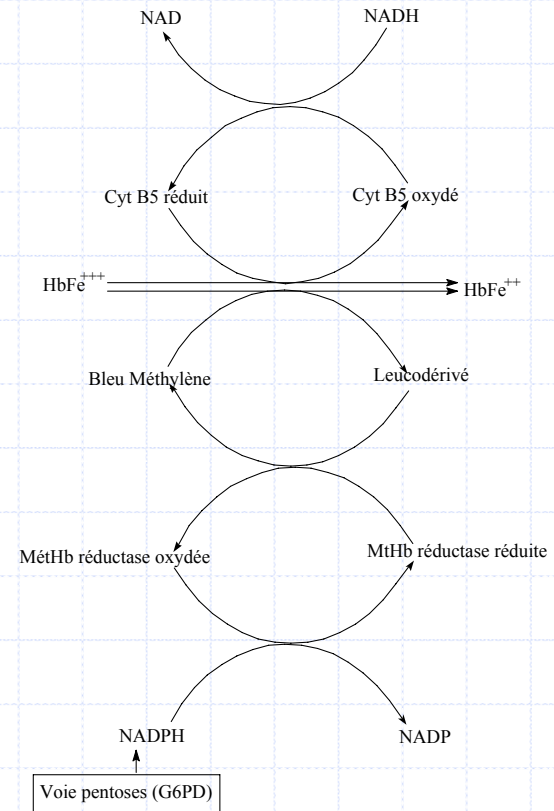
- 0-15 % : Aucun effet
- 15-20 % : cyanose et sang «chocolat »
- 20-45 % : asthénie, dyspnée, céphalées, lipothymies
- 45-55 % : troubles de conscience
- 55-70 % : coma, convulsions, troubles du rythme cardiaque, troubles hémodynamiques
- > 70 % : risque élevé de complication mortelle

Réduction de la méthémoglobinémie

◆ Physiologiquement

- Réduction par MetHb-réductase
 - ◆ NADH-dépendante
- Réduction par bleu de méthylène et réductase quiescente
 - ◆ NADPH-dépendante
 - ◆ Inefficace en cas de déficit en G6PD

REDUCTION DE LA METHEMOGLOBINEMIE



Effets toxiques sur les plaquettes

◆ Thrombopénies

■ Hypersplénisme

- ◆ HTP compliquant une fibrose hépatique
 - Chlorure de vinyle
 - Arsenic...

■ Thrombopénie périphérique

- ◆ Mécanisme immunoallergique
 - ex : quinine, quinidine, héparine, sels d'or...
- ◆ Consommation
 - CIVD de certaines envenimations
 - CIVD compliquant une atteinte viscérale grave

■ Dépression médullaire

- ◆ Rarement thrombopénie isolée

◆ - Effet antiagrégant

- ◆ ex : aspirine, dipyridamole, ticlopidine...