



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET
MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Toxicologie Appliquée

THEME

Biotransformation des xénobiotiques

Dirigé par :

Mr BEL MESSAOUD Rachid

Présenté par :

ZERIG Karima

ZEKAIRA Ourida

CHENNOUF Soundes

Année universitaire 2013/2014

Remerciements

Au terme de ce travail, nous remercions Dieu de nous avoir donné le courage et la volonté pour mener à bien ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont principalement à notre directeur de mémoire, Monsieur **BEL MESSAOUD Rachid** pour son encadrement, son attention et sa patience, nous le remercions pour sa confiance en nos capacités, ainsi que pour sa politesse et son soutien moral. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Nous tenons à remercier **Mr ZERIG Ali, Mr ZEKAIRA Salah, Mr CHENNOUF Nour eddine, KAZOUZ Djamale, M^{em} Souad** pour leurs soutien et aidé.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans une pensée pour nos amies **KADDOUR Djihad**, . Merci de nous avoir aidé et encouragé, et pour nous avoir changé les idées quand nous en avions besoin.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants de faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université d'El-oued, qui ont contribué à notre formation.

Et enfin, nous voulons remercier tous ceux qui nous avons aidé de près ou de loin dans l'élaboration et la finalisation de ce travail.

SOMMAIRE

introduction générale	
Chapitre I Définitions générales sur des xénobiotique	
I .1. Définition d'un xénobiotique.....	2
I .2.Objectifs de l'étude du comportement des xénobiotiques.....	2
I .3.Définition des médicament.....	2
I.4.Définition d'un produit cosmétique.....	2
I .5.Définition du secteur Agro-Alimentaire.....	3
I .6.Définition produits ménagers.....	3
I .7.La toxicologie par des xénobiotiques.....	3
I .8.Facteurs de modulation de la toxicité.....	3
I .8.1.Facteurs dépendant du patient.....	3
I .8.2.facteur dépendant du xénobiotique.....	3
I.8.3.Facteurs dépendant de l'environnement.....	4
I .9.Effets toxiques.....	4
I.9.1.Toxicité directe.....	4
I.9.2.Toxicité indirecte.....	4
I.9.3.Toxicité aigüe –dose létale.....	4
I.9.3.1.Toxicité aigue.....	4
I .9.3.2.Dose létale – DL 50.....	4
I.9.4.Toxicité subaigüe.....	4
I.9.5.Toxicité chronique.....	4
I .10.Effets très dangereuse.....	4
I.10.1. cancérogènes.....	4
I .10.2. mutagènes.....	5
I .10.3.tératogènes.....	5
I .11.L'important c'est la dose.....	5
I .12. Définition Pharmacocinetique.....	5
I .13. Définition Pharmacodynamie.....	5
Chapitre II la biotransformation	
II .1.Définition de biotransformation.....	6
II .2.Toxicocénitiques (ADME).....	6
II . 2.1.Absorptions.....	6

II .2.2.Distribution.....	6
II .2.3.Métabolisme.....	7
II .2.4.Elimination.....	8
II .2.4.1.L'élimination par l'air exhalé.....	9
II .2.4.2.L'excrétion rénale.....	9
II .2.4.3.L'excrétion par les salives.....	10
II .2.4.4.L'excrétion par le sueur.....	10
II .2.4.5.L'excrétion par le lait.....	10
II .2.4.6.L'excrétion par les cheveux.....	10
II .3.Les enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques.....	11
II .3.1.Réaction phase I.....	11
II .3.1.Réaction phase II.....	13
II .4.Toxicodinamiques.....	14
Chapitre III Application sur intoxication médicamenteuse et intoxication des pesticides	
III.1 . Première exemple les médicament.....	17
III. 1. 1. Médicaments essentiels.....	17
III . 1. 2.Définitions et limites.....	17
III .1. 3.Composition des médicaments.....	18
III .3.1.Principe actif.....	18
III. 1. 3. 1. 1. Origine.....	18
III . 1.3.1.2.Forme.....	18
III. 1. 3.1.3. Dénomination.....	19
III . 1. 3. 2. Excipients.....	19
III . 1. 4. Classification des médicaments.....	20
III . 1. 5. La pénétration des drogues dans l'organisme.....	21
III . 1. 6.Devenir des médicaments dans l'organisme.....	21
III . 1. 6. 1. Description de l'itinéraire.....	21
III . 1. 6. 1. 1. Usage externe.....	22
III . 1. 6. 1. 2. Usage interne.....	22
III . 1. 7. Paracétamol	22
III . 1. 7. 1.	

Définition.....	22
III. 1. 7. 2. Chimie du paracétamol.....	22
III .1. 7. 2. Les étapes des pharmacocinétiques.....	24
III . 1. 7. 2.1. Apsorption.....	24
III . 1. 7. 2. 2. La distribution.....	24
III . 1. 7. 2. 3. Le métabolisme.....	24
III . 1. 7. 2. 3. 1. Réaction Phase I.....	25
III . 1. 7. 2. 3. 2. Réaction Phase II.....	26
III . 1. 7 . 2. 4. Elimination	28
III . 1.7. 3. Pharmacodynamie.....	26
III. 1. 7. 4. Posologies	26
III. 1. 7. 5. Effets secondaires	26
III. 1. 7. 6. Toxicité de paracétamol	30
III . 1. 7. 8. Mécanismes de passage transmembranaire des médicaments.....	31
III . 1. 7. 1. Diffusion passive.....	31
III . 1. 7. 2. Diffusion facilitée.....	34
III. 1. 7. 8. 3. Le transport actif.....	35
III . 1. 7. 9.Approche diagnostique.....	37
III . 1. 7 . 9. 1. Evaluation de l'état neurologique.....	37
III . 1. 7. 9. 2. Evaluation de l'état respiratoire.....	37
III . 1. 7. 9. 3. Evaluation de l'état cardio-vasculaire.....	38
III . 1. 7. 10. Traitement.....	39
III . 1. 7. 10. 1. Lavage gastrique.....	39
III . 1. 7. 10. 2. Charbon activé.....	40
III . 1. 7. 10. 3. Gastroscoie.....	40
III. 1. 7. 10. 4. Lavage intestinal orthograde.....	40
III .10.3.Convulsions.....	41
III. 2. Deuxième exemple les pesticides.....	41
III. 2. 1. .	
Généralité.....	41
III. 2. 2. Définition les pesticide.....	41
III. 2. 3. Caractéristiques phytopharmaceutiques des pesticides	41

III. 2. 3. 1. Formulations.....	42
III. 2. 3. 2. Concentrations.....	42
III. 2. 4. Les facteurs qui influencent les effets toxiques.....	42
III . 2. 4. 1. La toxicité intrinsèque des pesticides.....	42
III. 2. 4. 2. Les facteurs individuels.....	42
III. 2. 5. Toxicocinétique ADME.....	43
III. 2. 5. 1. L'absorption.....	43
III. 2. 5. 1. 1. Les voies d'exposition aux pesticides	43
III. 2. 5. 2. Distribution.....	44
III. 2. 5. 3. Métabolisme.....	44
III. 2. 5. 4. Elimination.....	45
III. 2. 6. Risque Pour La Sante.....	45
III. 2. 6. 1. Toxicité aiguë (à court terme).....	45
III. 2. 6. 2. Toxicité chronique (à long terme).....	46
III. 2. 7. des connaissances sur les effets des pesticides sur la santé.....	46
III. 2. 8. Symptomatologie.....	47
III. 2. 9. Traitement.....	48
III. 2. 9. 1. Evacuateur.....	48
III. 2. 9. 2. Ultérieurement.....	49
III. 2. 9. 3. Limites d'action des oximes.....	49
III. 2. 10. Prévention.....	50
III. 2. 11. Conseil.....	50
III. 2. 12. Etudes generale selon L'OMS.....	51

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 01	Les sources et les voies d'exposition des toxiques ainsi que leur distribution.	06
Figure 02	Biotransformation des xénobiotiques .	11
Figure 03	Structure chimique du paracétamol (1-hydroxy 4-acétamidobenzène)	23
Figure 04	mécanismes d'action du paracétamol	24
Figure 05	voies métaboliques du paracétamol	25
Figure 06	Devenir du médicament dans l'organisme .	29
Figure 07	la relation qui existe entre le débit d'élimination urinaire (ou clairance rénale) et le pH urinaire pour l'aspirine.	35
Figure 08	Transport actif.	37
Figure 09	Pesticides mondial utilisation 2,001% .	43

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	page
Tableau 01	Principales réactions de phase I.	12
Tableau 02	Principales réactions de phase II .	13
Tableau 03	Fonctions métaboliques des cytochromes P450 .	14
Tableau 04	la classification suivante est généralement utilisée.	47

Liste Des Abréviations:

ACH: L'accumulation.

Acyl-S-CoA: L'acétyl Coenzyme A.

ADH: Alcool Déshydrogénase.

ALDH: Aldéhyde Déshydrogénase.

ADME: L'absorption, De La Distribution, Du Métabolisme, De L'élimination.

BPC: Biphényles Polychlorés.

CIVD: Coagulation Intra Vasculaire Disséminée.

CYP: Cytochrome P.

DCI: Dénomination Commune Internationale.

DL: Dose Létale.

EH: Epoxyde Hydrolases.

GST: Glutathion S-Transférases.

IV: Intraveineuse.

MEC: Matrice Extra Cellulaire.

MIC: Matrice Intra Cellulaire.

NAT: N-Acétyltransférases.

NQO: NAD(P)H-Quinone Oxydoréductases.

PAPS: 3'-Phosphoadénosine-5'-Phosphate.

P-Gp: La P-Glycoprotéine.

PM: Poids Moléculaire.

SNC: Système Verveur Contral.

SULT: Sulfotransférases.

TP: Temps De Prothrombine.

UDP: L'uridine Diphosphate.

INTRODUCTION

Introduction général

De part notre environnement, l'homme est quotidiennement exposé à une grande variété de substances exogènes d'origines diverses, rassemblées sous le terme de xénobiotiques (du grec *xenos*, étranger). Il peut s'agir de produits naturels, des médicaments, des polluants de l'environnement: toxines végétales et animales, additifs alimentaires, herbicides, pesticides, dérivés des combustibles domestiques et industriels, solvant et colorant.

Ces xénobiotiques sont généralement des substances hydrophobes, peu volatiles et peu précipitables. Ces propriétés rendent difficiles leur élimination urinaire. Ils ont une tendance naturelle à s'accumuler dans les phases lipidiques des membranes cellulaires engendrant ainsi une toxicité, voire une mort cellulaire inéluctable. Pour éviter cette accumulation, tous les organismes vivants ont développé, au cours de l'évolution, des systèmes enzymatiques de biotransformation et de détoxification. Le processus de détoxification représente l'ensemble des réactions biochimiques que subissent les substances endogènes et exogènes (xénobiotiques) dans le but de faciliter leur biotransformation et leur excrétion hors de l'organisme. (**Hamdi Ch .,2003**).

La conception classique de ce métabolisme voit un caractère bi phasique comportant une phase I de "fonctionnalisation" qui a pour but d'augmenter la polarité de ces substances et les préparées à subir d'autres transformations au cours des réactions de la phase II dites de "conjugaison". En effet, cette dernière permet l'ajout d'un radical chimique hydrophile tel que le glutathion ou le groupement acétyle, soit directement sur le xénobiotiques inchangé, soit sur les métabolites "fonctionnalisés" générés par la phase I. L'élimination de ces conjugués hydrophiles s'effectue par des glycoprotéines membranaires permettant le transport actif des produits de la phase II hors de la cellule.

Néanmoins, le métabolisme des xénobiotiques ne conduit pas toujours à la détoxification de ces composés. Dans certains cas, le produit oxydé ou métabolites intermédiaires présentent l'inconvénient d'être fortement réactifs et peuvent manifester des attaques électrophiles ou nucléophiles des macromolécules environnantes tel que l'ADN. Ainsi la formation d'adduits sur l'ADN peut entraîner l'apparition d'éventuelles mutations ponctuelles et initier des processus de cancérogenèse. (**Ben Abdallah M., 1997**) .

CHAPITRE I :

Définition générales sur des xénobiotique

Chapitre I: Définitions générales sur des xénobiotiques

I .1. Définition d'un xénobiotique

Les xenobiotique est une substance étrangère à la matière vivante : c'est une substance exogène. Cette substance qui après pénétration dans l'organisme provque des troubles d'une ou plusieurs fonctions vitales (**Montagnac E., 1991**).

Un xénobiotique qui a pénétré dans l'organisme peut agir sur celui-ci ; les résultats de cette action sont appelés les effets (l'étude du mécanisme d'action de ces effets est la toxicodynamie) (**Bonvallot N., 1998**).

I .2.Objectifs de l'étude du comportement des xénobiotiques

- Toxicologique

- médicaments (principes actifs, excipients).
- cosmétologie.
- agro-alimentaire.
- produits ménagers (**Grandfils Ch., 1993**).

I .3.Définition des médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament) (**Reejm k., 2013**).

I. 4.Définition d'un produit cosmétique

Le produit cosmétique est défini dans l'Article L5131-1 du Code de la Santé Publique :
« On entend par produit cosmétique, toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. »

Le problème est la « mise en contact avec les parties superficielles » : les crèmes amincissantes doivent traverser la peau pour agir en profondeur, de même que les antirides ou encore les anti-sueurs qui agissent sur une fonction physiologique or la définition explique qu'un cosmétique ne doit pas franchir la barrière cutanée.

Où se situe exactement la limite avec le médicament ?

La majeure partie des doutes et des accusations sur les composants des cosmétiques découlent du fait qu'on admet enfin que les cosmétiques pénètrent dans la peau via la barrière cutanée lors d'applications régulières (**Delamare F., 2009**).

I .5.Définition du secteur Agro-Alimentaire

Selon Terralies, Salon de l'Agriculture des Côtes d'Armor, le secteur Agro-Alimentaire désigne l'ensemble des activités de transformation des produits issus de l'agriculture et destinés à l'alimentation (humaine et animale) (**Breton K., 2009**).

I .6.Définition produits ménagers

Les produits ménagers contiennent des substances chimiques qui peuvent présenter des risques

- Pour la santé : intoxication, allergies, brûlures, gêne respiratoire, etc.
- Pour l'environnement : pollution.

Le respect des précautions d'emploi évite ces dangers. www.centres-antipoison.net 28/04/2014.

I .7.La toxicologie par des xénobiotiques

la toxicologie est l'étude des substances toxiques et des poisons. Cette science très ancienne s'intéresse aux sources et aux modes de contamination, aux effets des toxines sur les organes et les organismes et au moyen de détecter et de lutter contre ces effets.

La toxicologie est aussi en charge de la démonstration et de la caractérisation de la toxicité ou de l'innocuité des molécules avant leur utilisation et leur commercialisation. Ceci concerne aussi bien les médicaments que les produits cosmétiques, alimentaires et les autres produits chimiques (phytosanitaires, peintures, solvants...) (**Ménard N., 2005**).

I .8.Facteurs de modulation de la toxicité

I .8.1.Facteurs dépendant du patient

- L'âge.
- Le sexe.
- Poids et surface corporelle.
- L'état physiologie.
- L'état pathologique.
- Les facteurs génétiques.

I .8.2.facteur dépendant du xénobiotique

- Propriétés physicochimique du médicament.
- Propriétés pharmacologique et pharmacocinétique du médicament.

- Facteurs liés à la voie d'administration.
- Facteurs liés aux interactions médicamenteuses.

I.8.3.Facteurs dépendant de l'environnement

- Facteurs liés aux interactions alimentaires.
- Tabac.
- Soleil.
- pollution atmosphérique.

I .9.Effets toxiques

I.9.1.Toxicité directe

Lorsque c'est la substance elle même qui provoque des troubles .

I.9.2.Toxicité indirecte

Le toxique n'est pas toxique tel quel mais nécessite une biotransformation pour révéler sa toxicité .

I.9.3.Toxicité aigüe –dose létale

I.9.3.1.Toxicité aigue

Absorption d'une dose massive de substance en une fois ou en plusieurs fois très (en –de 24 H) , d'où la nécessité de déterminer la dose létale d'une substance .

I .9.3.2.Dose létale – DL 50

Elle se définit comme étant la dose d'une substance entraînant la mort de 50% d'un lot d'animaux d'expérience .

I.9.4.Toxicité subaigüe

Résulte de l'absorption répétée d'une substance , pendant un temps limité (max 90 jours , chez l'animal) , à des doses relativement élevées .

On cherche à définir les organes et les fonctions touchés par ce toxique .

I.9.5.Toxicité chronique

Résulte de l'absorption répétée , pdt un temps suffisamment long (+90 jours --- 18 mois) de faibles doses de toxique .

Il s'agit d'une toxicité qui apparait par cumul du toxique dans l'organisme appelée "toxicité cumulative".

I .10.Effets très dangereuse

I.10.1. cancérogènes

Processus pathologique entraînant l'apparition de cellules malignes , envahissant progressivement les tissus et capables de migrer en provoquant l'apparition de foyers secondaires (métastases) .

I .10.2. mutagènes

Modification soudaine et permanente et transmissible du génotype (ensemble de gènes).

I .10.3.tératogènes

Apparition de malformations congénitales au cours du développement de l'embryon (ou embryogenèse)après exposition de la femme enceinte à des facteur d'altération exogènes
(**Montagnac E., 1991**).

I .11.L'important c'est la dose

Toutes choses sont poison ,et rien n'est sans poison , seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison .

Rappel des différentes doses :

- Dose usuelle ou dose thérapeutique
- Dose maximale .
- Marge thérapeutique (**Bissonet P., 1999**).

I .12. Définition Pharmacocinetique

Etude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments (pa et métabolites) dans les liquides biologiques... (**Sporer K.A., 1995**).

I .13. Définition Pharmacodynamie

Étude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme, en particulier du mode d'action.

Action du médicament ► Effet pharmacologique

ex: contraction, dilatation... ► fréquence cardiaque

Un médicament peut exercer son action par différents mécanismes:

- Action sur une enzyme.
- Action sur phénomène de transport.
- Action sur synthèse de macromolécules (ADN, ARN...).
- Actions physico-chimiques.
- Action au niveau de récepteurs (le plus souvent protéine) (**Baud F.J., 1998**).

CHAPITRE II :

Biotransformation

Chapitre II : la biotransformation

II .1.Définition de biotransformation

L'analyse du métabolisme d'un principe actif est avant tout une approche descriptive des diverses voies métaboliques et de leur importance relative, ainsi que des conséquences sur l'élimination du médicament.

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes.

Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit ; c'est ce qu'on appelle les biotransformations (leur étude fait partie de la toxicocinétique) (**Bonvallot N., 1998**).

II. 2. Toxicocénitiques (ADME)

II. 2. 1. Absorptions

Ce sont les voies par lesquelles une substance pénètre dans l'organisme. Les voies d'absorption habituelles sont les voies respiratoires (par inhalation) ; la peau (par pénétration cutanée) et la voie digestive (par ingestion) . L'absorption de substances toxiques peut provoquer une cascade de signaux biologiques (**Bissonet P., 1999**).

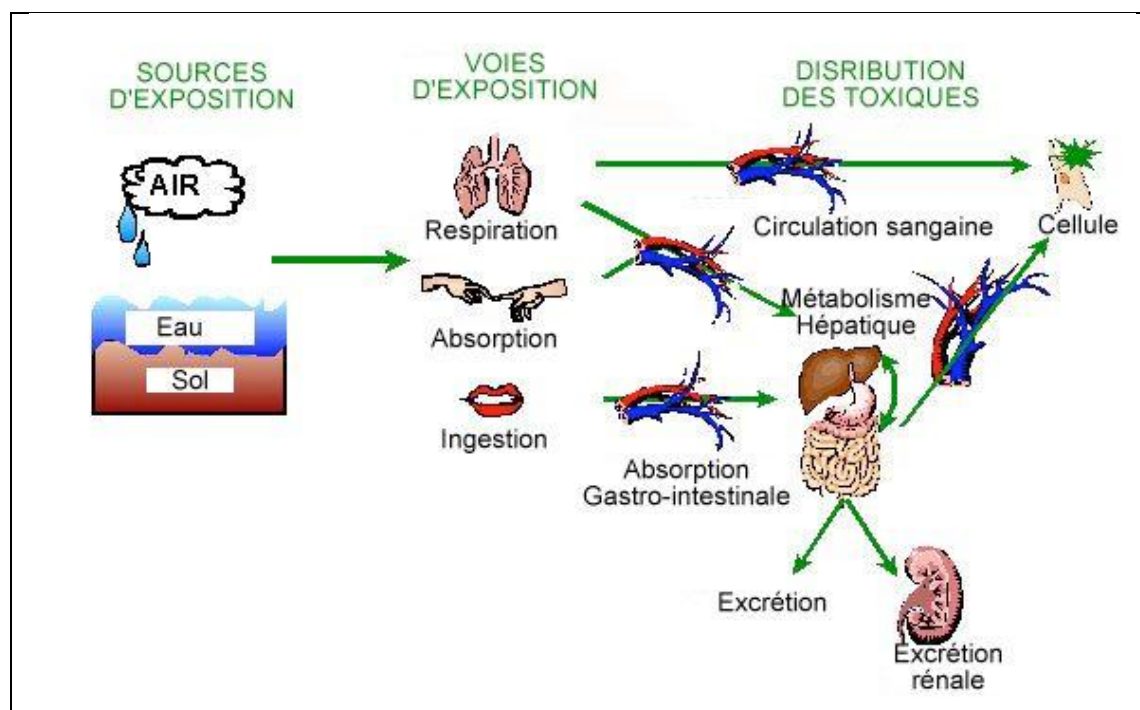


Figure 01: Les sources et les voies d'exposition des toxiques ainsi que leur distribution chez l'être humain <http://www.emcom.ca/science/exposurefr.shtml> 17/03/2014.

II. 2. 2. Distribution

Une fois absorbés, les xénobiotiques sont, par l'entremise de la circulation sanguine, distribués dans les divers tissus et organes, où ils exercent leur toxicité, sont stockés ou sont éliminés.

Deux facteurs ont un impact important sur la distribution des xénobiotiques dans l'organisme: la perfusion sanguine des organes et l'affinité des xénobiotiques pour les tissus et les protéines plasmatiques.

Certains tissus sont très vascularisés (cerveau, viscères) alors que d'autres le sont beaucoup moins (peau, os).

Une perfusion sanguine importante favorise l'arrivée rapide des xénobiotiques. L'affinité des xénobiotiques pour un tissu est influencée principalement par leurs caractéristiques physico-chimiques et la composition des tissus de l'organisme.

Le transfert du sang vers les tissus dépend de l'efficacité des membranes biologiques à agir comme barrière.

Les albumines, présentes en grande quantité dans le plasma, représentent un site de stockage qui peut être important pour certains contaminants, bien que ce phénomène soit davantage connu pour les médicaments. La liaison aux protéines plasmatiques, bien que réversible, limite la distribution des substances en dehors du compartiment vasculaire vers d'autres tissus.

Certains tissus agissent comme un réservoir de stockag d'où les substances peuvent cependant être libérées pour éventuellement exercer leur toxicité. Ainsi, les graisses accumulent les substances liposolubles comme les pesticides organochlorés (DDT), les biphényles polychlorés (BPC), les dioxines, une foule de solvants organiques (toluène, benzène, styrène) et des anesthésiques volatils (halothane).

Les os emmagasinent le plomb, le fluor (fluorose osseuse), le strontium (cancers osseux). Certaines protéines présentes dans le foie et le rein appelées *métallothionéines* possèdent une affinité particulière pour fixer certains métaux comme le cadmium et le zinc et constituent en quelque sorte une protection, bien que limitée, contre les effets toxiques de ces métaux (**Tardif R., Brodeur J., 1998**).

II. 2. 3. Métabolisme

Au cours de l'évolution, les organismes vivants ont perfectionné des outils visant à favoriser l'élimination des xénobiotiques, ce qui constitue, en quelque sorte, un moyen de défense contre l'action néfaste de certains d'entre eux.

Le processus de biotransformation est l'un de ces outils. La biotransformation désigne l'ensemble des réactions qui résultent en des modifications, par l'intermédiaire d'enzymes, de la structure chimique d'un xénobiotique.

Ces réactions ont pour effet de rendre les xénobiotiques, qui sont plutôt liposolubles au départ, plus polaires (ionisables), les rendant plus solubles dans l'eau et ainsi plus facilement excrétables dans l'urine.

Le foie est le principal organe impliqué dans la biotransformation des xénobiotiques, bien que la peau, le rein, la muqueuse intestinale et le poumon, pour ne nommer que ceux-là, puissent également biotransformer (métaboliser) certaines substances.

En règle générale, les réactions de biotransformation ont pour effet de diminuer, voire d'annuler complètement, la toxicité d'un xénobiotique (détoxication).

Cependant, il existe de plus en plus d'exemples montrant que la biotransformation rend, au contraire, certaines substances plus toxiques ou leur confère, dans certains cas, une toxicité nouvelle comparativement à celle qui est associée à la substance mère (bioactivation).

Deux classes de réactions enzymatiques peuvent intervenir pour transformer un produit en un métabolite (produit de biotransformation): les réactions de phase I et les réactions de phase II.

II. 2. 4. Elimination

Le processus d'excrétion conduit à une élimination définitive d'une substance hors de l'organisme.

Les substances mères et leurs métabolites sont alors principalement éliminées par le rein dans l'urine, par la bile (fèces), par les poumons dans l'air exhalé, par le lait, la salive et parfois même les phanères (cheveux, ongles).

Les mécanismes de transfert trans-membranaires impliqués dans l'excrétion des xénobiotiques et de leur(s) métabolite(s) sont ceux décrits plus haut: diffusion passive, filtration et transport actif.

La voie urinaire est sans contredit la plus importante des voies d'excrétion. Deux processus contribuent, de façon plus ou moins marquée, à la formation de l'urine et à l'excrétion urinaire des substances: la filtration glomérulaire et les mouvements tubulaires (réabsorption et sécrétion).

Chacun est sous le contrôle de plusieurs facteurs, comme la pression hydrostatique (filtration glomérulaire), le pH de l'urine et l'ionisation des molécules (réabsorption), et la présence de transporteurs spécifiques pour les acides et les bases (transport actif). Par ailleurs, certains xénobiotiques sont éliminés de façon importante dans les fèces.

C'est notamment le cas pour une substance qui est peu ou pas absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal ou pour une substance qui se retrouve dans l'intestin, après avoir été excrétée dans un premier temps dans la bile sous forme d'un conjugué de l'acide glucuronique ou du glutathion.

L'expression «cycle entéro-hépatique » désigne le phénomène par lequel un xénobiotique, déjà conjugué, est hydrolysé dans l'intestin puis réabsorbé dans la circulation hépato-portale pour finalement effectuer un nouveau passage au foie et éventuellement dans la grande circulation.

Les substances volatiles dont la concentration sanguine est en équilibre avec les concentrations tissulaires peuvent être excrétées dans l'air exhalé par les poumons.

On exploite parfois cette voie d'excrétion pour évaluer l'exposition de travailleurs à certains solvants (styrène, toluène) ou pour estimer le taux d'alcoolémie chez les individus ayant consommé de l'alcool.

Finalement, le lait maternel peut contenir des quantités appréciables de produits liposolubles (DDT, mercure méthylé) en raison de son contenu élevé en lipides. D'autres xénobiotiques comme le plomb sont excrétés dans le lait, en empruntant le système de transport du calcium. Certains métaux, comme le mercure, se déposent dans les cheveux dont la croissance est d'environ 1 cm par mois.

À partir de sections de cheveux, il est possible de mesurer l'exposition à ce métal en fonction du temps. Il est également possible d'estimer l'exposition au plomb par la mesure de sa concentration dans la salive (**Agundez J.A., Olivera M., 1996**).

II. 2. 4. 1. L'élimination par l'air exhalé

L'élimination par les poumons est caractéristique des toxiques ayant une forte volatilité. Les gaz et la vapeur de faible solubilité dans le sang seront facilement éliminés par cette voie.

L'élimination d'un toxique par l'air exhalé en fonction de la période postérieure à l'exposition est généralement exprimée par une courbe triphasique.

La première phase correspond à l'élimination du toxique du sang, à demi-vie courte. La seconde phase, plus lente, représente l'élimination par échange sanguin avec les tissus et les organes.

La troisième phase, très lente, est due à l'échange du sang avec les tissus adipeux et le squelette. Si le toxique n'est pas accumulé dans ces derniers compartiments, la courbe sera biphasique. Dans certains cas, on peut aussi obtenir une courbe à quatre phases.

II. 2. 4. 2. L'excrétion rénale

Le rein est un organe spécialisé dans l'excrétion de nombreux toxiques et métabolites hydrosolubles, permettant de maintenir l'homéostasie de l'organisme. Chaque rein possède environ un million de néphrons capables d'assurer cette excrétion.

L'excrétion d'un toxique par voie urinaire dépend du coefficient de partage de Nernst, de la constante de dissociation et du pH urinaire, de la taille et de la forme de la molécule, de sa transformation en métabolites plus hydrophiles et de l'état de la fonction rénale. La cinétique de l'excrétion rénale d'un toxique et de ses métabolites peut être schématisée par une courbe à deux, trois ou quatre phases, selon la distribution du toxique dans les divers compartiments corporels en fonction de la vitesse d'échange avec le sang.

II. 2. 4. 3. La salive

Certains médicaments et ions métalliques peuvent être excrétés par la salive, par exemple, le plomb, le mercure, l'arsenic, le cuivre, de même que les bromures et les iodures, l'alcool éthylique, les alcaloïdes, etc. Les toxiques sont ensuite ingérés pour atteindre le tractus gastro-intestinal, où ils peuvent être réabsorbés ou éliminés par les fèces.

II. 2. 4. 4. La sueur

De nombreux produits non ionisés peuvent être partiellement éliminés par la sueur ; alcool éthylique, acétone, phénol, sulfure de carbone et hydrocarbures chlorés.

II. 2. 4. 5. Le lait

De nombreux métaux, solvants organiques et certains pesticides organochlorés (DDT) sont excrétés dans le lait maternel. Cette excrétion lactée peut représenter un danger pour les enfants lors de l'allaitement.

II. 2. 4. 6. Les cheveux

L'analyse des cheveux peut être utilisée comme indicateur de l'homéostasie pour diverses substances physiologiques. On peut évaluer par ce moyen l'exposition à certains toxiques, les métaux lourds en particulier.

L'élimination des xénobiotiques peut être accélérée par :

- la translocation mécanique par lavage gastrique, transfusion sanguine ou dialyse.
- création de conditions physiologiques mobilisant les toxiques par un régime, un changement dans l'équilibre hormonal ou l'amélioration de la fonction rénale par administration de diurétiques.
- l'administration d'agents complexants, cette méthode est uniquement indiquée dans le cas des personnes soumises à un contrôle médical strict.

Les agents chélateurs sont souvent administrés aux travailleurs exposés à des métaux lourds pour leur permettre de les éliminer de leur organisme (**Harry P., 1997**).

II. 3. Les enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques

Les substances cancérogènes sont pour la plupart des xénobiotiques, c'est-à-dire des composés ne faisant pas partie des constituants naturels des organismes vivants.

Les xénobiotiques étant en général des molécules lipophiles, le moyen le plus sûr pour l'organisme de les éliminer est d'accroître leur solubilité dans l'eau. Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques concourent à ce processus. Celui-ci peut donc être considéré comme un mécanisme de détoxication.

Cependant, dans certains cas, et particulièrement dans celui des cancérogènes chimiques, certains métabolites sont plus réactifs que la molécule dont ils sont issus, et constituent alors des substances capables d'altérer les macromolécules cellulaires.

Les xénobiotiques dont sont issus ces métabolites acquièrent donc leur pouvoir cancérogène une fois transformés par l'organisme.

Les biotransformations subies par les pré cancérogènes professionnels n'échappent pas à ces règles et leurs effets sont donc conditionnés par l'activité de biotransformation des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (**Agundez J.A., Olivera M., 1996**).

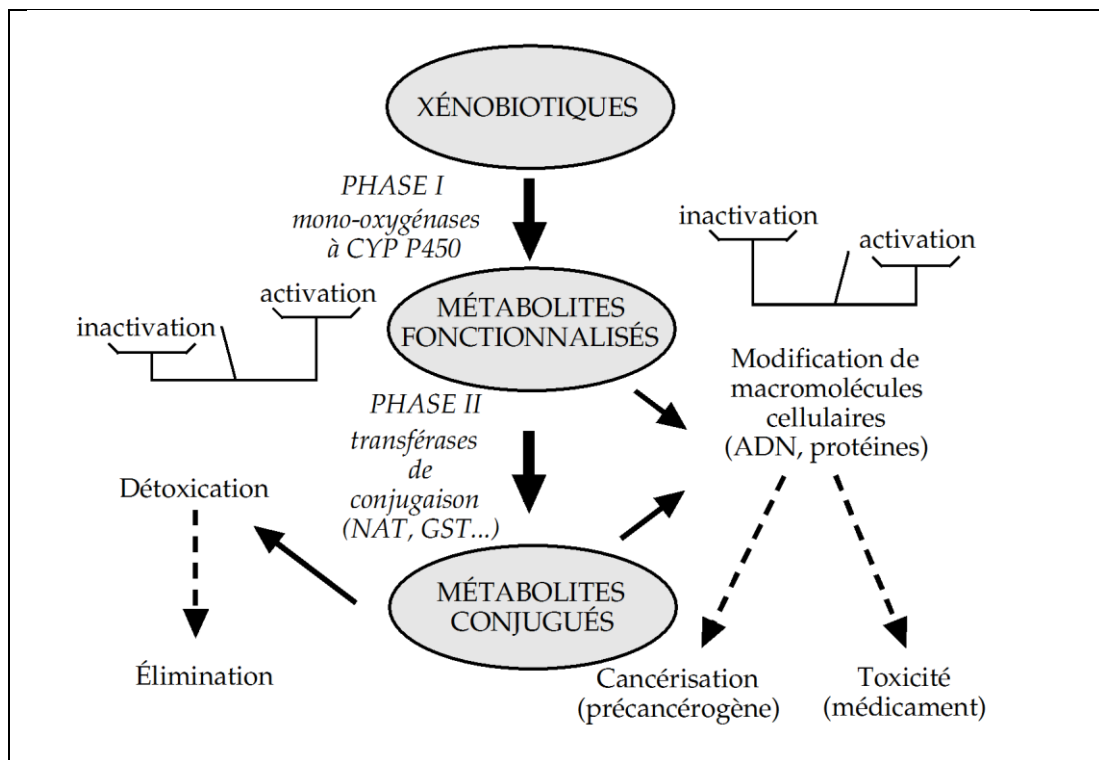


Figure 02: .Biotransformation des xénobiotiques (**Karine D., 1990**).

II. 3. 1. Réaction phase I

Les réactions du métabolisme des xénobiotiques peuvent être divisées en deux

ensembles : les réactions de phase I et de phase II.

Les réactions de phase I (tableau 1) sont des réactions de fonctionnalisation catalysées majoritairement par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP).

Ces dernières sont des enzymes microsomales surtout présentes dans le foie mais aussi dans d'autres tissus comme l'intestin ; elles assurent des réactions d'oxydation. Parmi les autres enzymes de phase I, on trouve des déshydrogénases de type alcool déshydrogénase (ADH) et aldéhyde déshydrogénase (ALDH), des réductases comme les NAD(P)H-quinone oxydoréductases (NQO) et des hydrolases telles que les époxyde hydrolases (EH). Le résultat des différentes réactions de fonctionnalisation est de créer un métabolite intermédiaire à caractère électrophile sur lequel pourra s'exercer une seconde transformation, celle de phase II.

Notons que la nomenclature en phases I et II n'implique pas que ces réactions s'enchaînent toujours selon cet ordre : les réactions de phase I peuvent suivre celles de phase II, et ces dernières peuvent être absentes.

Les réactions de phase II (tableau 1) sont pour la plupart des réactions de conjugaison. Parmi les enzymes de conjugaison, figurent les *N*-acétyltransférases (NAT), les glutathion *S*-transférases (GST) et les sulfotransférases (SULT). Les enzymes de phase II sont généralement cytosoliques et sont exprimées dans le foie ainsi que dans de nombreux tissus périphériques (**Barnes K.C., 1999**).

Tableau 01 : Principales réactions de phase I

Réaction	Enzymes	Substrats
Oxydation. Hydroxylation, époxy dat <i>N</i> - et <i>S</i> -oxydation Déshydrogénation. Réduction. Hydrolyse.	Oxydases. Mono-oxygénases à cyt P450 à FAD Déshydrogénases. Réductases. Estérases, amidases, imidase	Aldéhydes, amines, hydrazines. HAP, arylamines, arylamides Amines, hydrazines, thiols, sulfites Alcools, aldéhydes, dihydrodiols. Carbonyl, quinones, nitro, azo, <i>N</i> -oxydes, sulfoxydes. Procaïne, acétylcholine Oxydes d'arène, oxydes éthylénique Lévo-dopa. Benzphétamine.

Décarboxylation. Déméthylation.	Époxyde hydrolase. Décarboxylases. Mono-oxygénases à cyt P450	
------------------------------------	---	--

(Barnes K.C., 1999).

II. 3. 2. Réaction phase II

Certaines enzymes appartiennent à la même classe fonctionnelle (CYP, NAT, GST...) et catalysent le même type de réaction.

Cependant ces protéines, très apparentées sur le plan structural, sont les produits d'expression de gènes distincts.

On les appelle pour cela des isoformes ou isoenzymes.

Ainsi, on connaît deux isoformes de NAT, NAT1 et NAT2. Lorsqu'on envisagera de distinguer plusieurs versions d'une même isoforme enzymatique issues d'un même gène polymorphe, on parlera de variant enzymatiques (par exemple les variants de l'enzyme NAT2).

Plusieurs enzymes du métabolisme des xénobiotiques participent aux processus de détoxification/activation des pré cancérogènes chimique Par conséquent, toute variation dans l'activité de ces enzymes pourra potentiellement avoir des répercussions significatives sur le devenir des pré cancérogènes qui auront pu pénétrer dans l'organisme.

Les polymorphismes génétiques constituent l'une des sources de ces variations d'activité (Barnes K.C., 1999).

Tableau 02 : Principales réactions de phase II .

Reactions	Enzymes	Substrats
. Glucuronoconjugaison	UDP-glucuronosyl transférase.	Hydroxylamines, arylamines.
	Sulfotransfér	Stéroïdes, phénols, amines
	N-acétyltransférases.	Hydroxylamines.
Sulfoconjugaison.	N-acyltransférases.	

(Barnes K.C., 1999).

Tableau 03: Fonctions métaboliques des cytochromes P450

Cytochrome P450	Fonctions métaboliques
CYP1	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes.
CYP2	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes.
CYP3	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes.
CYP4	Métabolisme des acides gras, eicosanoïdes, acide arachidonique et médicaments.
CYP5	Thromboxane A2 synthase.
CYP7	Synthèse des acides biliaires.
CYP8	Synthèse des acides biliaires, prostacycline synthase.
CYP11	Stéroïdogénèse.
CYP17	Stéroïde 17- α hydroxylase.
CYP19	Aromatase (synthèse des oestrogènes).
CYP21	Stéroïdogénèse, stéroïde 21-hydroxylase.
CYP24	Dégradation de la vitamine D, vitamine D 24-hydroxylase.
CYP26	Hydroxylation de l'acide rétinoïque.
CYP27	Synthèse des acides biliaires, hydroxylation de la vitamine D3.
CYP39	7 α -hydroxylation du 24S-hydroxycholestérol.
CYP46	Cholestérol 24S-hydroxylase.

(Rendic S., Carlo F.J., 1997).

II. 4. Toxicodinamiques

Tous les effets toxiques découlent de l'interaction entre un xénobiotique (produit d'origine ou métabolite) et un constituant de l'organisme (membrane biologique, enzyme, ADN).

L'analyse toxicodynamique s'intéresse spécifiquement à décrire et à comprendre la relation qui existe entre la dose d'un xénobiotique et la réponse toxique.

Elle vise également à expliquer les mécanismes d'action impliqués dans la production des effets toxiques qui se manifestent dans diverses cibles biologiques (récepteur, cellule, organisme, population).

En termes simples, l'analyse toxicodynamique concerne les phénomènes à l'origine de la production des effets (toxicité) exercés par les xénobiotiques sur l'organisme alors que l'analyse toxicocinétique que nous aborderons plus loin concerne plutôt les modifications (absorption, distribution, biotransformation, excrétion) exercées par l'organisme exposé sur les xénobiotiques eux-mêmes (**Viau C., Tardif R., 2003**).

CHAPITRE III :
Application sur
intoxication
médicament et
intoxication des
pesticides

Chapitre III : Application sur intoxication médicamenteuse et intoxication des pesticides

III. 1. Première exemple les médicaments

III. 1. 1. Médicaments essentiels

Ce sont des médicaments qui satisfont aux besoins fondamentaux de la majorité des populations en matière de soins de santé. Ce sont des médicaments pour lesquels il existe des données sûres et suffisantes sur l'efficacité et les effets secondaires, et qui ont un moindre coût. Ils doivent être disponibles à tout moment.

Une liste de médicaments essentiels a été établie par le Ministère de la santé, visant à la prise en charge efficiente des pathologies les plus courantes : soigner le maximum de maladies (95%) avec le minimum de médicaments (**Mochai H., 2008**).

III. 1. 2. Définitions et limites

La pharmacologie est la science qui a pour objet l'étude des médicaments. Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. C'est l'arme la plus fréquemment utilisée en médecine, presque à chaque consultation : d'où l'importance de la connaissance de la pharmacologie pour le médecin.

Les médicaments sont à distinguer des aliments, des cosmétiques, des xénobiotiques et des poisons ; les sciences voisines de la pharmacologie sont donc la nutrition, la cosmétologie, l'écologie et la toxicologie. En pratique, les frontières ne sont pas toujours évidentes.

La pharmacologie est une discipline carrefour qui touche à la pharmacie, la chimie, la biologie, la génétique, la pathologie, la thérapeutique et à bien d'autres sciences.

Elle-même se subdivise en spécialités multiples :

- pharmacologie moléculaire.
- pharmacocinétique : devenir des médicaments au sein des organismes vivants.
- pharmacodynamie : effets des médicaments sur les systèmes biologiques.
- dosage des médicaments et suivi thérapeutique.
- usage des médicaments en médecine humaine.
- chronopharmacologie : médicaments et cycles biologiques.
- pharmacologie clinique : médicaments et êtres humains.
- essais thérapeutiques : expérimentation des médicaments chez l'homme.
- pharmacovigilance : effets indésirables des médicaments.
- pharmacodépendance : abus ou dépendance à une substance psycho-active.
- intoxications médicamenteuses : effets des surdosages.

- pharmaco-épidémiologie : médicaments et populations.
- pharmaco-économie : économie du médicament.
- pharmacogénétique : génome et médicament.
- pharmacologie sociale : société et médicament.
- sans compter les pharmacologies spécialisées aux classes pharmacothérapeutiques de médicaments.
- etc.

III. 1. 3. Composition des médicaments

III.1. 3. 1. Principe actif

III. 1. 3. 1. 1. Origine

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « *drug* » est « médicament » et jamais « drogue »).

Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances.

La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles.

Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.

III. 1. 3. 1. 2. Forme

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible.

Les normes auxquelles ils doivent satisfaire sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation.

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent, de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique. Ils sont hautement standardisés. Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées « formes officinales élémentaires ».

Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement dépourvues d'activité.

Ces formes sont cependant standardisées de manière à avoir une activité reproductible, identique pour la même quantité ; au pire, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie avec les lots. Ces préparations sont en règle désignées par le nom de la forme suivie de celui de la drogue.

Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences. On utilise maintenant rarement les espèces et farines, les nébulisats et atomisats, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales (voir lexique).

III. 1. 3. 1. 3. Dénomination

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés.

Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'où le nom de dénomination commune internationale ou DCI (**Garrec s et al., 1994**).

III. 1. 3. 2. Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification ; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe. Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs .

Tous doivent être autorisés par la réglementation.

Les excipients sont classés selon leur fonction en :

- agrégants : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- intermédiaires : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant).
- colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.

-édulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.

-conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament (**Wouessi DJ., 1987**).

III. 1. 4. Classification des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées. En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments.

On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmacothérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. La plus répandue est la classification ATC, qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite. Aussi, bien souvent, la classification utilisée est conçue selon le but poursuivi.

Il en sera ainsi dans ce cours.

- Antibiotiques .
- Antifongiques .
- Antiparasitaires.
- Antalgiques.
- Antimigraineux.
- Antiinflammatoires .
- Gastrologie.
- Pneumologie .
- Cardiologie .
- Hématologie .
- Dermatologie.
- Ophtalmologie .
- Rhumatologie .
- Métabolisme .
- Trouble Genito-Urinaire .
- Gynécologie .
- Psychiatrie.
- Neurologie.
- Autres (**Wouessi DJ., 1987**).

III. 1. 5. La pénétration des drogues dans l'organisme

Cette pénétration peut se faire dans des secteurs plus ou moins profonds :

- Absence de pénétration (reste en surface sur la peau ou les muqueuses).
- Pénétration locale (pb : mais jusque où ? car le produit fini toujours par se répandre et peut - donner des réactions globales).
- Pénétration dans le système circulant.
- Dans la Matrice Extra Cellulaire (MEC).
- Dans la Matrice Intra Cellulaire (MIC) si propriétés adaptées à la traversée des membranes cellulaires.
- Dans l'ensemble des secteurs de l'organisme (pénétration ubiquitaire) Cas de Thésaurismose, concentration / captation par un seul organe (**Faring R., 2008**).

III. 1. 6. Devenir des médicaments dans l'organisme

III. 1. 6. 1. Description de l'itinéraire

Il existe deux grands types d'utilisation des médicaments :

III. 1. 6. 1. 1. Usage externe

action locale

Le médicament est déposé à la surface de l'organisme ; il y agit, puis est rejeté à l'extérieur sans y entrer. On appelle ces médicaments des « topiques ». Les cavités naturelles sont considérées comme extérieures à l'organisme, y compris l'intérieur du tube digestif. Toute fois, une fraction de la quantité déposée peut éventuellement pénétrer dans l'organisme et y provoquer des effets sans que ceux-ci soient recherchés.

III. 1. 6. 1. 2. Usage interne

- **action générale**

Le médicament pénètre à l'intérieur de l'organisme. Il agit à distance, parfois d'une manière diffuse. Son cheminement peut être schématisé en « phases » qui se succèdent, mais aussi s'intriquent.

- **Phase galénique ou pharmaceutique**

Libération des principes actifs à partir de la forme pharmaceutique. Sa durée peut être négligeable comme très longue, parfois volontairement (formes retard).

- **Phase d'absorption**

Période s'étendant du dépôt du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale. Le trajet emprunté constitue la voie d'administration.

- **Phase vasculaire**

Le sang (et la lymphe) véhiculent le médicament ; ils le distribuent aux différents tissus. Ce passage est habituellement réversible, le médicament (ou ses produits de dégradation) pouvant regagner la circulation. Il peut alors se produire une redistribution entre les différents tissus.

- **Phase tissulaire**

Dans les tissus, le médicament peut agir (lieux d'action), être chimiquement modifié (lieux de transformation) ou être stocké (lieux de perte).

- **Phase d'élimination**

Rejet hors de l'organisme, du médicament (et de ses produits de dégradation) par différents émonctoires (les « voies d'élimination »).

- **Compartiments et barrières**

A tout moment, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « compartiments ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière ». Ces barrières ont une existence anatomique et fonctionnelle.

Leur franchissement, et son importance, dépendent des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature de la barrière (**Tracqui A., Tournoud C., 1998**).

III. 1. 7. Paracétamol

III. 1. 7. 1. Définition

Le paracétamol (1-hydroxy 4-acétamidobenzène) est une poudre cristalline, blanche, inodore, de saveur amère, assez soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol, et l'acétone.

Il est soluble dans le méthanol, le diméthylformamide et l'acétate d'éthyle. Le paracétamol est un acide faible dont le pKa est proche de 9,5 à 25°C ; avec un maximum d'absorption de 245 nm en UV en solution acide et de 257 nm en alcaline .

Il a une masse moléculaire de 151,2 unités et un point de fusion variant de 169 à 172°C (**Pharmacopée européenne., 1977**).

Le paracétamol est utilisé pour ses propriétés analgésiques-antipyrétiques mais il est dépourvu d'effet anti-inflammatoire.

Il entre dans la composition d'une soixantaine de spécialités pharmaceutiques, peut se présenter sous différentes formes ou conditionnements: sirops, poudre à diluer, suppositoires, gélules, comprimés effervescents, cachets, etc.. (**Martin T.G., 1996**) .

III. 1. 7. 2. Chimie du paracétamol

Chimiquement le paracétamol est désigné sous le terme de 1-hydroxy 4-acétamidobenzène (figure).

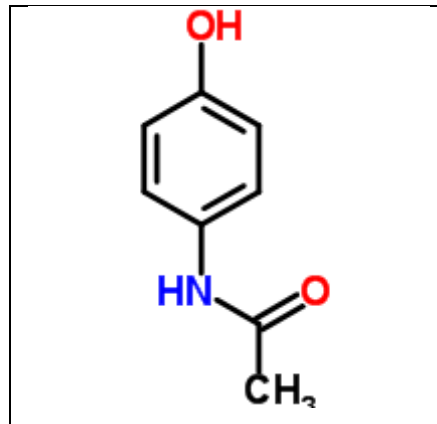


Figure 03: Structure chimique du paracétamol (1-hydroxy 4-acétamidobenzène) (**Rang H** ., **Dale M.**, 1991).

- Synonymes → N-acétyl-p-aminophénol (NAPAP ou APAP), acétamidophénol, acétylaminophénol, p-hydroxyacétanilide, 4'hydroxy-acétanilide.
- Dénomination de l'OMS (DCI)→ Paracétamol.

Dénomination employée aux États-Unis → acétaminophen.

(**Bismuth C et al.**, 2001) .

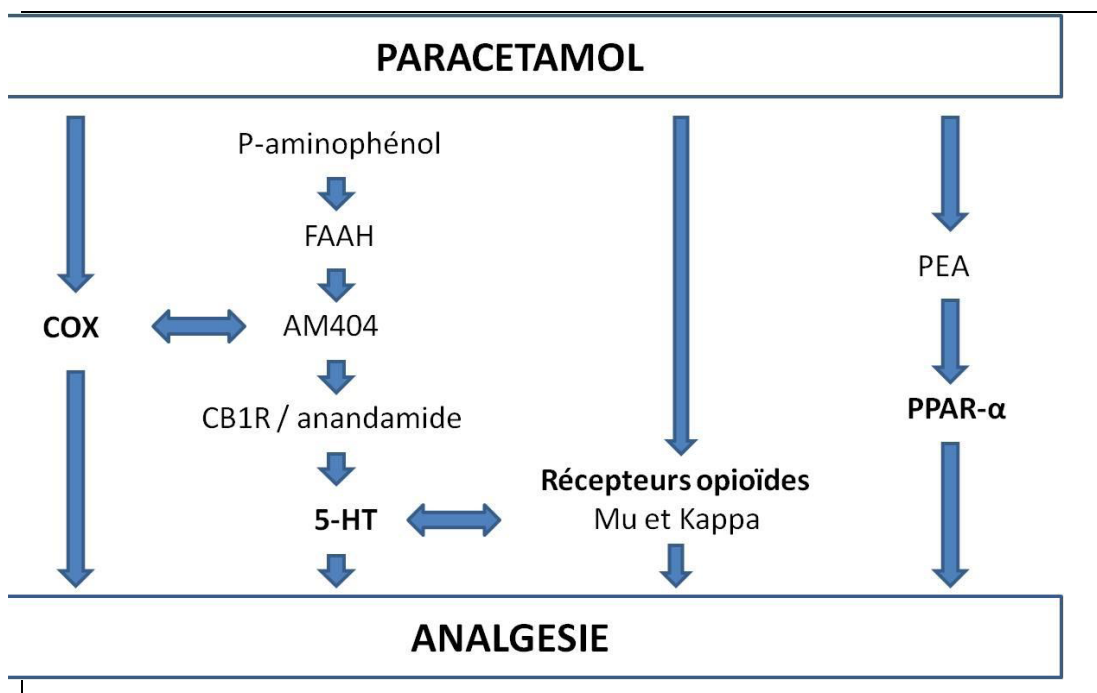


Figure 04: mécanismes d'action du paracétamol (**Baubet T ., Peronne E.**, 1997).

III. 1. 7. 2. Les étapes des pharmacocinétiques

III .1. 7. 2. 1.Absorption

Comme le paracétamol a un pKa proche de 9,5, il est sous forme non ionisée au niveau du tube digestif, ce qui facilite son absorption.

La voie d'administration rectale, dont la vitesse d'absorption est presque similaire à celle de la voie orale et présente des avantages chez les enfants et les comateux pouvant présenter des difficultés lors de l'administration par voie orale. (**Robert P ., Senard J.M., 1996**) .

III. 1. 7. 2. 2. La distribution

Le paracétamol diffuse rapidement et très largement dans les compartiments liquidiens de l'organisme sauf dans les graisses, selon un modèle ouvert à deux compartiments. Son volume de distribution est de 0,9 à 1,0 l/kg. Les concentrations plasmatiques varient selon les sujets et les conditions d'administration .

Le paracétamol est très faiblement lié aux protéines plasmatiques notamment l'albumine (5 à 20%) mais cette liaison augmente en cas de surdosage. La concentration maximale est atteinte entre 30 et 90 min après l'absorption.

Il n'existe pas de corrélation directe entre la concentration plasmatique et l'effet thérapeutique. L'effet du paracétamol apparaît 20 minutes après sa prise, dure environ 4 heures et présente une remarquable tolérance à dose thérapeutique (**Sternbach H., 1991**) .

III. 1. 7. 2. 3. Le métabolisme

A doses thérapeutiques, le paracétamol est presque totalement métabolisé (95-98%) au niveau hépatique grâce aux systèmes enzymatiques microsomaux. Ces systèmes conjuguent la fonction phénol en donnant des formes glucuronoconjuguées (55-75%) et sulfoconjuguées (20-40).

Chez l'enfant, la sulfoconjugaison est la voie majeure (20 à 60%), tandis que le glucuronoconjugaison passe progressivement de 10% à 50% vers l'âge de 12 ans.

Ces formes inactives qui représentent plus de 96% des métabolites sont hydrosolubles et excrétées par le rein .Très minoritaire, l'action des monooxygénases hépatiques à cytochrome P-450, conduit au N-hydroxy-N-acétyl-4-aminophénol puis au N-acétyl-P-benzoquinoneimine (NAPQI) très réactif qui serait le métabolite hépatotoxique. Ce composé conjugué au glutathion forme des métabolites éliminés par les reins sous forme de mercaptoconjugués et cystéines conjugués (**Hantson Ph ., Baud F., 1995**).

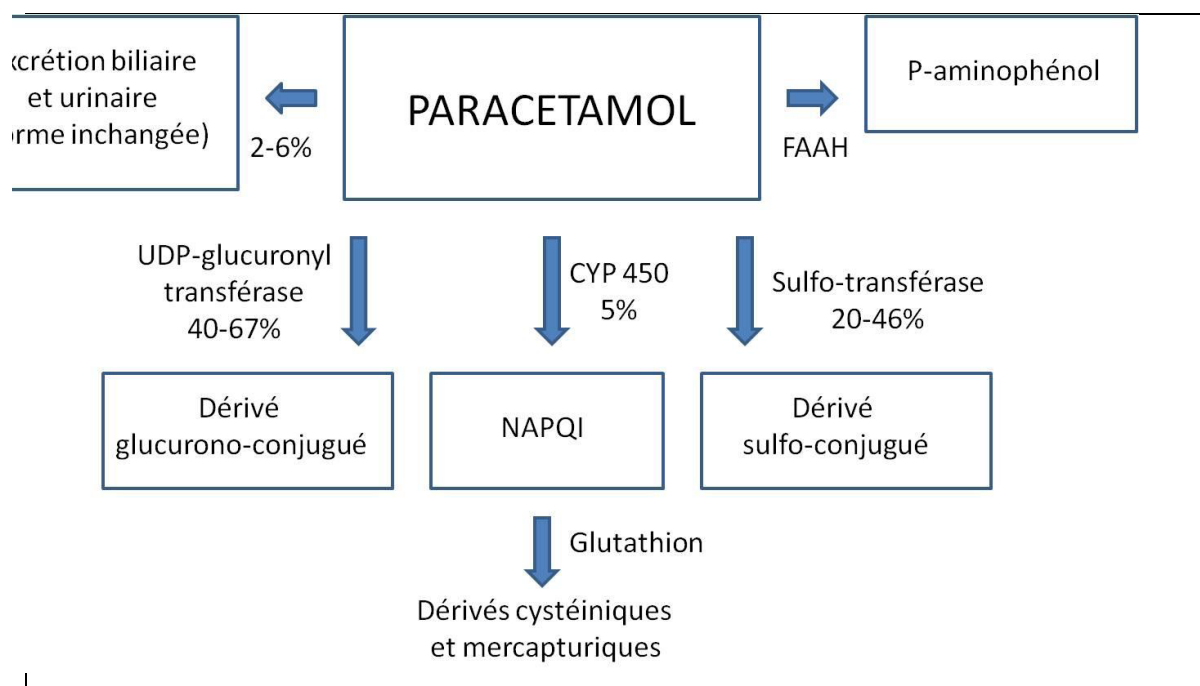


Figure 05: voies métaboliques du paracétamol (Cahn A., Hepp P., 1987).

III .1. 7. 2. 3. 1. Réactions de phase I

La phase I comprend des réactions d'oxydation, de réduction, et d'hydrolyse. Ces réactions mènent à l'augmentation de la polarité des molécules et à l'attaque des enzymes de la phase II. Les systèmes enzymatiques impliqués sont localisés dans le réticulum endoplasmique lisse (Salame K., 2006).

-Réactions d'oxydation

L'oxydation des principes actifs est essentiellement réalisée par une classe d'enzyme : les cytochromes P450. Parmi les huit familles de cytochromes P450 que comprend l'espèce humaine, seules trois familles jouent un rôle important dans le métabolisme des médicaments (CYP1, CYP2, CYP3) et quelques représentants seulement de ces trois familles sont particulièrement impliqués.

-Réactions de réduction

Les réactions de réduction sont moins importantes que les réactions d'oxydation dans l'organisme humain. Néanmoins, elles peuvent parfois être importantes à cause de l'action des bactéries de la flore intestinale chez lesquelles cette voie de métabolisme est très développée.

-Réactions d'hydrolyse

L'hydrolyse des esters et des amides est une voie commune du métabolisme. Un certain nombre d'estérases et amidases non spécifiques se trouvent dans les cellules du foie,

de l'intestin ou dans le plasma. Les alcools et les amines ainsi formés sont des substrats pour les réactions de conjugaison qui se dérouleront lors de la phase II.

S'ils ne sont pas éliminés rapidement dans l'urine, les produits des réactions de biotransformation de la phase I peuvent réagir avec des composés endogènes pour former des conjugués hautement solubles dans l'eau.

III. 1. 7. 2. 3. 2. Réactions de phase II

Les réactions de la phase II sont des réactions qui demandent un apport énergétique (ATP), ce sont les réactions de conjugaison.

Le processus de conjugaison consiste à établir un lien entre un groupement fonctionnel d'un principe actif ou d'un métabolite généré dans la phase I et une molécule polaire telle que l'acide glucuronique, un ion sulfate, du glutathion ou un acétate.

Les composés formés sont très souvent inactifs, hautement polaires et très hydrosolubles. Ils sont donc rapidement excrétés par le rein dans les urines et par la bile dans les fèces. Dans certains cas, des conjugués excrétés par la bile sont sujets à un clivage enzymatique de la liaison conjuguée par la microflore intestinale et libèrent de nouveau le principe actif dans l'intestin qui est ensuite réabsorbé dans la circulation systémique. Ce processus appelé cycle entéro-hépatique peut être associé à une élimination retardée du médicament du corps et une prolongation de l'effet.

-La glucurono-conjugaison

est la réaction de conjugaison la plus importante, elle implique l'acide glucuronique.

L'acide β glucuronique est activé par sa combinaison avec l'uridine diphosphate (UDP).

L'acide UDP-glucuronique activé est ensuite transféré sur le médicament (alcools aliphatiques, aromatiques, acides carboxyliques, amines) pour former des conjugués O, N, S-glucuronides. Ce transfert est catalysé par la UDP glucuronyltransférase. Cette enzyme est une enzyme microsomale (**Chantal M., Bismuth K., 2004**).

-La sulfatation

est une réaction de conjugaison importante entre les groupements hydroxyles et le sulfate.

Les sulfotransférases cytosoliques catalysent le transfert d'un soufre inorganique de la molécule 3'-phosphoadénosine-5'-phosphate (PAPS) au groupement $-OH$ de l'alcool aliphatique ou aromatique ou au groupement $-NH$.

- **Réactions d'acétylation**

Ces réactions d'une amine, hydrazine, et sulfonamide avec un groupement acyle sont réalisées avec l'aide d'un cofacteur, un dérivé de l'acétyl coenzyme A (acyl-S-CoA) pour

donner une amide. Ces réactions mènent souvent à la formation de métabolites dont la solubilité aqueuse est inférieure à celle du précurseur non conjugué.

- **Conjugaison avec le glutathion**

Le glutathion (GSH, γ -glutamylcystéinyglycine) est un tripeptide contenant un thiol (-SH) qui intervient dans la détoxification des médicaments et autres xénobiotiques. Les réactions de conjugaison avec le glutathion sont catalysées par les glutathion-S-transférases.

De nombreux facteurs peuvent influencer le métabolisme des médicaments en modifiant l'activité des enzymes responsables du métabolisme. Des variations individuelles (génétiques) engendrent également de grandes variations individuelles dans l'élimination des médicaments.

- **L' induction enzymatique**

L'administration chronique d'une substance peut stimuler sa propre biotransformation (autoinduction) ou la biotransformation d'une autre substance (héteroinduction).

Les inducteurs peuvent être des médicaments ou des polluants environnementaux (herbicides, pesticides ...). Les systèmes enzymatiques inductibles par les xénobiotiques comprennent les cytochromes P450, les glutathion-S- transférases, glucuronyl transférases. Tous les isoenzymes P450 ne sont pas inductibles et les inducteurs sont en général spécifiques pour une famille de cytochrome P450 donnée.

- **L'inhibition enzymatique**

L'activité d'enzymes intervenant dans le métabolisme peut être inhibée par des composés exogènes et endogènes. Cette inhibition augmente la concentration en principe actif, prolonge effet pharmacologique prolongés et augmente l'incidence de la toxicité induite par le médicament.

Plusieurs mécanismes sont impliqués. Lors de l'administration de deux ou plusieurs médicaments , ils peuvent entrer en compétition pour la même enzyme. Ce qui a pour effet de diminuer la vitesse du métabolisme du médicament de plus faible affinité ou présent en concentration moins élevée.

Les maladies hépatiques ainsi que l'âge et le sexe du patient influencent le métabolisme des médicaments. Les facteurs génétiques interviennent également. En effet, les différences interindividuelles d'une population dans la biotransformation de médicaments peuvent être expliquées par le polymorphisme génétique **(Faider DJ., 2001).**

III. 1. 7. 2. 4. Elimination

Une dose de 1 g per os est complètement éliminée entre 15 et 20 heures. L'excrétion des métabolites, essentiellement rénale, paraît indépendante du débit urinaire et du pH urinaire .

Les formes libres sont filtrées au niveau glomérulaire et les formes conjuguées rapidement sécrétées au niveau tubulaire. La demi-vie d'élimination du paracétamol est de 2 à 3 heures chez l'adulte.

La demi-vie est plus courte chez l'adolescent et surtout chez l'enfant du fait de l'importance de la sulfoconjugaison dont les dérivés sont plus rapidement sécrétés. Ces demi-vies réduites expliquent l'administration du paracétamol toutes les 4 heures et un plateau thérapeutique atteint en moins de 24 heures (cinq fois la demi-vie) (loissur M., 2008).

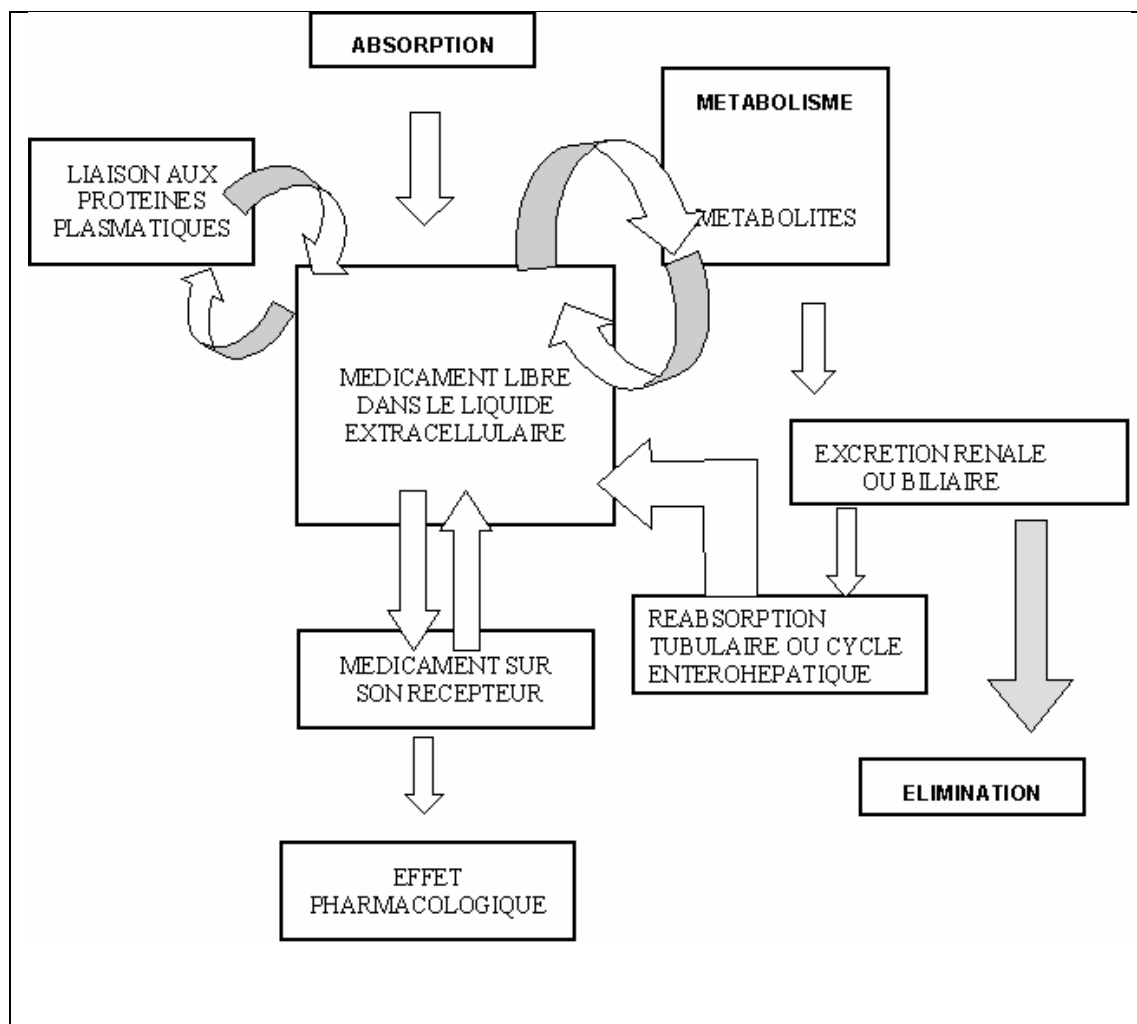


Figure 06: Devenir de paracétamol dans l'organisme (Loichot C., Grima M., 2004).

III. 1. 7. 3. Pharmacodynamie du paracétamol

L'activité pharmacologique est diminuée ou supprimée par changement de la position des deux substituants -OH et -NH-CO-CH₃ sur le noyau benzénique, par estérification de la fonction phénol ou par l'introduction d'autres substituants sur le noyau. L'un des seuls dérivés intéressants, le bénomilate (Salipran) est un ester de paracétamol et de l'acide acétylsalicylique.

Le paracétamol appartient à la famille très limitée des antalgiques antipyrétiques. Contrairement à l'aspirine, il n'inhibe que très faiblement les cyclo-oxygénases périphériques. En revanche le paracétamol très lipophile, pénètre très rapidement dans le cerveau où il semble inhiber la synthèse des prostaglandines centrales. Le paracétamol pourrait également agir par l'intermédiaire des récepteurs 5 HT₃ sur le système sérotoninergique central (**Garrec S et al., 1994**).

En dépit de nombreux efforts pour élucider les mécanismes d'action du paracétamol et de l'aspirine, on ne sait toujours pas si ces deux produits agissent ou non selon les mêmes mécanismes. Bien que l'aspirine soit parfois considérée comme un analgésique plus puissant que le paracétamol, notamment dans les cas de douleurs inflammatoires, ces deux molécules ont en fait des effets antipyrétiques et antalgiques très comparables.

Le mécanisme d'action analgésique reposerait sur l'insensibilisation des chémorécepteurs aux médiateurs de la douleur comme la bradykinine et surtout sur l'effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines centrales. Le mécanisme d'action antipyrétique est mal élucidé, le paracétamol pourrait agir au niveau hypothalamique. L'explication de l'effet antipyrétique par inhibition de la synthèse des prostaglandines est jusqu'alors discutée (**Mégarbane B et al., 2010**).

III. 1. 7. 4. Posologies

Chez les adultes par voie orale, les posologies sont:

- doses usuelles : 0,5 g pour une dose de 1,0 à 1,5 g/24h .
- doses maximales : 1,0 g pour une dose de 3,0 g/24h.

Chez les enfants de 0 à 15 ans, par voie orale ou rectale: 0,020 à 0,030 g/kg et par 24 heures à répartir en trois à cinq prises (**Garrec S et al., 1994**).

III. 1. 7. 5. Effets secondaires

Réactions allergiques : les réactions allergiques cutanéomuqueuses bénignes sont très rares. Des thrombopénies immunoallergiques exceptionnelles et réversibles à l'arrêt du traitement sont probables. Aucune agranulocytose ou leucopénie n'a pu être imputée au paracétamol .

-Contre-indications

Insuffisance hépatique et rénale

III. 1. 7. 6. Toxicité du paracétamol

Il n'est pas toujours évident de déceler une intoxication au paracétamol. Dans les heures qui suivent l'intoxication, il y a parfois des troubles digestifs, des anorexies, nausées, vomissements, diarrhées et sueurs, mais le plus souvent les intoxiqués ne se plaignent de rien.

Il faut faire attention car l'absence de symptôme pendant les 24 premières heures ne préjuge en rien de la bénignité ou de la gravité de l'intoxication. Le foie peut en effet se détruire silencieusement et au bout de trois jours et quand les signes sont patents, il est souvent trop tard. Si les intoxications par le paracétamol sont fréquentes et potentiellement fatales, leur gravité a été très limitée par l'utilisation de N-acétylcystéine comme antidote (Garrec S et al., 1994).

*Hépatotoxicité

Quatre pour cent du paracétamol métabolisé par le foie sont oxydés en un métabolite toxique, le N-acétyl-p-benzoquinone-imine. Ce métabolite est détoxiqué par le glutathion. En cas de surdosage la déviation du métabolisme vers une oxydation hépatique accroît la formation du métabolite hépatotoxique et épuise le stock limité de glutathion. Le NAPQI non détoxiqué se lie alors aux protéines hépatiques induisant une nécrose hépatique (Marec C., 2005) .

L'hépatotoxicité, risque majeur des intoxications par le paracétamol, est fortement réduite aux doses thérapeutiques mais s'accroît lors de surdosage. On admet en général que chez l'adulte, des problèmes sont prévisibles lors d'une prise supérieure à 10 g. Une toxicité est cependant déjà observée à des doses moindres, chez les adultes, parfois déjà à partir de 4 g ou même à des doses thérapeutiques, notamment chez les alcooliques, en cas d'atteinte hépatique et après un jeûne prolongé ; chez les enfants, à partir de 150mg/kg.

<http://www.uwc.ac.za/ics/default.asp?webPageID> 12/05/2014.

*Néphrotoxicité

A dose thérapeutique le paracétamol seul n'est pas néphrotoxique. En revanche, en association avec d'autres médicaments analgésiques et antipyrétiques, une insuffisance rénale chronique peut être observée. Le métabolite du paracétamol néphrotoxique n'est pas clairement identifié : il s'agirait d'un métabolite rénal qui provoquerait une nécrose tubulaire (Larrey D., 2006).

*Pouvoir cancérigène, tératogène et mutagène

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol. Dans l'espèce humaine, les résultats des études

épidémiologiques n'ont pas mis en évidence l'augmentation du risque malformatif ou foetotoxique. De ce fait, le paracétamol, dans les conditions usuelles d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la durée de la grossesse (**Kaufman D et al ., 2002**).

Les expériences ont montré aussi que le paracétamol n'a pas des effets cancérogènes ni mutagènes (**Faïder DJ., 2001**).

III. 1. 7. 8. Mécanismes de passage transmembranaire des médicaments

Les membranes cellulaires jouent un rôle important dans la distribution des médicaments. La présence de deux couches lipidiques dans ces membranes leur confère une structure semi-fluide. La membrane est constituée de molécules lipidiques : cholestérol, phospholipides dont certains ont un rôle de second messenger, sphingolipides (moins nombreux) et de protéines (glycoprotéines, protéines réceptrices, protéines « transporteur » ...) qui s'insèrent dans la membrane.

Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes :

- La diffusion passive.
- La filtration.
- Le transport actif. (**Dahmani O et al.,1992**).

III.1. 7. 8. 1. Diffusion passive

C'est le mécanisme le plus fréquemment en cause.

La diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$M/t = Pk \times A (C1 - C2)$$

M/t = flux de médicament qui diffuse (unité de masse/temps).

Pk = coefficient de perméabilité (temps / cm²).

A = section de la surface de diffusion (cm²).

C1 et C2 = concentrations de médicament de part et d'autre de la membrane (unité de masse / par unité de volume).

Cette loi indique simplement que la diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration et jamais contre un gradient de concentration.

C'est à dire que le médicament va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.

Ce mécanisme n'est pas saturable et est non spécifique : il n'y a pas de compétition entre les molécules.

Les facteurs qui influencent la diffusion passive sont :

- le gradient de concentration ;

- la taille de la molécule : une molécule de grande taille ou fixée aux protéines plasmatiques diffusera plus difficilement qu'une molécule de petite taille .
- **la lipophilie** : cette caractéristique peut être déterminée in vitro en calculant le coefficient de partage d'une molécule dans un mélange solvant aqueux + solvant organique (octanol), c'est-à-dire le rapport des concentrations respectives dans la phase organique et dans la phase aqueuse.

[octanol]
Coefficient de partage P = -----
[eau]

Exemple : la noradrénaline a un coefficient de partage de 0,01, c'est-à-dire qu'elle est 100 fois plus soluble dans l'eau que dans un solvant organique.

En pratique, on utilise le logarithme du coefficient de partage = log P. Le log P caractérise la

lipophilie de la molécule. Plus le log P est élevé, plus la molécule est lipophile.

La noradrénaline a un log P = -2 ; elle est très hydrophile et passera mal la membrane cellulaire. Par contre, la chlorpromazine, (un psychotrope qui doit passer la barrière hémato-encéphalique riche en graisses) a un log P = 5 : ceci veut dire que la chlorpromazine est très liposoluble (**Faider DJ., 2001**).

• L'état d'ionisation

L'eau est un solvant polaire, et les molécules dissoutes dans l'eau sont ionisées. Seule la forme non ionisée d'un médicament (si elle est suffisamment liposoluble) est capable de passer la membrane cellulaire.

L'état d'ionisation dépend du pKA de la molécule et du pH du milieu. Le pKA est défini comme le Ph pour lequel un acide se présente à 50% sous forme non ionisée et 50% sous forme ionisée. Le rapport forme ionisée/non ionisée est défini par les équations d'Henderson-Hasselbach.

Base faible : $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$

Acide faible : $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$

Par conséquent, selon le pH du milieu où se trouve le médicament, (plasma : pH 7,4 ; estomac : pH 2,0 ; jéjunum : pH 8,0) son rapport fraction ionisée / fraction non ionisée varie. Pour un acide faible :

- à pH alcalin : l'ionisation est importante, d'où une fraction ionisée plus grande, ce qui limitera le passage transmembranaire de cette substance,
- à pH acide : l'ionisation est faible, la fraction non ionisée plus importante, le médicament passera mieux les membranes cellulaires.

Pour une base faible on observera l'inverse :

- à pH alcalin : l'ionisation est faible, le médicament passera bien les membranes cellulaires,
- à pH acide : l'ionisation sera plus importante, d'où une fraction ionisée plus grande, le médicament passera mal les membranes cellulaires.

En pratique :

- les acides faibles mais pas les bases faibles sont absorbés dans l'estomac,
- l'acidification des urines entraîne une accélération de l'excrétion des bases faibles
- l'alcalinisation des urines entraîne une accélération de l'élimination urinaire des acides faibles.

Exemple de l'aspirine:

L'aspirine est un acide faible de $pK_A = 3,5$. Le tableau ci-dessous confirme que l'équilibre entre les fractions ionisée et non-ionisée est différent selon le pH du milieu.

Si l'on accepte que seule la forme non-ionisée passe les membranes, un équilibre s'instaurera entre les concentrations de cette forme dans les différents compartiments. Néanmoins dans chaque compartiment la fraction représentée par cette forme non-ionisée diffère. Par conséquent, les concentrations totales varient dans chaque compartiment. Dans cet exemple il est facile de comprendre :

- que l'aspirine est facilement et bien résorbée au niveau de l'estomac ;
- que l'alcalinisation des urines favorise l'élimination de l'aspirine. La figure ci-dessous illustre bien la relation qui existe entre le débit d'élimination urinaire (ou clairance rénale) et le pH urinaire pour l'aspirine. Dans le cas d'un surdosage, il est possible d'augmenter l'élimination urinaire de l'aspirine en alcalinisant les urines **(Loichot C., Grima M., 2004)**.

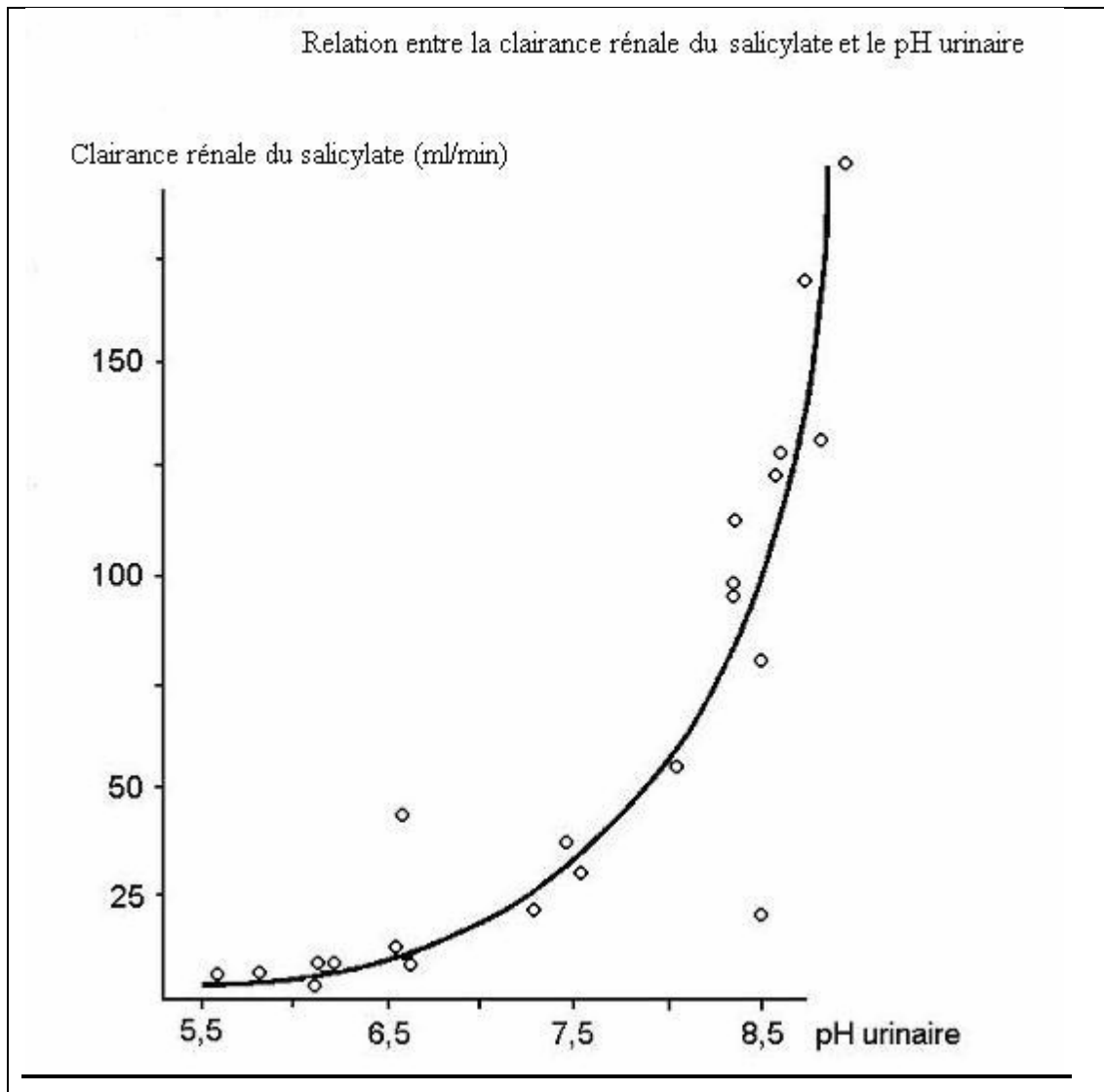


Figure 07: la relation qui existe entre le débit d'élimination urinaire (ou clairance rénale) et le pH urinaire pour de paracétempl (**Loichot C ., Grima M., 2004**).

III. 1. 7. 8 .2. Diffusion facilitée

La diffusion facilitée se distingue de la diffusion passive par une vitesse supérieure, non proportionnelle au gradient de concentration. Les mouvements du médicament à travers la membrane par diffusion facilitée se font dans le sens du gradient et sont facilités par un transporteur soumis au phénomène de saturation, compétition (interactions médicamenteuses possibles).

- **La filtration**

Exemple : la filtration glomérulaire

Le passage au niveau du filtre glomérulaire est déterminé par deux facteurs importants :

- la pression de filtration glomérulaire ;
- le poids moléculaire du médicament.

La pression de filtration résulte des pressions qui s'exercent de part et d'autre de la membrane filtrante : d'un côté la pression artérielle (environ 55 mm Hg), de l'autre la pression oncotique due aux protéines (30 mm Hg) et la pression hydrostatique de l'urine (12,5 mm Hg). Il en découle une pression de filtration égale à $55 - (30 + 12,5) = 12,5$ mm Hg.

Le poids moléculaire (PM) constitue le deuxième facteur important limitant la filtration glomérulaire.

La membrane basale qui sépare le capillaire sanguin et l'espace urinaire limite la vitesse de passage des molécules dont le PM est supérieur à environ 20 000 daltons. Ainsi, l'albumine ayant un PM d'environ 68 000 daltons ne sera normalement pas ou très peu filtrée. De même, un médicament de petit poids moléculaire mais lié aux protéines plasmatiques ne sera pas filtré.

La filtration glomérulaire est une des voies d'élimination rénale des médicaments.

III. 1. 7. 8. 3. Le transport actif

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration.

Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée (**Sairoin L., 1992**).

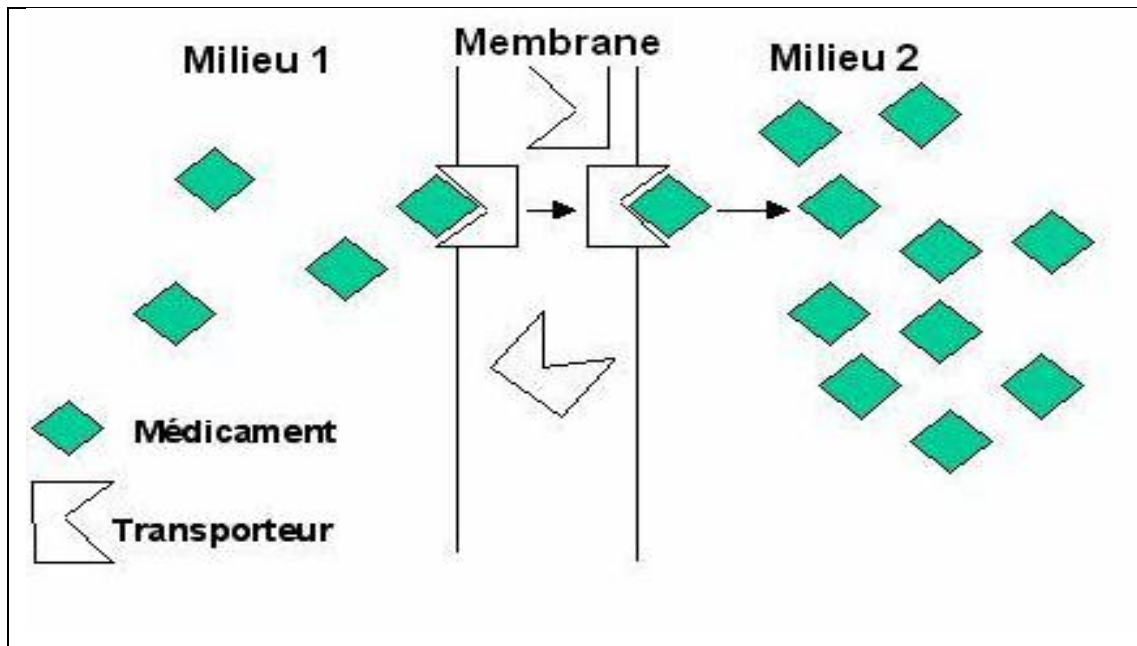


Figure 08: Transport actif (Sairoin L., 1992).

Concentration de médicament dans milieu 2 > concentration de médicament dans milieu 1

Les principales caractéristiques de ce mécanisme sont :

- Il nécessite de l'énergie (par ex. de l'ATP).
- Il est spécifique d'une substance ou d'un type de substance, (par ex. le transport des acides aminés).
- Il permet l'entrée ou la sortie d'une molécule dans une cellule. Il est souvent bidirectionnel.
- C'est un mécanisme saturable.
- Il peut être inhibé et soumis à une compétition entre les molécules transportées (médicaments et substances endogènes, médicaments entre eux) ce qui entraînent une possibilité d'interactions médicamenteuses (**Jama A., 2010**).

Exemples

La pénicilline est un acide faible qui peut être transporté vers la lumière du tubule rénal par le transport actif des acides organiques situé dans les cellules du tube proximal rénal, la pénicilline se retrouve alors dans l'urine primitive. Ce transport est inhibé par le probénécide. Ceci a pour conséquence d'augmenter la durée de vie de la pénicilline dans le plasma en diminuant sa vitesse d'élimination rénale.

La P-glycoprotéine (P-gp) qui est un transporteur ATP-dépendant et que l'on trouve dans les tissus comme le foie, le rein et l'intestin ou la barrière hémato-encéphalique où elle contribue aussi bien à limiter la résorption que la diffusion de certains médicaments ou à augmenter leur élimination (**Bismuth C et al., 2001**).

III .1. 7. 9. Approche diagnostique

III .1. 7. 9 .1. Evaluation de l'état neurologique

Les troubles de conscience sont fréquemment rencontrés. Le score de GLASGOW permet une description simple et quantifiable, cependant il n'a aucune valeur pronostique. L'absence de signes de localisation est un élément important de l'orientation étiologique.

III. 1. 7. 9. 2. Evaluation de l'état respiratoire

L'atteinte respiratoire est très fréquente, mais souvent réversible après traitement symptomatique et/ou administration d'antidotes.

-Troubles digestifs

Ils sont fréquents, souvent bénins à type de vomissements et diarrhées. Ces signes accompagnent la majorité des toxiques et peuvent menacer la vie par des risques de déshydratation, notamment chez l'enfant et le vieillard (colchicine, métaux lourds, ricin, organophosphorés...) Les lésions caustiques nécessitent une prise en charge particulière.

-Atteintes hépatiques

Les atteintes hépatiques sont variables à type de nécrose hépatique, stéatose et cholestase.

Les produits les plus incriminés dans l'atteinte hépatique sont le paracétamol, le chardon à glu, les phosphures d'aluminium, l'amanite phalloïde, le fer et plus rarement le cuivre, le paraquat, les hydrocarbures chlorés....

-Atteinte rénale

Elle peut être liée à l'effet direct de certains toxiques comme les métaux lourds, la paraphénylène diamine (Takaout), l'éthylène glycol, le paraquat, les produits de contraste, certains antibiotiques, notamment les aminosides. L'atteinte rénale est le plus souvent secondaire et se traduit par une insuffisance rénale fonctionnelle (liée à l'hypovolémie, la déshydratation aiguë) ou par une insuffisance rénale organique (par état de choc, rhabdomyolyse) (**Jaeger A ., Vale J.A., 1999**).

-Troubles de la Thermorégulation

Ces troubles sont variables, il peut s'agir d'hypo ou d'hyperthermie.

-Signes cutanés

Les signes cutanés peuvent avoir un grand intérêt dans l'orientation diagnostique, ainsi une sécheresse cutanée oriente vers des produits anticholinergiques, une pâleur, cyanose, sueurs font penser à des produits adrénergiques.

Devant des phlyctènes et/ou érythème, on doit penser à des brûlures chimiques. Les traces de ponction veineuse ou veinite font suspecter une toxicomanie IV. La présence d'oedème et/ou de traces de morsure ou de piqûre doivent toujours être recherchés, surtout si le climat du pays favorise l'existence d'animaux venimeux **(Danel V., Barriot P., 1999)**.

III. 1. 7. 9. 3. Evaluation de l'état cardio-vasculaire

L'atteinte cardio-vasculaire constitue la première cause de morbidité et de mortalité par intoxication. Les mécanismes sont polymorphes :

- Troubles de rythme : bradycardie, tachycardie.
- Troubles de conduction : Bloc auriculo ventriculaire, bloc intra ventriculaire.
- Troubles d'excitabilité.
- Troubles Tensionnels.

La réalisation d'un ECG a donc un grand intérêt dans les intoxications par produits cardiotoxiques parmi lesquels on peut citer:

- Les anti-arythmiques classe I.
- La chloroquine.
- La colchicine.
- Les inhibiteurs calciques.
- L'héroïne.
- La théophylline **(Bismuth C et al., 2001)**.

-Examens paracliniques

► Perturbations biologiques courantes

- Une hypoglycémie doit faire penser à la prise d'insuline ou d'un autre hypoglycémiant.
- Une acidose fera rechercher la prise de méthanol.
- Une hyperkaliémie fera évoquer une prise de digitaliques.
- Une hypokaliémie fera penser à la prise de théophylline, chloroquine.
- Une élévation des transaminases évoquera l'ingestion de paracétamol ou de chardon à glu.
- L'élévation des CPK doit faire penser à l'intoxication à la paraphénylène diamine (Takaout)
- Devant des altérations hématologiques penser à la prise de colchicine (anémie d'origine centrale).

Des altérations hémostatiques : une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) fait rechercher une morsure de serpent, et des anomalies du temps de prothrombine (TP) peuvent être liées à la prise d'anti vitamine K (**Naderto J., 1997**).

► Analyses toxicologiques

L'analyse toxicologique a un intérêt diagnostique certain, mais elle n'est pas indispensable lorsque le diagnostic est évident cliniquement, à moins qu'elle ne présente un intérêt thérapeutique ou pronostique.

Les prélèvements nécessaires :

- Urines et liquides du lavage gastrique : le maximum possible,
- Sang : 5 ml sur un anticoagulant,
- Autres : vomissements, produits trouvés à proximité du patient (**Descotes J et al., 1992**).

III. 1. 7. 10. Traitements

III. 1. 7. 10. 1. Lavage gastrique

" Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué systématiquement lors d'une intoxication aiguë. La quantité de marqueur épurée par le lavage gastrique dans des conditions expérimentales est très variable et diminue avec le temps. Il n'y a pas de preuve certaine d'un éventuel effet clinique bénéfique ; le lavage gastrique peut entraîner une morbidité significative. Le lavage gastrique ne doit pas être envisagé à moins que le patient n'ait ingéré une quantité potentiellement dangereuse (life-threatening) d'un toxique et qu'il puisse être réalisé dans les 60 minutes suivant l'intoxication. Même dans ce cas, aucun effet clinique bénéfique n'a été retrouvé dans les études contrôlées.

Le lavage gastrique est contre-indiqué lorsque les réflexes de protection des voies aériennes sont absents, à moins que le patient ne soit intubé. Il est également contre-indiqué lors de l'ingestion de produits caustiques ou d'hydrocarbures avec risque important d'inhalation. " (**Mégarbane B et al., 2006**).

Cette prise de position est beaucoup plus dure que celle du consensus de 1992. Elle laisse entendre que le lavage gastrique n'a finalement pas beaucoup d'intérêt. Le lavage gastrique est sans doute encore trop souvent pratiqué ; mais est-il toujours vraiment prescrit, au sens d'une véritable prescription médicale ? Faut-il abandonner le lavage gastrique ? Sûrement oui dans un très grand nombre d'intoxications peu graves, mettant en cause des toxiques uniquement fonctionnels et à potentiel toxique modéré (la majorité des cas). Mais aucune réponse définitive ne peut être donnée de façon péremptoire pour l'intoxication grave.

En réalité, la prescription est faite au cas par cas en se posant chaque fois la question du bénéfice attendu et des risques éventuels ; dans de nombreux cas, les risques éventuels sont en effet plus importants que le bénéfice attendu (**Martin T.G., 1996**).

III. 1. 7. 10. 2. Charbon activé (en dose unique)

" Le charbon activé en dose unique ne doit pas être administré de façon systématique lors de la prise en charge d'un patient intoxiqué. Les études chez le volontaire sain ont montré que l'efficacité du charbon activé décroît avec le temps ; elle est maximale dans l'heure qui suit l'intoxication. L'administration de charbon activé peut être envisagée si le patient a ingéré une quantité potentiellement toxique d'un poison (absorbable par le charbon activé) jusqu'à

une heure avant ; les données sont insuffisantes pour recommander ou condamner le charbon activé plus d'une heure après l'intoxication. Il n'y a pas de preuve de l'efficacité du charbon activé sur l'évolution clinique. Le charbon activé ne doit pas être administré si les voies aériennes du patient ne sont pas protégées. "

Ce texte permet de rappeler que la démonstration de l'efficacité du charbon activé a toujours été faite chez le volontaire sain sur des observations pharmaco- ou toxicocinétiques. Aucune étude clinique contrôlée ne permet de mettre en avant une quelconque réelle efficacité clinique. Ce texte rappelle aussi la nécessité d'une administration précoce. Passé le délai d'une heure après l'ingestion du toxique, il est possible qu'aucune méthode d'épuration digestive ne soit efficace en réalité (**Sporer K.A., 1995**).

III. 1. 7. 10. 3. Gastroscope

Indication : A envisager Rapidement à l'admission si l'ingestion est récente. Permet théoriquement d'évacuer des comprimés de grande taille, les tablettes agglomérées, ainsi que les conglomerats de tablettes. En pratique : nécessite un patient collaborant et risque d'envoyer les comprimés et les sécrétions imprégnées du produit ingéré, en aval du pylore, les rendant ainsi inaccessibles...

Contre-indication : Sujet inconscient **non** intubé, convulsions, arythmies cardiaques, substances corrosives, caustiques, produits pétroliers, ou moussants ainsi que les solvants. Réserve c/o enfants en bas âge (**Della Ricca N., 2005**).

III. 1. 7. 10. 4. Lavage intestinal orthograde

Indication : Intox graves par ions métalliques non adsorbables par le charbon, préparation retard et intox à tricycliques.

Contre-indication : Hématémèse, iléus, obstruction, perforation, péritonite.

Technique : Administrer solution « Fordtran » p.o. jusqu'à évacuation anale d'eau claire.

Dosage : < 5 ans 40 ml/kg/h, > 5 ans 1-2 l/h (**Bronstein A.C et al., 2009**).

III. 2. Deuxième exemple les pesticides

III .2. 1. Généralité

Le terme de pesticide provient du mot anglais « pest » qui désigne toute espèce végétale ou animale nuisible aux activités humaines. Les pesticides regroupent un nombre important de molécules, aujourd'hui presque toutes de synthèse, destinées à lutter contre de nombreux groupes d'organismes (algicides, fongicides, nématicides, insecticides, rodenticides...). Ces dénominations sont trompeuses, dans la mesure où ces produits ont en général une action sur l'environnement qui dépasse largement la cible officiellement visée. L'essentiel des produits importés dans les Antilles françaises le sont dans un but phytosanitaire. Les cultures grosses consommatrices de pesticides sont celles de la banane, du maraîchage et de la canne à sucre. Les produits herbicides sont également très employés pour le désherbage des voies publiques. L'île de la Guadeloupe importe environ 2000 tonnes de pesticides divers par an .Ces produits sont, pour leur totalité, utilisés dans l'île et une partie, dont l'importance est difficile à évaluer doit gagner (**Bonan H ., Prime J., 2001**).

III. 2. 2. Définition les pesticide

Le terme « pesticides » désigne les substances ou les préparations dont les propriétés toxiques permettent la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de champignons ou de bactéries. Ainsi ce terme englobe plus que les produits destinés à un usage agricole. D'un point de vue réglementaire, on distingue les produits utilisés principalement pour la protection des végétaux .Il existe aussi d'autres substances telles que les antiparasitaires humains et vétérinaires qui reçoivent cette appellation de pesticides. La figure suivante illustre ces différentes notions (**AFSSA., 2009**).

III. 2. 3. Caractéristiques phytopharmaceutiques des pesticides

Les pesticides sont des composés minéraux ou organiques de structures très diverses, aux propriétés physicochimiques et rémanentes également multiples et aux effets toxiques recherchés, ou non, très différents .Classiquement, ils sont répartis entre cinq groupes, selon leur action:

- les insecticides contre les insectes.
- les herbicides contre les mauvaises herbes.
- les fongicides contre les champignons.
- les rodenticides contre les rats, les souris et autres rongeurs.
- les molluscicides contre les mollusques.

-les nématocides contre les nématodes.

III. 2. 3. 1. Formulations

liquide, gel, pâte, de la craie, de la poudre, de granulés, granulés, des appâts .

III. 2. 3. 2. Concentrations

de 2% à 80% d'ingrédient actif (Tomlin C; 2000).

III. 2. 3. Utilisation Des Pesticides

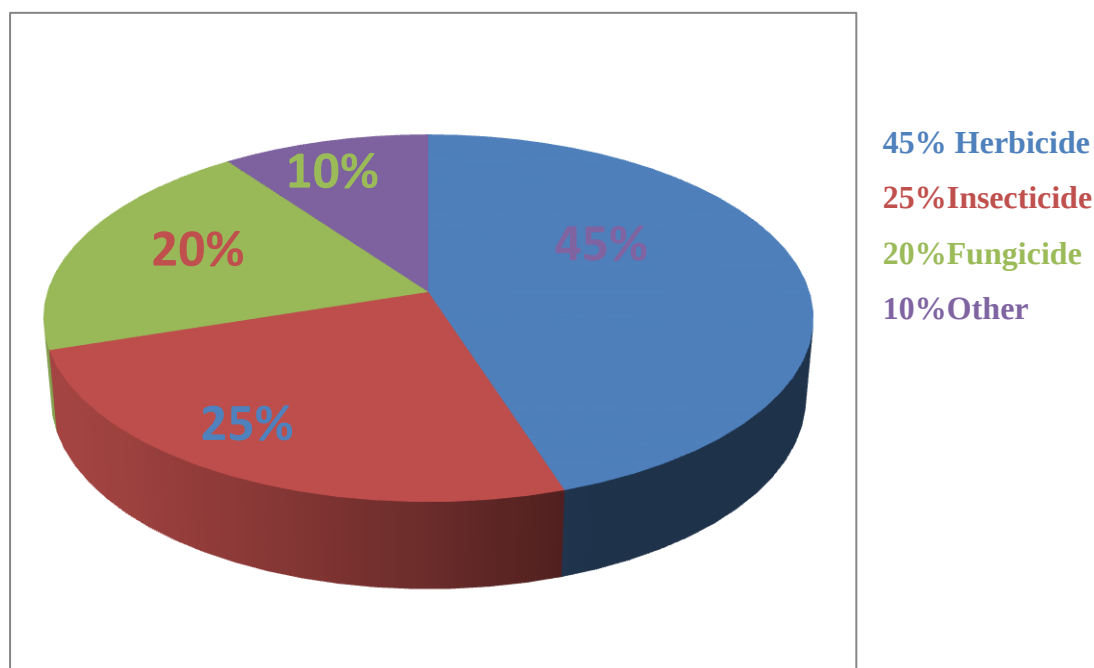


Figure 09: Pesticides mondial utilisation 2,001%

www.epa.gov/oppbead1/pestsales/01pestsales/market_estimates2001.pdf 12/04/2014.

III. 2. 4. Les Facteurs Qui Influencent Les Effets Toxiques

III. 2. 4. 1. La toxicité intrinsèque des pesticides

Les pesticides n'ont pas tous le même degré de toxicité. Ainsi, une forte exposition à un pesticide de très faible toxicité n'aura généralement que peu de conséquences nocives pour l'organisme. Par contre, une faible exposition à une substance très toxique pourra provoquer des effets nocifs importants pour la santé.

Certaines caractéristiques physicochimiques, comme la grosseur des particules, la volatilité et la solubilité dans l'eau, peuvent influencer la réponse toxique (Québec, 1996).

III. 2. 4. 2. Les facteurs individuels

Tous les individus ne répondront pas de la même façon à une dose toxique de

pesticides. Certaines personnes peuvent effectivement être plus sensibles que d'autres lors de l'exposition à un produit toxique. Par ailleurs, une même personne peut réagir différemment d'une exposition à l'autre.

- Des facteurs génétiques peuvent influencer la capacité des individus à transformer les produits toxiques.
- Les fœtus, les enfants et les personnes âgées sont habituellement plus sensibles.
- Les hommes et les femmes peuvent absorber et métaboliser les produits différemment.
- La toxicité peut être influencée par l'état nutritionnel de la personne.
- Les femmes enceintes subissent une modification de leur activité métabolique.
- Les individus qui ont des problèmes de santé peuvent être moins résistants (**Hayes W ., Laws E., 1991**).

III. 2. 5. Toxicocinétique ADME

III. 2. 5. 1. L'absorption

III. 2. 5. 1. 1. Les Voies D'exposition Aux Pesticides

Les risques d'exposition aux pesticides sont multiples et plusieurs facteurs peuvent en être responsables. Ils apparaissent dès qu'une personne manipule des pesticides sans tenir compte des règles de base en matière de sécurité et ce, à l'étape de la préparation des mélanges, en cours d'application ou de pulvérisation ainsi qu'au retour sur le site traité.

Contrairement à ce que nous croyons habituellement, il ne faut pas nécessairement respirer les pesticides pour être exposé de façon significative. Dans les faits, l'exposition aux pesticides peut se faire par les voies cutanée respiratoire et orale.

***Exposition Cutanée**

Il a souvent été démontré que chez les utilisateurs professionnels, le contact cutané constitue généralement la principale voie d'exposition aux pesticides. Ce type d'exposition, bien que souvent insoupçonné, est aussi responsable de la plupart des intoxications accidentelles en milieu de travail La peau constitue généralement une barrière relativement imperméable aux substances chimiques.

Toutefois, la majorité des pesticides peuvent être absorbés à travers toute la surface corporelle et ce, en quantité suffisante pour causer des effets systémiques tant aigus (à court terme) que chroniques (à long terme) en plus des effets dermatologiques et oculaires possibles. Les pesticides peuvent être absorbés plus facilement par certaines régions

corporelles comme le cuir chevelu, le front, les yeux et les organes génitaux (**Bonnefoy N., 2013**).

***Exposition Respiratoire**

L'exposition par les voies respiratoires constitue la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe. Les pesticides qui sont normalement appliqués sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz peuvent facilement être inhalés. Ces produits peuvent aussi adhérer à des particules de poussières en suspension et parfois même à la fumée de cigarette. L'inhalation constitue souvent la principale voie d'entrée dans l'organisme pour les fumigants et certains pesticides très volatiles.

Le risque d'exposition par cette voie est normalement plus important lorsque les travaux sont effectués dans un espace fermé, comme une serre ou un tunnel de culture. (**Bonnefoy N., 2013**).

***Exposition Orale**

Les pesticides peuvent aussi être absorbés par voie orale. Chez les travailleurs l'absorption de pesticides par la voie gastro-intestinale se produit principalement par un contact de la bouche avec les mains contaminées (**Québec., 1996**).

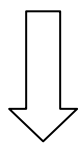
III. 2. 5. 2. Distribution

- Rapide.
- Ne s'accumulent pas dans les graisses sauf fénitrothion.
- Lors d'intoxication massive les produits accumulés dans certains tissus peuvent être responsables de rechutes après quelque heures à quelque jour (**Lawrys. R**).

III. 2. 5. 3. Métabolisme

La plupart des OP doivent subir une bio activation au niveau

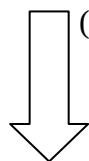
Monoxygénases Cyt P450



Activité anticholinestérasique

Ex: Parathion actif/ cholinestérase

Oxydation (foie, intestin, rein, poumon)



Paraoxon

III. 2. 5. 4. Elimination

- Essentiellement urinaire
- Moindre dans les selles
- Accumulation= non significative: la majorité des composés 80-90 % sont éliminés dans les 48h
- L'étude de certains métabolites=> diagnostic des intoxications ou pour l'évaluation de l'importance d'une exposition récente (**Michel B., 1990**).

III. 2. 6. Risque Pour La Sante

On s'expose à certains dangers chaque fois qu'on manipule un pesticide ou qu'on se trouve à proximité d'un lieu de pulvérisation. L'importance des dangers dépend de deux facteurs : la toxicité du pesticide et le degré d'exposition au produit.

La toxicité d'un pesticide indique dans quelle mesure le produit est dangereux. On distingue deux niveaux de toxicité :

III. 2. 6. 1. Toxicité aiguë (à court terme)

une seule exposition suffit généralement pour causer une intoxication. Les effets se produisent immédiatement ou peu de temps après l'exposition et varient selon le pesticide en cause, la dose reçue, la voie d'absorption et la sensibilité de la personne (**Samuel O., al., 1999**).

- **Les Indices De Toxicité Aigue**

Certains indices de toxicité tant aiguë que chronique peuvent être utilisés pour évaluer le niveau de risque ou le degré de toxicité des pesticides.

La DL50 (dose létale 50) est un indice du degré de toxicité aiguë d'un produit chimique. Cette valeur exprime la dose qui est mortelle pour 50% d'un groupe expérimental d'animaux de laboratoire. Ainsi, plus la valeur de la DL50 sera faible, plus le produit sera toxique. Cet indice est généralement déterminé suite à l'administration orale (DL50 orale) et cutanée (DL50 cutanée) du produit.

Les DL50 permettent principalement de comparer les pesticides sur la base de leur toxicité aiguë. Certains systèmes de classification sont proposés pour déterminer un niveau de risque aigu pour chacun des ingrédients actifs sur la base des DL50. Au Québec (**Tomlin C., 1997**).

Tableau 04: la classification suivante est généralement utilisée.

INDICE TOXICITÉ	TRÈS TOXIQUE	MODÉRÉMENT TOXIQUE	PEU TOXIQUE
DL50 orale (mg/kg de corporel)	< 500	500 - 1 000	1 000 – 2 000
DL50 cutanée (mg/kg de corporel)	< 500	500 - 1 000	1 000 – 2 000

(Tomlin C., 1997).

- **Effets aigus**

Les différents travaux réalisés sur les effets aigus des pesticides retiennent principalement :

- Les brûlures chimiques au niveau des yeux,
- Les lésions cutanées,
- Les effets neurologiques,
- Les troubles hépatiques (**Baldi I et al., 1999**).

III. 2. 6. 2. Toxicité chronique (à long terme)

l'intoxication résulte d'expositions répétées à de faibles doses de pesticide et sur une longue période. Les symptômes peuvent se manifester après plusieurs mois, voire plusieurs années d'exposition.

- **Effets chroniques**

Depuis plus de vingt ans, les effets chroniques des pesticides sont essentiellement étudiés dans les populations professionnellement exposées, les études les plus nombreuses concernant les cancers.

Nous envisagerons dans un premier temps les principaux résultats de travaux étudiant le lien entre pesticides et cancer, puis secondairement les troubles de la reproduction et les effets neurologiques. Toutefois, avant d'aborder l'analyse des études réalisées sur le thème, il nous semble important de préciser les quelques définitions épidémiologiques auxquelles se réfèrent la plupart des auteurs dans leurs travaux (**Amr M et al., 1997**).

III. 2. 7. des connaissances sur les effets des pesticides sur la santé

les pesticides regroupent un grand nombre de spécialités de toxicité variable pour l'homme. En effet certains produits peuvent présenter une toxicité aiguë importante mais être éliminés facilement par l'organisme, à l'inverse d'autres substances, de toxicité aiguë

moins peuvent s'accumuler dans l'organisme et induire des effets à plus long terme (**Goldberg M., 1998**).

Parallèlement ces produits sont transformés en différents métabolites susceptibles d'engendrer d'autres répercussions sur l'organisme humain. D'une manière générale, l'OMS19 retient comme facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme

- la dose
- les modalités de l'exposition,
- le degré d'absorption,
- la nature des effets de la matière active et de ses métabolites,
- l'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme.

Ces effets toxiques du produit sont eux-mêmes liés à l'état de santé de l'individu exposé. Les mécanismes de la toxicité des pesticides ne sont véritablement connus que pour quelques molécules :

- induction enzymatique par les organochlorés,
- inhibition enzymatique par les dithiocarbamates, les organophosphorés.

Les recherches en cours envisagent d'autres modalités d'action de type immunitaire et hormonal (**Baldi I et al., 1999**).

III. 2. 8. Symptomatologie

- **Intoxication aigue**

En cas d'inhibition acétylcholinestérase/esters OP apparaissent en général dans l'ordre :

- Symptômes dus à une stimulation du système parasympathique= syndrome muscarinique
- Symptômes dus à la stimulation des ganglions du S végétatif et des terminaisons nerveuses des nerfs moteurs= syndrome nicotinique
- Suit une paralysie des muscles volontaires due à une hyperstimulation
- Effets résultant d'une accumulation de l'ACH dans le SN.

La gravité de l'intoxication dépend non seulement du degré d'inhibition de l'enzyme mais également de la vitesse à laquelle elle est inhibée

- Les dérivés à fonction ammonium quaternaire pénètrent peu dans les cellules; les signes neurologiques sont moins marqués
- A l'inverse, les composés liposolubles amines tertiaires pénètrent très facilement SNC=> encéphalopathie convulsivante avec évolution vers le coma dépassé.

***Muscarinique**

- Signes oculaires : myosis ,troubles de l'accommodation, Photophobie
- Signes respiratoires: bronchospasme
hypersécrétion lacrymale, sudorale, nasale, salivaire et bronchique → œdème pulmonaire,
- Signes digestifs :spasmes gastro-intestinaux et coliques, incontinence fécale, nausées et vomissements,
- Signes cardiovasculaires : hypotension artérielle par vasoplégie, bradycardie, Puis arrêt cardiaque.

***Nicotinique**

Crampes, une asthénie paralysie des muscles striés et arrêt respiratoire
Mouvements involontaires et paralysie des muscles respiratoires.

Au niveau des ganglions

L'action nicotinique tend à combattre la muscarinique

Tachycardie, hypertension,  D'ou taux catécholamines circulants

Le syndrome central

L'accumulation ACH au niveau du SNC:

État confusionnel, ataxie, puis coma convulsif, et enfin paralysie des centres respiratoires. L'action centrale sur les centres vasomoteurs et cardiorégulateurs complique le tableau hémodynamique Mort par:

Insuffisance respiratoire (encombrement, bronchoconstriction, paralysie de la plaque motrice, dépression centrale)

Insuffisance circulatoire (hypoxie, irrégularité du rythme cardiaque) (**Baldi I et al., 1998**).

III. 2. 9. Traitement

III. 2. 9. 1. Evacuateur

-Décontamination cutanée:

Exposition externe: déshabillage; lavage à l'eau et au savon

-Ingestion: LG même au delà de 6h en cas d'ingestion massive (protection des voies aériennes supérieures)

-Réanimation respiratoire: intubation endotrachéale=> aspiration répétées et la ventilation artificielle

-Parasympatholytique: atropine

2mg/IV directe suivie de 2mg/10mn jusqu'à l'apparition des signes d'atropinisation (peau sèche et rouge; délire; mydriase)

-Les morphiniques; phénothiazines; succinylcholine; proscrits jusqu'à disparition des bronchospasmes

NB: atropine n'est administrée qu'après une bonne oxygénation afin d'éviter la fibrillation intra ventriculaire/cœur anoxique (**Zmirou D et al., 2000**).

III. 2. 9. 2. Ultérieurement

-Adulte:500mg/h

-Enfant: 10mg/kg/h

Obidoxime « toxogonine »: n'est pas préconisé à cause de l'intolérance digestive.

-Administration thérapeutique:

Cholinestérases purifiées: leur efficacité n'est pas prouvée

III. 2. 9. 3. Limites d'action des oximes

-Action sur les cholinestérases sanguines mais aucune sur les enzymes cérébrales

-N'améliorent pas les troubles de la conscience des intoxications sévères

-Certains OP (Diméthox, diméthoate, triméthoate, morphothion) sont très peu sensibles à leur action ; ils sont déconseillés en cas d'insuffisance rénale

Traitement préventif des intoxications aiguës en milieu militaire :

-En cas de pré-alerte chimique par NOP, un prétraitement oral par méthylsulfate de pyridostigmine (Mestinon®) (30 mg toutes les huit heures), est indiqué.

-Ce parasympathicomimétique anticholinestérasique, utilisé dans le traitement de la myasthénie, inhibe, en se fixant sur le site estérasique de l'enzyme, de façon transitoire et réversible 30 % des cholinestérases (dont le taux revient à la normale 12 heures après la dernière prise), protégeant le sujet de l'action des NOP et limitant ainsi le syndrome nicotinique (**Zmirou D et al., 2000**).

De plus, en cas d'apparition des premiers symptômes, les cholinestérases sont plus rapidement et efficacement réactivées par la pralidoxime

Diagnostic biologique

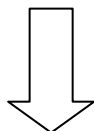
-Paranitrophénol= métabolite urinaire ne permet pas la confirmation du diagnostic d'une intoxication aux OP que dans le cas du parathion

-Le dosage de l'activité cholinestérasique a plus d'intérêt

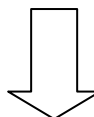
Erythrocytaire Acétylcholinestérase
Erythrocytaire ↓

Pseudo cholinestérase
↓

Acétylcholinestérase



Une faible variation interindividuelle



Surveillance des travailleurs

(Zmirou D et al., 2000).

Butyrylcholinestérase



Fluctue de façon

Importante et

Physiologiquement

chez l'homme

III. 2. 10. Prévention

Une bonne éducation des utilisateurs

Port de vêtements, masque, gants de protection

Se conformer aux règles strictes de pulvérisation

La surveillance des personnes exposées par dosage des cholinestérases en prenant en compte qu'une diminution de 20% par rapport aux chiffres de base.

III. 2. 11. Conseil

- **Pour ne pas contaminée**

- mélange à mains nues de la bouillie

- éclaboussures de produits sur la peau et dans les yeux

- application sans vêtements de protection

- contact des mains avec la région génitale

- renversement de liquide sur les vêtements

- pulvérisation en hauteur

- application de produits dans un espace confiné et clo (Duquenoy S., Laplanche A., 1993).

- **Pour protection**

- Être résistants aux produits chimiques utilisés. Aucun matériau ne peut assurer une protection adéquate pour tous les pesticides. Les vêtements absorbants (ex : gants de cuir) devraient être proscrits.

- Protéger toute la surface corporelle (éviter les manches courtes ou les vêtements brisés).

- Être facilement lavables s'ils sont réutilisés.

- Être durables, résistants aux abrasions et aux effets du soleil.

- Procurer un certain confort. Par exemple, le travailleur devrait choisir un masque respiratoire qui convient à la morphologie de son visage.
- Les gants doivent obligatoirement être lavés avant d'être enlevés.
- Une fois nettoyés, les équipements de protection doivent être rangés dans un endroit prévu spécifiquement à cet effet et à l'abri de toute contamination aux pesticides.
- Les cartouches des appareils de protection respiratoire doivent être remises dans des sacs en plastique bien fermés. La durée d'utilisation des cartouches recommandées par le fabricant ne doit cependant jamais être dépassée.
- Les vêtements de travail ne doivent jamais être lavés avec la lessive familiale.
- Le travailleur ne doit jamais monter à bord de sa voiture avec des vêtements contaminés aux pesticides.
- Tous les équipements utilisés pour la préparation et/ou l'application de pesticides (contenants de mesure, balance, pulvérisateur, etc.) doivent aussi faire l'objet d'une décontamination après utilisation.

III. 2. 12. Etudes Generale Selon L'OMS

- **Données démographiques**

88 % des cas observés sont des hommes.

56 % des cas ont entre 30 et 49 ans.

65,5 % des cas concernent des salariés agricole (**Gillet H., Ferron O., 1990**).

- **Caractérise générales selon L'OMS**

- 78 % sont habituellement exposés aux phytosanitaires.
- Les produits les plus souvent incriminés sont par ordre décroissant : les insecticides (31,3 %), les fongicides (30,4 %) et les herbicides (18,5 %), les 20 % restants regroupent des produits divers (corvicides, substances de croissance, produits désinfectants, solvants, substances vétérinaires, adjuvants, nématides...)
- les voies de contamination suspectées sont essentiellement respiratoire (52,5 %) et cutanée (49 %), conjonctive (17 %) et digestive (6,5 %), plusieurs voies de contamination pouvant être incriminées pour un même cas.
- En terme de symptomatologie, les signes cutanéomuqueux sont prépondérants (54,1 %), suivi des signes neurologiques (35,4 %). 15,7 % des cas ont entraîné une hospitalisation dans le cas de symptomatologie digestive, neuromusculaire et neurologique.

- 22,7 % des cas ont fait l'objet d'une déclaration d'accident du travail et 3,4 % d'une déclaration de maladie professionnelle.
- 70 % des effets indésirables sont survenus à la suite de traitements effectués à l'extérieur, l'analyse des moyens de protection montre que 55% des opérateurs ne portaient aucune protection (**Salamon R ., 1999**).

CONCLUSION

Conclusion générale

La présence des xénobiotiques dans l'environnement entraîne des effets nuisibles sur les organismes vivants.

En fait, ces derniers ont développé des différents mécanismes afin de les éliminer et de se protéger parmi lesquels, la biotransformation qui est un ensemble des réactions (phase I et phase II).

En analysant le cheminement de deux xénobiotiques tels que le paracétamol et un pesticide dans le corps, on peut constater que ces deux matières n'obéissent pas à la même toxicocinétique et ils n'ont pas les mêmes effets sur l'organisme.

Concernant le paracétamol, il subit une série de décomposition sous l'égide de l'enzyme CYP450. Ce xénobiotique médicamenteux a une influence sur le foie et il est impliqué dans l'insuffisance hépatique aigue en cas de surdose.

Alors que le pesticide emprunte lors de biotransformation un chemin légèrement différent, tout en entraînant des effets sur la peau et l'appareil respiratoire sous forme des troubles respiratoires ou des pathologies cancéreuses.

Référence bibliographique

Référence

1. Abou Thiam S., 2007- Guide des communautés pour la protection de la santé et de l'environnement . ouly Maman lawan. 231 p.
2. AFSSA., 2009- Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) , , AFSSA: Maisons-Alfort. France. p. 225.
3. Agundez J.A., Olivera M., Martinez C., Ladero J.M., Benitez J., 1996- Identification and prevalence study of 17 allelic variants of the human NAT2 gene in a white population. Pharmacogenetics, 6 n°.pp 423-428.
4. Amrm M., Halim Z., Moussa S., 1997- Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. Environmental Research. , vol. 73.193 p.
5. Baldi I., Brochard P ., 1999- Méthodes d'estimation rétrospective de l'exposition professionnelle aux pesticides. Revue D'epidemiologie Et De Sante Publique., vol. 47., n°2. p. 165-174.
6. Baldi I., Brahim B., Brochard P., 1998- Effets retardés des pesticides sur la santé : état des connaissances épidémiologiques.Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique ., n°46. p. 134-142.
7. Barnes K.C., Freidhoff L.R., Nickel R.,Chiu Y.F., 1999 -Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol.,104 : 48., 144 p.
8. Baubet T., Peronne E., 1997 -Le syndrome sérotoninergique : revue critique de la littérature. Rev Méd Interne., 18 annaba . p. 380-7.
9. Baud F.J., 1998 - Pharmacokinetic – pharmacodynamic relationships. How are they useful in human toxicology ? Toxicol Lett., 102-103. P. 643-8.
10. Ben Abdallah M., 1997- Epidémiologie des cancers en Tunisie. Registre de l'instiut Salah Azaiez . paris, 66 p.
11. Bismuth C., Baud F., Conso F., 2001- Toxicologie clinique, édition, Médecine science- Flammarion., 5ème , Paris .222 P.
12. Bissonet P., 1999- Aspect méthodologiques de l'évaluation quantitative des risques pour la santé humaine liés aux pollutions chimiques de l'environnement. Energies santé. Vol 10. n°4. pp. 562- 582.
13. Bonan H., Prime J., 2001- Rapport sur la présence de pesticides dans les eaux de consommation humaine en Guadeloupe. Ministère de l'aménagement et du territoire et de l'environnement. l'édition scientifique . 138 p.

14. Bonnefoy N., 2013- Rapport D'Information. au nom de la mission commune d'information sur les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement. n° 42 Sénat. 348 P.
15. Bonvallot N, 1998-Valeurs toxicologiques de référence:méthodes d'élaboration,Human Health and chemical mixtures: an overview.Environ Health Perspect.106n°.65 p.
16. Breton K., 2009- Les secteurs agricole et agro-alimentaire en France. Synthèse réalisée par, IGE Projet RAUDIN 4n°. P 23- 46 .
17. Bronstein A.C., Spyker D.A., Cantilena L.R .,2008- Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2009., 47 .p. 911-1084.
18. Cahn A., Hepp P., 1987- Sur l'action de l'antifébrine (acétanilide) et de quelques corps analogues. Progr. Med.5 n°. P.43-6.
19. Chantal M ., Bismuth K ., 2004- Toxicologie clinique .édition 5eme. Vidal.34 p.
20. Cloutier B., Ménard N., 2005- Pharma-Fiches. Montréal,Gaëtan Morin. 4n°édition. p2-12 .
21. CSST., 1996- Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, Union des producteurs agricoles., Démarche préventive et utilisation des pesticides. 17 P.
22. Dahmani O., Belcaid A ., 1992 - Cat Devant Une Intoxication Medicamenteuse.france. 422 p.
23. Danel V., Barriot P., 1999- Intoxications aiguës en réanimation . édition, ,Arnette.,Rueil- Malmaison., 2ème . Paris . 312 p .
24. Dangoumau J ., Moore N., Molimard M., 2006-Pharmacologie Generale. Titier Edition 4n°. 62 P .
25. Delamare F., 2009- Les cosmétiques biologiques à la loupe « Entrez dans l'univers des controverses actuelles, des labels et de la réglementation ». Mastère Management des Industries de Santé Dossier Santé. 30 p .
26. Della Ricca N., 2005- Intoxications Medicamenteuses. Dernier Enreg. P .5-11.
27. Descotes J., Testud F., Frantz P., 1992- Les Urgences en toxicologie. Maloine.,Traitement des intoxications . Paris. P .45-53.
28. Duquenoy S., Laplanche A., 1993- Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes Laboratoire de Chimie des Nuisances et Génie de l'Environnement

- Etude bibliographique : élimination des pesticides dans les eaux superficielles bretonnes destinées à la potabilisation. Rennes : ENSCR. 302 p .
29. Faider DJ ., 2001- Pharmacocinétique-Pharmacodynamie. Cours IFSI 1ère année Cindy BOURNE .90 p.
 30. Faring R ., 2008 -Pharmacologie médicale et thérapeutique générale – Pharmacologie générale – Blayac . algie . 6 p .
 31. Gillet H., Ferron O., 1990- Bretagne Eau Pure Compte rendu d'activités de la cellule phytosanitaire Bretagne Eau Pure II. Rennes : Bretagne Eau Pure. 80 P.
 32. Grandfils CH ., 1993- Xénobiotiques et cellules vivantes . Biochimie et Physiologie Générale .france. 98 p.
 33. Guengerich F.P., 1988- Cytochrome P-450.comp .bioch-physiol . 80 p.
 34. Hamdi CH ., 2003-Séminaire sur les maladies non transmissibles. Alger, 73 p.
 35. Hantson PH., Baud F., 1995- Intoxications aiguës médicamenteuses. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Toxicologie-Pathologie professionnelle., 16-001-G-10. 28 p .
 36. Harry P.,1997- Intoxications aiguës par les nouveaux psychotropes. Rev Prat.,47. 731p.
 37. Hayes W., Laws E., 1991- Handbook of pesticide toxicology., pesticides., Academic Press Inc., vol 3 n° .P 19- 29 .
 38. Jaeger A., Vale J.A., 1999- Intoxications aiguës. Elsevier.,La décontamination :méthodes et indications . Paris .p. 146-161.
 39. Jama A., 2010- résultats d'un suivi de l'une des études de la Women's Health Initiative (WHI).,doit bien entendu disposer d'une série d'antidotes. 92 p .
 40. Karine D ., 1990-CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; NAT : N-acétyltransférase ; GST : glutathion S-transférase. Paris . 122 p.
 41. Kaufman D., Kelly J., Rosenberg L ., 2002 - Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. JAMA.16;287 3 3 n ° . P.37-44 .
 42. Larrey D., 2006- Is there a risk to prescribe paracetamol at therapeutic
 43. doses in patients with acute or chronic liver disease? Gastroenterol. Clin. Biol.30 5 n ° . P . 753-5.
 44. Lawrys R., 1990- Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles . The basic science of poisons ;Casarett and Doull's Toxicology. Traité de toxicologie générale .118 P.

45. Loichot C., Grima M., 2004-« Introduction à la pharmacocinétique – passages transmembranaires ». Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006. France. 266 p.
46. Loissur M., 2008- Pharmacologie générale Devenir des médicaments dans l'organisme Pharmacologie médicale et thérapeutique générale . Pharmacologie générale ., Blayac Année Universitaire .165 p .
47. Marec C., 2005- Histoire du paracétamol. Le praticien en anesthésieréanimation, 48. 4 n °, p. 321-328.
49. Martin T.G., 1996- Serotonin syndrome. Ann Emerg Med ., 28 jil. P. 520-6.
50. Megarbane B., Donetti L., Blanc T., 2006- groupe d'experts de la SRLF. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Réanimation., 15.p . 332-42.
51. Megarbane B., Buisine A., Jacobs F et al., 2010 – Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment. Subst Abuse Treat., 38 . Egypt 403 p.
52. Mochai H., 2008 -Etude Du Polymorphisme Des Enzymes De Detoxification Des Xenobiotiques Dans Le Cancer Du Nasopharynx.Abadi N . 123 p.
53. Montagnac E., 1991- Toxicologie pharmacodépendance . El-Harrache, 49 p.
54. Naderto J., 1997- Position statement Gut decontamination. American academy of clinical toxicology, European association of poison centres and clinical toxicologists., Toxicol Clin Toxicol., 7. P. 695- 762.
55. Piche M., Panneton B., 2005- Mon Pulvérisateur à rampe. Stratégie phytosanitaire (MAPAQ). 111 p.
56. Rang H., Dale M., (1991)- *Pharmacology . Edition 2 n °* . Churchill Livingstone, London. P 120 .
57. Reejm k., 2013 -Introduction à la toxicologie médicamenteuse. Patna. 35 p.
58. Rendic S., Carlo F.J.,1997-Human cytochrome P450 enzymes:a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. Drug Metab Rev. 29 p.
59. Robert P., Senard JM., Fabre M., Cabot C., Cathala B., 1996 –Syndrome sérotoninergique lors d'une intoxication aiguë aux antidépresseurs. Ann Fr Anesth Réanim., 15 . algie. P. 663-5.

60. Sairoin L., 1992- Intoxication aiguë de l'enfant. EMC Elsevier., Pédiatrie., Paris . 125 p.
61. Samuel O., Carrier G., 1999- Critères d'une intoxication et d'une exposition significative : Insecticides organophosphorés et carbamates. Fichier des maladies à déclaration obligatoire. 21 p .
62. Sporer K.A., 1995 -The serotonin syndrome. Drug Safety., 13 . Galma . p 94-104 .
63. Sternbach H., 1991- The serotonin syndrome. Am J Psychiatry .,148. algie . p.705-13.
64. Tardif R., Brodeur J., 1998- «Pharmacokinetics/Toxicokinetics », Encyclopedia of Toxicology . Academic Press.2n°. San Diego . p. 503-511.
65. Tomlin C., 2000- The pesticide Manual., 12 th ed. British Crop Protection Council Publications. 211 P.
66. Tomlin C., 1997- The Pesticide Manual, a World Compendium. Eleventh Edition., The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey. UK. 1606 p.
67. Tracqui A., Tournoud C., Flesch F., Kopferschmitt J., Kintz P., Deveaux M ., al., 1998 -Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage. Presse Med., 27 . p.557-61.
68. Viau C., Tardi F., R 2003- Toxicologie. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques. Tec & Doc, Acton Vale. Paris. pp. 119-143.
69. Wouessi D., 1987-Etapes d'élaboration d'un médicament, du p.a au produit fini place de la pharmacie galénique origines et classification des p.a. 75 p.
70. Zmirou D., Dor F., Goldberg M., Hubert P., Potelon J.L., Quenel P., 2000- Quels risques pour notre santé ? Pollution, air, eau, aliments, bruit, nucléaire.Paris : Syros.300 p.
71. <http://www.emcom.ca/science/exposurefr.shtml> . 27/04/2014.
72. <http://lemondedespharmaciens.com>.30/04/2014.
73. <http://www.uwc.ac.za/ics/default.asp?webPageID> .12/05/2014.
74. www.centres-antipoison.net.02/05/2014
75. www.epa.gov/oppbead1/pestsales/01pestsales/market_estimates2001.pdf.06/05/2014.

Résumé:

Ce travail vise à mettre en évidence la synthèse bibliographique de la biotransformation des xénobiotiques, qui est effectuée par des réactions chimiques en deux phases différentes. Celui-ci réagit dans le foie, qui contient une série d'enzymes différentes.

Les xénobiotiques sont éliminés sur le corps essentiellement par les reins à travers deux voies (urinaire et biliaire). Ainsi que par d'autres moyens, tels que: les cheveux, les ongles, de la sueur, de la salive et le lait.

L'étude de la biotransformation d'une substance de paracétamol est achevée en comparaison avec les pesticides chimiques.

Mots essentiels: xénobiotiques, biotransformation , phase I, phase II , le foie , l'excrétion , le corps humain .

:

يهدف هذا العمل المرجعي إلى إيضاح التحول للجزيئات الغريبة عن الجسم ,الذي يتم عبر تفاعلات كيميائية في مرحلتين مختلفتين. تتفاعل هذه الأخيرة في الكبد الذي يحتوي علي مجموعة من إنزيمات مختلفة. وتتم إزالة الجزيئات الغريبة عن الجسم أساسا عن طريق الكلى عبر مسلكين (البول و الصفراوي) . وكذلك بطرق أخرى مثل : الشعر , الأظافر , العرق , اللعاب و الحليب .

وقد تمت دراسة التحول الحيوي لمادة البراسيتامول مقارنة بالمبيدات الكيميائية .

الكلمات الأساسية : جزيئات غريبة عن الجسم , تحول حيوي , المرحلة I , المرحلة II , كبد , الإطراح , جسم الإنسان .