

## TOXICOLOGIE DU MONOXYDE DE CARBONE

### I- Propriétés physicochimiques

- Gaz toxique asphyxiant, non irritant, incolore, inodore, insipide⇒ **caractère insidieux** (silent killer), d'où la dangerosité des intoxications
- Densité= 0,97 ⇒très diffusible dans l'air
- Liposoluble ⇒bonne absorption (traverse facilement les membranes cellulaires)
- Stabilité thermique : dissociation à  $T^{\circ}<400^{\circ}$  en  $CO_2$  (accélérée par les catalyseurs comme le platine (Pt)⇒utilisé dans les appareils d'alarme pour le CO (détection)
- Oxydable : par  $O_2$  et autres oxydes ( $MnO$ ,  $CuO$ ,  $I_2O_5$ ,...)⇒intérêt dans le dosage
- Réducteur : il est transformé en  $CH_4$  par le Ni réduit ⇒ (intérêt du dosage du  $CH_4$  par CG)
- Absorbe dans l'IR : 3 bandes d'absorption (2,2 4,5 4,6 $\mu m$ )⇒ intérêt dans le dosage
- Ne s'adsorbe pas sur le charbon activé ⇒(utilisation de masques à CA inutile)

### II- Origine et modes de formation

#### II-1 Biologiques :

*Formation de CO exogène dans l'environnement*

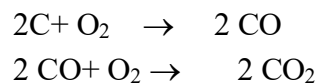
- \*Métabolisme de certains microorganismes, plantes,...
  - \*Photo dégradation du  $CO_2$  atmosphérique
- } (Équilibre naturel dans l'environnement ⇒n'est pas responsable d'une pollution)

*Formation de CO endogène*

- \*Dégradation de l'hème (des hémoprotéines) : plus marquée en cas d'anémie hémolytique
- \*Taux plus élevé chez la femme enceinte, certaines maladies métaboliques,...

#### II-2 Chimiques :

Combustion **incomplète** du carbone en présence d'une quantité insuffisante d' $O_2$



### III- Source d'exposition et d'intoxication

*III-1 Naturelle* : environnementales biologiques ou non biologiques (volcans)

*III-2 Anthropiques* :

- ↪ Industrielles / professionnelle : coup de grisou, parkingueurs, combustion, (source de pollution)
- ↪ Automobile: les véhicules à essence circulant au ralenti (agglomération, milieu urbain, garages, parking,... (C'est une combustion incomplète)
- ↪ Domestiques : **cause majeure des intoxications aiguës** (hivernales, collectives) touchant la population générale (appareils de chauffage vétustes ou mal réglés, chauffe-eau,...)⇒ **dangerosité surtout dans les endroits fermés ou mal ventilés**
- ↪ Autres : tabac, incendies (formation de CO, cyanures et autres gaz et vapeurs toxiques)

## IV-Toxicocinetique

### IV- 1 Absorption :

-Exclusivement pulmonaire : gaz très liposoluble

-L'absorption suit un gradient de pression (rapide au départ puis diminue => établissement d'un **état d'équilibre** entre la  $P_p$  CO sanguine et alvéolaire).

L'absorption dépend de : Pression partielle de l'O<sub>2</sub>, concentration ambiante en CO, durée de l'exposition, fréquence de ventilation (activité physique), État cardiovasculaire et respiratoire sous-jacents, Âge, concentration initiale en HbCO (0,1 à 1,2% sujet normal, 3%- 10% sujet fumeur)

### IV-2 Distribution : Fixation sur les hémoprotéines : affinité au Fe<sup>+2</sup>

#### *Hémoglobine :*

-Liaison rapide, covalente, réversible, saturable (Atteinte d'un état d'équilibre)

-Affinité 220 fois plus que l'O<sub>2</sub>

-Liaison coopérative (liaison de la première molécule de CO favorise la liaison de la deuxième)⇒courbe de saturation sigmoïde

-La liaison dépend de la [ ] en CO, la durée et la concentration initiale en HbCO (ex : fumeur)

-Demi-vie= 3-5 heures

#### *Myoglobine :*

- Affinité pour 40 fois pour CO que pour O<sub>2</sub> **8 x < Hb.**

- Courbe de saturation hyperbole

- Mb des cellules musculaires **cardiaques** 3x d'affinité que les cellules squelettiques

- réversible : relargage ⇒récidivité des signes

- Demi-vie plus longue

#### *Cytochrome oxydase mitochondriale* (complexe IV)

-Favorisée par la faible PO<sub>2</sub>

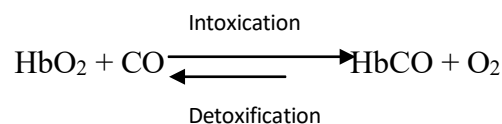
-Affinité > Mb

#### *Autre hémoprotéines :* P450, catalase, peroxydase,...

Traverse la BHE et le placenta (affinité Hbf > Hb adulte, ↓PO<sub>2</sub> placentaire)

#### **Métabolisme :** moins de 1% est transformé en CO<sub>2</sub>

**Élimination :** +++Sous forme inchangée dans l'air expirée, dissociation de HbCO lente



Deux phases d'élimination : rapide (distribution tissulaire), lente (+++élimination pulmonaire)

½ vie HbCO= 3-5 h au repos et en état de veille

6-8 h sujet endormi

3-4 h femme enceinte, 7 h (Hb<sub>f</sub>CO) chez le fœtus =>(gravite de l'intoxication)

L'élimination dépend de : la Durée et la [CO], Pression partielle en oxygène de l'air inspiré (intérêt du traitement hyperbare), ventilation, taux d'HbCO (taux HbCO diminue⇒élimination plus lente), variabilité individuelle (âge, sexe).

## V- Toxicodynamie

Interactions avec l'Hb : Protéine tétraédrique : liaison coopérative des ligands

Rappel : Hb existe sous 2 formes :

**\*Forme T** (desoxyhemoglobine): en milieu acide, faible affinité pour l'O<sub>2</sub> et forte affinité pour CO<sub>2</sub> ⇒ favorise l'oxygénation tissulaire = EFFET BOHR (déplacement de la courbe de dissociation de l'O<sub>2</sub> vers la droite (libération de O<sub>2</sub>))

**N.B** : le 2,3diphosphoglycerate ⇒ effet BOHR (sa production est favorisée en altitude)

**\*Forme R** (oxyhémoglobine) : en milieu alcalin, forte affinité pour l'O<sub>2</sub> et faible affinité pour CO<sub>2</sub> ⇒ diminue l'oxygénation tissulaire = EFFET HALDANE (déplacement de la courbe de dissociation de l'O<sub>2</sub> vers la gauche (rétention de O<sub>2</sub>, forme HbO<sub>2</sub> favorisée))

## VI-Mécanisme d'action toxique

### VI-1- Action oxyprive :

**-Fixation sur l'Hb** ⇒ HbCO non fonctionnelle incapable de transporter l'O<sub>2</sub> aux tissus ⇒ hypoxie (lésions ischémiques)

Effet Haldane ⇒ ↓ oxygénation tissulaire

$M = [\text{HbCO}] \times p\text{O}_2 / [\text{HbO}_2] \times p\text{CO} = 220$  (0,1% de CO dans l'air ⇒ 50% HbCO)

*N'est pas le seul mécanisme de toxicité*

**-Fixation sur la Mb** ⇒ MbCO non fonctionnelle ⇒ (↓débit cardiaque, aggravation de l'hypoxie)

**-Fixation sur la COX mitochondriale** (anoxie cellulaire): inhibition de la CRM ⇒ acidose métabolique, hyperglycémie d'admission, formation ERO (dommages oxydatifs)  
↓ATP, décharge des NT excitateurs

### VI-2-Effets du stress oxydant :

Peroxydation lipidique, oxydation des protéines, ADN, Apoptose

Libération de NO endothélial et plaquettaire ⇒ vasodilatation, hypotension  
Adhésion des PNN endothéliale, ↑cytokines proinflammatoires,  
↑Facteur d'activation des plaquettes } ⇒ ↓perfusion cérébrale

### VI-3-Effets de la reoxygénation :

Production exagérée de **ERO** provenant des molécules d'oxygène ne pouvant être prises en charge par les chaînes respiratoires (lésions ischémiques+lésions de reoxygénation= **syndrome d'ischémie reperfusion**) ⇒ La mise sous OHB permet d'éviter ces lésions de réoxygénation

## VII- Intoxication aigue au CO

**VII- Symptomatologie** : manifestations cliniques **MULTIPLES ET NON SPECIFIQUES** (confusion avec des intoxications alimentaires collectives)

### VII-Diagnostic :

- ☞ HbCO : **marqueur spécifique de l'exposition et +/- de la sévérité de l'intoxication** (son dosage est généralement tardif, une partie sera déjà dissociée)
- ☞ Femme enceinte : **manque de parallélisme entre le taux HbCO et les signes cliniques maternels et la gravité de l'atteinte fœtale**
- ☞ Cutanés : Faciès cyanosé, teinte rosée des téguments(HbCO) : La teinte cochenille Rare, (couleur rouge foncé de l'HbCO + vasodilatation cutanée), phlyctènes aux points de pression.
- ☞ Biologiques : acidose, CPK (souffrance cardiaque, rhabdomyolyse).

Phases		Symptômes	%HbCO
<b>Asymptomatique</b>		/	<b>5-15%</b>
<b>Phase d'imprégnation</b>		Triade: -Céphalées, vertiges, nausées, vomissements sans diarrhée, Asthénie, dyspnée -Douleurs thoraciques, abdominales, musculaires -Troubles de l'humeur (angoisse) et du comportement (confusion)	<b>15-25%</b>
<b>Phase d'état</b>	Cardiaques	Douleurs thoraciques, tachypnée, tachycardie, hypotension (↓débit cardiaque+ vasodilatation) ⇒ répercussions cérébrales	<b>&gt;25%</b>
	Neurologiques	Ataxie, étourdissements, Tble de la mémoire et de la concentration, agitation, convulsion, coma hypotonique	<b>30%</b>
<b>Mort</b>		/	<b>60%</b>

## VIII- Traitement :

-Eviction du sujet

-Traitement spécifique (antidotale) par **OXYGENOTHERAPIE (O<sub>2</sub> PUR =100% O<sub>2</sub>)** :

Buts : diminution de la toxicité du CO, dissociation de HbCO (plus rapide en présence d'O<sub>2</sub> pur et surtout à forte pression, accélération de l'élimination du CO, amélioration de l'oxygénation tissulaire, administration massive d'oxygène dans les limites de sa toxicité).

### Deux types d'oxygénothérapie :

ONB (O<sub>2</sub> pur 1Atm) :

- ❖ ½ vie HbCO= 90 min
- ❖ En cas de signes cliniques subtils

OHB (O<sub>2</sub> pur 2,5Atm) appelé caisson hyperbare:

- ❖ ½ vie HbCO= 20 min
- ❖ **Le plus efficace mais souvent indisponible**
- ❖ Indiqué surtout chez la femme enceinte, perte de conscience, coma, troubles neurologiques, cardiaques et métaboliques sévères, HbCO>40%

N.B : la ½ vie HbCO= 3-5 h à l'air ambiant (pas dans les conditions d'O<sub>2</sub> pur = 21% d'air)

Le TRT par Oxygénothérapie même efficace n'exclue pas la survenue des séquelles

**Remarque :****DEUX PRELEVEMENTS SANGUINS DOIVENT ETRE REALISES :**

Le premier : avant oxygénothérapie (dosage de l'HbCO) : marqueur d'exposition, gravité de l'intoxication (+/-)

Le deuxième : après oxygénothérapie : contrôle de l'efficacité du TRT et de l'élimination du CO (dissociation de HbCO)

Evolution :

1. **Guérison totale** sans séquelles (rare, ou si intoxication mineure)
2. Syndrome post intervallaire : apparait après 7-40 jours même après guérison (troubles cognitifs et neurologiques ⇒ **intérêt du suivi des victimes des intoxications**) ou séquellaire : neurologique et cardiaque
3. **Décès**

**IX-Intoxication chronique au CO**

Circonstances : professionnelle, tabagisme, inhalation de certains solvants chlorés,...

Symptomatologie : **NON SPECIFIQUE** (céphalées, fatigue, troubles sensoriels auditifs et visuels, troubles de la mémoire et de la concentration, athérosclérose,...)

Valeurs : Milieu professionnel : >1,5 ml de CO/ 100ml (maladie professionnelle)

Population urbaine : HbCO=1-2%

Fumeur : jusqu'à 15% HbCO

**X- Analyse toxicologique****X-1 En milieu biologique**↳ **Sang**

**Prélèvement :** 2 tubes (un pour la contre expertise), remplis (éviter le volume mort d'air), sous NaF (pour éviter la production bactérienne de CO), héparine ou EDTA. L'oxalate est contre indiqué ⇒ interférence par formation de CO

**\*\*Dosage de HbCO :**

<b>Méthode de WOLF</b>	basée sur la différence de floculation de HbO <sub>2</sub> et HbCO en milieu pH 5,5 (T°=55, t=5')	-Manque de sensibilité (pas utilisée en médecine légale) -Procédé de saturation (+/-)
<b>Méthode spectrophotométrique (de FLORENTIN, VAN DERBER, KOHN ABREST)</b>	Hb (une bande d'absorption à 555 nm) HbCO (2 bandes d'absorption à 540 et 570) HbO <sub>2</sub> (2 bandes d'absorption à 540 et 576 nm) ⇒ interférences qui peuvent être éliminées par la réduction de HbO <sub>2</sub> en Hb par la dithionite	-Eliminer les interférences
<b>CO Oxymètre (sang)</b>	Méthode spectrophotométrique automatisée Sans trt préalable de l'éch, Faible volume sanguin (100 ul)	-Rapide mais moins précise -Faux positifs (interférences): HbF, la cholestérolémie, MethHb Appareil onéreux

## \*\*Dosage du CO sanguin

<b>CPG (de référence)</b>	Après dégradation de Hb et libération du CO (ferricyanure qui transforme $Fe^{+2}$ en $Fe^{+3} \Rightarrow \downarrow$ d'affinité) puis réduction en $CH_4$
<b>Méthode palladométrique</b>	cellule de CONWAY $PdCl_2 + CO + H_2O \rightarrow Pd_0 + 2HCl + CO_2$ *Dosage de HCl (par titrimétrie), *Dosage <b>du Pd précipité</b>
<b>IR</b>	Après libération par un acide fort, le CO dégagé est quantifié par l'absorption de la raie IR à $4600\text{ cm}^{-1}$
<b>Méthode de NICLOUX</b>	Dégradation de Hb par la chaleur, puis captation des gaz ( $CO_2, O_2$ ), peu utilisée

## \*\*Coefficient d'empoisonnement

$$\%HbCO = \frac{CO\text{ (ml/100ml)}}{1,34x\text{ Hb (g/100ml)}} \times 100$$

↪ Air expiré :

**Dosage du CO** : utilisée surtout en tabacologie (non fumeur 1-2ppm, fumeur > 10ppm)

<b>Méthode électrochimique</b>	basée sur l'utilisation de capteurs à pile dont la tension varie en fonction de la teneur en CO. L'appareil est appelé COoxymetre (air expiré)	-Rapide, facile, non invasive -Interférence de l'alcool -Moins sensible que IR
<b>Tubes colorimétriques</b>	(réaction d'oxydoréduction) $\Rightarrow$ couleur	-Non invasif, rapide et facile -Résultats immédiats -Manque de précision -Interférences avec d'autres gaz.

\*\*La formule de **Ringold** permet la conversion la [CO] dans l'air expiré (ppm) en % d'HbCO.

$$HbCO \% = 0,5 + [CO] / 5$$

## X-2 Dans l'atmosphère (air):

### X-2-1 Méthodes chimiques :

- Méthode palladométrique
- Méthode à l'anhydride iodique (tube réactif) :  $I_2O_5$

### X-2-2 Méthodes physiques :

- Détection (qualitative)**: basée sur la transformation de CO en  $CO_2$  par un catalyseur (Pt), la pression de  $CO_2$  augmente le niveau du pont mercure de l'appareil  $\Rightarrow$  sonnette d'alarme
- Détection et dosage** (qualitative et quantitative): IR (de référence)