

INTOXICATION MEDICAMENTEUSE AIGUE

I- INTRODUCTION

- Les intoxications sont une des premières causes d'admission aux urgences et en réanimation et posent un problème majeur de santé publique.
- Il peut s'agir d'intoxications volontaires (2/3 des cas) ou d'intoxications accidentelles, professionnelles, alimentaires ou liées à une conduite de toxicomanie
- les intoxications volontaires impliquent le plus souvent des médicaments psychotropes (anxiolytiques-hypnotiques, antidépresseurs, antipsychotiques...)

II-DEFENITION

L'intoxication c'est l'ensemble des troubles dus à l'introduction, volontaire ou non, dans l'organisme d'une ou de plusieurs substances toxiques.

Le toxique c'est une substance qui, à dose suffisante, altère le fonctionnement d'un organe, d'un système ou de l'organisme entier.

On considère qu'il y a une toxicité aiguë lorsque des effets nocifs surviennent après l'exposition à une dose unique et massive ou bien plusieurs doses avec une absorption rapide du toxique ; répartis sur une période ne dépassant pas 24h.

Plusieurs voies d'absorption: inhalation, ingestion, absorption cutanée/muqueuse, injection intramusculaire ou intraveineuse.

III- DIAGNOSTIC

Le diagnostic est fondé sur : l'anamnèse, Les symptômes, les investigations para cliniques l'analyse toxicologique et, dans certains cas des tests pharmacodynamiques

Il est le plus souvent facile quand le malade dit ou avoue avoir pris le médicament ou les circonstances de découverte sont évocatrices par exemple un emballage vide, ordonnances ...

Il peut être difficile quand le patient nie la prise médicamenteuse ou on n'a aucune histoire, l'interrogatoire est impossible ou pas de famille,

Il faut toujours y pensé devant toute symptomatologie aiguë, mal expliquée, en ciel serein particulièrement chez l'enfant ou tableau non facilement expliqué par la clinique ou para clinique

A –ANAMNESE

Il s'agit d'une étape essentielle, l'interrogatoire minutieux de la personne intoxiquée, de l'entourage ou des témoins, permet le plus souvent de déterminer le toxique en cause (dose et heure d'exposition), les circonstances, les symptômes initiaux et les éventuelles complications, ce qui évite le recours à des

examens coûteux et parfois inutiles, en particulier les analyses toxicologiques. L'interrogatoire doit répondre aux questions suivantes : qui est intoxiqué ? Avec quoi et en quelle quantité ? Où, quand et comment est survenue l'intoxication ?

D'un point de vue pratique, l'interrogatoire est orienté selon le type d'intoxication.

1- Intoxications volontaires, Tentatives de suicide : elles constituent la majorité des intoxications de l'adulte ($\approx 90\%$) et sont plus fréquentes chez les femmes ($\approx 60\%$). l'expérience montre que les données fournies par le patient sur la nature du toxique et la dose sont le plus souvent exactes.

La découverte d'emballages vides, d'une lettre, d'ordonnances, la notion d'antécédents de tentative de suicide, d'un contexte conflictuel familial ou professionnel, de dépression sont des éléments d'orientation utiles.

2- Intoxications accidentelles domestiques : elles représentent 95 % des intoxications de l'enfant. La cause est souvent évidente lorsque l'intoxication a eu lieu en présence de témoins. Ça peut être une erreur thérapeutique par problème dose/kg

3- Intoxications par erreur thérapeutique ou surdosage médicamenteux : elles concernent surtout les enfants et les personnes âgées et risquent d'être méconnues, elles doivent être évoquées en présence de symptômes non expliqués par une maladie sous-jacente. Les causes les plus fréquentes des surdosages sont les antitussifs chez l'enfant, les sédatifs, les cardiotropes et le lithium chez l'adulte.

4- Intoxications criminelles : Elles nécessitent une enquête précise qui se justifie lorsqu'aucune des causes précédentes ne peut être mise en évidence.

B- SYMPTOMES

- Ils sont très variés, dépendent directement de la nature du toxique et peuvent concerner tous les organes et fonctions.
- il faut distinguer les symptômes liés directement aux effets du toxique et ceux dus aux complications non spécifiques (coma post-anoxique, syndrome d'inhalation trachéo-bronchique,
- Le délai d'apparition des symptômes varie de 4 à 24 heures dans la majorité des cas.

1 - Troubles neurologiques centraux

- Les troubles de la conscience sont très fréquents, au vu de la prédominance des psychotropes ($\approx 85\%$) dans les intoxications volontaires.

- Les particularités du coma toxique sont :

* l'absence de signes de localisation, sauf antécédents neurologiques avec séquelles ;

* la profondeur variable selon la dose et le délai depuis l'exposition, à évaluer par l'échelle de Glasgow ;

* Réversibilité sans séquelles en l'absence de Lésions anoxiques ou de complications

• La présence d'autres signes permet de suspecter préférentiellement une classe de toxiques ou un toxique donné :

• coma calme hypotonique : benzodiazépines, barbituriques ;

• coma agité : alcool, antidépresseurs, phénothiazines, monoxyde de carbone, antihistaminiques ;

• hypertonie avec syndrome pyramidal : antidépresseurs, phénothiazines pipérazinés, monoxyde de carbone ;

• syndrome extrapyramidal : neuroleptiques, butyrophénones ;

• convulsions : antidépresseurs tricycliques, lithium, carbamazépine, théophylline ;

• myoclonies : chloralose, crimidine, lithium ;

• myosis serré : opioïdes, anticholinestérasiques ;

• mydriase peu réactive : antidépresseurs tricycliques, atropine et dérivés, cocaïne, antiparkinsoniens ;

• hallucinations : antihistaminiques, atropine et dérivés, antiparkinsoniens, cannabis, LSD, certains Champignons.

Lorsque l'étiologie toxique d'un coma n'est pas certaine, il faut éliminer une autre cause (traumatique, vasculaire, métabolique, infectieuse) et pratiquer les examens complémentaires nécessaires (biologie sanguine, scanner crânien, ponction lombaire).

2 -Atteintes du système nerveux autonome :

Elles sont fréquentes, selon le mode et le niveau d'action du toxique la stimulation ou l'inhibition des différents neuromédiateurs, on distingue plusieurs syndromes (toxidromes).

Pour rappel, les toxidromes ou syndromes toxiques regroupent un ensemble de symptômes et des signes cliniques biologiques et/ou électrocardiographiques (ECG) orientant l'examen clinique vers une classe particulière de toxiques

Syndrome cholinergique
<i>Signes neurologiques centraux</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Agitation – Confusion – Léthargie – Coma – Convulsions
<i>Signes nicotiniques</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Mydriase – Tachycardie – Bronchodilatation – Hypertension – Sueurs – Faiblesse musculaire
<i>Signes muscariniques</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Myosis – Bradycardie – Bronchorrhée, bronchospasme – Vomissements, diarrhée – Sialorrhée – Incontinence urinaire
Toxiques à envisager
<ul style="list-style-type: none"> – Insecticides organophosphorés, carbamates anticholinestérasiques, certains champignons

Syndrome adrénergique
<i>Signes neurologiques centraux</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Agitation – Tremblements – Convulsions
<i>Signes périphériques</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Tachycardie – Tachypnée – Hypertension – Fièvre – Mydriase – Sueurs
Toxiques à envisager
<ul style="list-style-type: none"> – Xanthines, β2-mimétiques, amphétamines, cocaïne, éphédrine

Syndrome sérotoninergique
<i>Signes neurologiques centraux</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Délire – Agitation – Coma – Convulsions
<i>Signes périphériques</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Rigidité – Tremblements – Myoclonies – Fièvre – Tachycardie, pression artérielle fluctuante
Toxiques à envisager
<ul style="list-style-type: none"> – Inhibiteurs de la monoamine oxydase, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, lithium, antidépresseurs tricycliques, cocaïne, ecstasy

Syndrome opioïde
<i>Récepteurs centraux</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Coma – Myosis – Dépression respiratoire avec bradypnée
<i>Récepteurs périphériques</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Bradycardie – Hypotension – Diminution des bruits intestinaux
Toxiques à envisager
<ul style="list-style-type: none"> – Morphiniques naturels et de synthèse (méthadone...), α2-mimétiques présynaptiques (clonidine)

3- Troubles respiratoires

- Ils sont fréquents. Il s'agit le plus souvent d'une hypoventilation d'origine périphérique (obstruction des voies aériennes supérieures par hypotonie des muscles oropharyngés) ou centrale (dépression de la commande de la ventilation) ou de complications liées au coma telles qu'une atélectasie, une pneumopathie d'inhalation ou infectieuse.
- Les atteintes pulmonaires par toxicité directe du toxique sont plus rares.

4-Troubles cardio circulatoires

- Ils sont dus à plusieurs mécanismes isolés ou associés et sont fréquents, beaucoup de toxiques ayant un effet direct ou indirect sur le système cardiovasculaire.
- On peut observer :
 - une hypotension ou un état de choc dus
 - * soit à une hypovolémie par pertes hydro électrolytiques ou vasodilatation pure,
 - * soit à une défaillance cardiaque liée à l'action dépressive myocardique du toxique ;
 - des troubles du rythme variés : bradycardies ou tachycardies ;
 - un arrêt cardiaque, souvent par dissociation électromécanique.

5- Atteintes rénales

- l'insuffisance rénale soit fonctionnelles secondaires à une hypovolémie ou à une déshydratation,
- Soit organiques secondaires à des états de choc, des hémolyses intravasculaires ou à des rhabdomyolyses.

C-EXAMEN COMPLEMENTAIRE

1-Bilan biologique

- Glycémie, Gazométrie artérielle , Ionogramme sanguin , urée, créatinine Bilan d'hémostase CPK -LDH

Analyse toxicologique

L'analyse toxicologique a un intérêt diagnostique certain. Cependant, si le diagnostic est évident (histoire symptomatologie), elle n'est pas indispensable sauf si elle a un intérêt pronostique, thérapeutique ou médico-légal. Par ailleurs, l'analyse toxicologique doit être ciblée par le en fonction des symptômes

En urgence, une analyse toxicologique quantitative est indispensable lorsqu'elle conditionne la stratégie thérapeutique : administration d'un antidote ou d'un chélateur, doses répétées de charbon activé *per os*, épuration extrarénale

- En pratique, le clinicien peut être confronté à quatre situations :
 - 1- l'intoxication est certaine, le(les) toxique(s) et (sont) connu(s) d'après les données anamnestiques et la symptomatologie est concordante avec le(les) toxique(s) incriminé(s) et la dose présumée. Dans ce cas, l'analyse toxicologique n'est pas indispensable. En revanche, elle est nécessaire dans les cas où elle a des implications thérapeutiques (paracétamol), pronostiques ou médico-légales
 - 2 - l'intoxication est certaine, le(les) toxique(s) est(sont) connu(s), mais la symptomatologie ne concorde pas avec les toxiques ou la dose présumée. dans ce cas, l'analyse toxicologique permet soit de déceler un ou d'autres toxiques associés, soit de rechercher, en cas de screening normal, une cause non toxique à l'origine de la symptomatologie ou de certains symptômes ;
 - 3- l'intoxication est certaine d'après le contexte, mais les toxiques ne sont pas connus. Le diagnostic sera essentiellement orienté par les toxidromes et les investigations complémentaires, ce qui permettra de cibler l'analyse toxicologique vers certaines classes de produits
 - 4-la symptomatologie (coma, syndromes toxiques) évoque une possible étiologie toxique malgré l'absence de contexte évocateur. Dans ce cas, seul l'analyse toxicologique (mis à part l'anamnèse à la sortie du coma) est susceptible de confirmer l'intoxication et d'en préciser la nature exacte.

*Analyses toxicologique nécessaire en urgence dans un but thérapeutique

Toxiques	Traitement
Paracétamol	N-acétylcystéine (nomogramme de Rumack et Matthew)
Salicylés	Diurèse alcaline ou hémodialyse (nomogramme de Done)
Digoxine	Fab antidigoxine
Théophylline	Charbon activé répété
Phénobarbital	Charbon activé répété
Lithium	Hémodialyse
Fer	Traitement chélateur
Méthanol, éthylène glycol	Traitement antidotique (fomépizole, éthanol) ± hémodialyse
Métaux	Chélateurs

2- ECG : Certaines perturbations électrocardiographiques sont évocatrices d'intoxications très spécifiques et sont souvent un reflet précis de la toxicité et de la gravité

Tachycardie , bradycardie , troubles du rythme , bloc intra ventriculaire

3-Examens radiologiques : radio thorax , scanner cérébrale a pour objectif essentiel d'exclure une lésion organique qui peut être secondair des psychostimulants illicites (cocaïne, metamphétamine et dérivés)

IV EVALUER LA GRAVITE

C'est une étape fondamentale puisqu'elle détermine en grande partie la stratégie thérapeutique et la surveillance, la gravité dépend de nombreux facteurs qui sont intriqués

1- Toxique

- La gravité initiale réelle ou potentielle de l'intoxication est directement liée à la nature du toxique, la dose ou la durée d'exposition, la voie de pénétration, la cinétique.

a- Nature du toxique

- Le toxique est-il susceptible de perturber des fonctions vitales : respiratoire cardiovasculaire, troubles de la conscience ?
- Quel est le mécanisme d'action ? S'agit-il d'un toxique fonctionnel ou lésionnel

***Toxiques fonctionnels**

- Ils modifient transitoirement une fonction de l'organisme ou d'un organe.
- La sévérité des symptômes est proportionnelle à la concentration momentanée du toxique au niveau de l'organe cible ou des récepteurs
- La durée des symptômes dépend de la demi-vie d'élimination et de la diminution de ces concentrations.
- De nombreux toxiques, en particulier la plupart des médicaments, sont fonctionnels : psychotropes, cardiotropes, théophylline, lithium. Il en est de même de l'éthanol.

L'évolution est, en règle générale, favorable dans la mesure où aucune complication n'est survenue

***Toxiques lésionnels**

- Ils induisent des lésions cellulaires et/ou tissulaires (paracétamol, paraquat, métaux lourds, colchicine, anatoxines, par exemple).
- La toxicité et la gravité dépendent de la concentration maximale qui a été, est ou sera atteinte au niveau de l'organe cible.
- Il n'existe pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques momentanées et les symptômes .

La symptomatologie peut persister malgré la disparition du toxique de l'organisme ex : paraquat (un herbicide

2-Dose et durée d'exposition

- La dose supposée ingérée est un élément de gravité potentielle mais elle doit être confrontée avec les symptômes ou, dans certains cas, avec les données analytiques

3-Voie de pénétration

- Les intoxications par injection ou inhalation sont particulièrement graves en raison de la rapidité de l'absorption et de la diffusion tissulaire.

b-Critères cliniques et paracliniques

Ce sont ceux qui traduisent une défaillance des fonctions vitales : troubles sévères de la conscience, convulsions, défaillance respiratoire par hypoventilation ou par atteinte pulmonaire, défaillance cardiocirculatoire avec état de choc

ou troubles du rythme. Pour certains toxiques, des données paracliniques sont de bons marqueurs de gravité : bloc intraventriculaire (antiarythmiques de classe I, antidépresseurs tricycliques, chloroquine), BAV (digitaliques), hyperkaliémie (digitaliques), hypokaliémie (chloroquine),

c-Terrain

Les intoxications sont plus graves chez l'enfant pour la théophylline, l'aspirine, une maladie sous-jacente aggrave dans certains cas la toxicité : cardiopathie et cardiotropes, insuffisance respiratoire chronique et psychotropes, épilepsie et convulsivants, cardiopathie congestive et théophylline.

V -PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1 Traitement symptomatique

- Le monitoring des paramètres vitaux si nécessaire (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle, SpO₂)
- Le maintien des fonctions vitales est une priorité :
 - intubation et assistance respiratoire en cas de coma ou insuffisance respiratoire
 - corriger la déshydratation ou le choc hypovolémique par les solutés cristalloïdes (NaCl 0,9%)
 - traitement des troubles du rythme : Atropine en cas de bradycardie, choc électrique externe (CEE) si tachycardie mal tolérée, Dobutamine en cas d'un état de choc cardiogénique

2- Décontamination digestive

- Les indications de la décontamination digestive sont désormais peu nombreuses si l'on tient compte du délai d'administration
- **Charbon activé par voie orale en dose unique**
- Une grande variété de médicaments et de substances toxiques est susceptible d'être adsorbée *in vitro* par le charbon activé.
- L'administration de charbon (50 g chez l'adulte et 1 g/kg chez l'enfant, sans dépasser 50 g) peut être envisagée en cas d'ingestion récente depuis moins de 1–2 heures de quantités toxiques et dangereuses d'une substance carbo-adsorbable, en l'absence de contre-indications (patient comateux non intubé ; ingestions de caustiques, d'hydrocarbures pétroliers ou de produits moussants).

3 – Traitement épurateur (ou élimination)

- Son objectif est d'augmenter l'élimination des toxiques présents dans l'organisme.
- Ses indications sont actuellement peu nombreuses.
- La diurèse forcée, longtemps utilisée, n'a plus de justificatif actuel.

L'alcalinisation (administration de bicarbonate jusqu'à obtention d'un pH urinaire > 8) n'est justifiée que pour les intoxications sévères par phénobarbital, aspirine, méthotrexate et herbicides dichlorophénoxy.

- Les indications validées de l'hémodialyse sont les intoxications graves par méthanol, éthylène glycol, lithium, metformine et aspirine

4 -Traitement antidotique

- **Toxiques fonctionnels** (benzodiazépines (*Flumazénil*) , opiacés (*Naloxone*)
Efficacité : amélioration de la symptomatologie clinique ou biologique

Toxiques lésionnels (paracétamol) : l'antidote doit être employé avant atteinte organique sinon peut n'avoir aucun effet

Durée du traitement basée sur la cinétique du toxique