

Intoxications Industrielles, domestiques et médicamenteuses

Industrielle : chlore, insecticides et produits agricoles, organophosphorés et organochlorés, cyanures et fluorures.

Domestique : CO notamment. **Médicamenteuse** : IMV et surdosages.

Dr Audrey Boulamery,
Service de Pharmacologie Clinique
CAP-TV APHM, Faculté de Médecine de Marseille



Intoxications Industrielles, domestiques et médicamenteuses

Dr Audrey Boulamery,
Service de Pharmacologie Clinique
CAP-TV APHM, Faculté de Médecine de Marseille



Plan

- Introduction
- Définitions
- Réglementation/Etiquetage
- Toxidromes
- Intoxications industrielles/professionnelles/**brûlures chimiques: acide/base, fluorures**, organophosphorés, cyanures
- Intoxication domestique: CO, **nettoyants ménagers**,
- Intoxications médicamenteuses: **paracetamol**, salicylés, cardiotropes, **psychotropes**
- Orientation diagnostique
- Conclusion

Introduction

-  **Samu** (15) ⇔ **CAP** (04 91 75 25 25: Réponse téléphonique à l'urgence toxicologique 24/24h, 7/7j)
- CAP (2014):
 - **Public: 63%**
 - **Professionnels de santé** (urgentistes, généralistes...): **35%**
 - **Enfants <10 ans: 47%** des appels (<4 ans 41%)
 - Lieux d'exposition: **83% domicile**
 - Circonstances:
 - Volontaire: 12% (dont suicide 8,5%)
 - **Accidentel: 87%** (dont professionnel 3%)
 - Toxiques:
 - **Médicaments: 35%**
 - Mélanges commerciaux (domestiques, prof...): 25%
 - Phytosanitaires: 4%
 - **Agents les plus fréquents: javel>CO>Doliprane 2,4%®> chlore> Doliprane 1g®**

Définitions

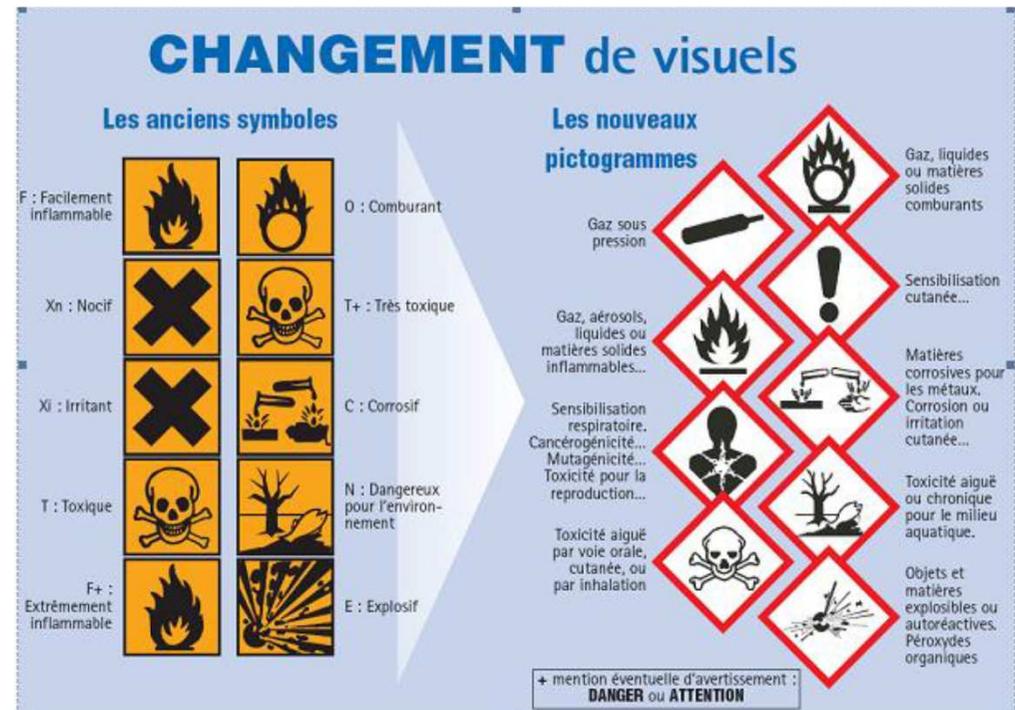
- **Toxicologie clinique:** science qui étudie les effets néfastes de sources sur les animaux
- **Toxidrome:** ensemble de **symptômes** et de signes paracliniques (bio, ECG) évocateurs d'une intoxication
- **Danger/Risque:** tox intrinsèque/ proba de survenue des effets toxiques dans des circonstances précises
- **Caustique:** qui attaque et **détruit** les **tissus** immédiatement ou progressivement après contact unique
- **Corrosif:** qui **détruit** progressivement et irrémédiablement les **matériaux** par action physique ou chimique
- **Irritant:** qui provoque une **inflammation** après contact direct et unique

Définitions

- **Biocide (phytosanitaire/pharmaceutique):** substances ou préparations destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique
- **Pesticide:** substance utilisée pour neutraliser ou détruire un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocive ou gênante au cours de la production ou de l'entreposage de produits agricoles
- **Insecticide:** substances actives ou des préparations phytosanitaires ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves et/ou leurs œufs
- **Hygroscopique:** avide d'eau
- **Tensio-actif:** molécules amphiphile (2 parties de polarités différentes: lipophile et apolaire, hydrophile et polaire) => solubilisation de deux phases non miscibles

Règlement Classification, Labelling and Packaging

- Selon les recommandations du SGH (**Système Général Harmonisé**) de classification et d'étiquetage **international**
- Articulation avec REACH (Registration, Evaluation, Autorisation of Chemicals)
 - En vigueur en 2007
 - Évaluation de la toxicité à la charge de l'industriel
- Application
 - Depuis **fin 2010** - substances
 - Depuis **juin 2015** - mélanges



dangers pour l'environnement

dangers pour la santé

dangers physiques



SGH01



SGH02



SGH03



SGH04



SGH05



SGH06



SGH08



SGH07



SGH09

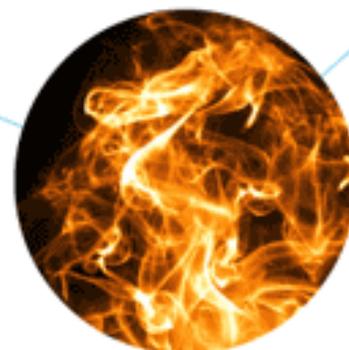
Inflammables et comburants



Inflammables

Toute matière entrant facilement en combustion.

Tout inflammable est un combustible, mais pas l'inverse.



Comburants

Substance ou mélange qui peut, en général en fournissant de l'oxygène, provoquer ou favoriser la combustion d'autres matières (matières combustibles).

Tout comburant est un oxydant, mais pas l'inverse.

Généralités

- **Questions à poser+++ => évaluation du risque=> pec?**
 - nature du (des) toxique(s): FDS, emporter aux urg
 - lieu/circonstances (prof, domestique, sous pression++, TS...)
 - délai,
 - voie(s) d'expo (orale, cutanée, oculaire, pulm, parentérale)
 - durée d'expo
 - ATCD/terrain
- Recherche de **toxidromes**

Toxidrome	Symptômes	Etiologies	Antidote
Opioïde	Coma calme , hypotonie, myosis , bradypnée	Agonistes morphiniques	Naloxone
Myorelaxation	Coma calme , hypotonie (hypoTA, dépression respi)	BZD, ZZ, meprobamate, barbi, OH	Flumazenil
Anticholinergique	Atropiniques: tachycardie , mydriase , sécheresse muqueuse , RAU, constipation Encéphalopathie: hallucinations, confusion, agitation , convulsions, coma peu profond	ATC, phénothiazines, antiH1, antipark, atropine, solanacées	PAS de flumazenil (CI)
Cholinergique	Synd Muscarinique: myosis , bronchorrhée , bronchospasme, bradycardie , vomissements, dleurs abdo, diarrhée, hypersudation Synd Nicotinique: fasciculations musculaires, paralysie, tachycardie , HTA Synd central: agitation , céphalées, confusion, ataxie, coma, convulsions	Insecticides anticholinestérasiques (carbamates, organosphosphorés), gaz de combat	Atropine, ± oximes
Adrénurgique	Cardiovasculaires: tachycardie sinus, hypo ou hyper TA, angor... Neurologiques: agitation , tremblements, convulsions (AVC) Métaboliques: hyperGly, acidose lactique, hypoK+, hyperGB, hypoP	β-agonistes: salbu, éphédrine, théophylline... α-agonistes: COC, amphet, NDS	β-bloquants (préférer labetalol si COC)
Sérotoninergique	≥ 3 signes: Neuro (agitation , hallu, tremblements, myoclonies, spasmes, incoordination, synd π, convulsions, coma) Végétatifs: mydriase , hypersudation/sialorrhée , tachycardie /pnée, hyperT°, hypoTA, diarrhée, frissons Bio: hyperGly/GB, hypoCa/K, CIVD, acidose lactique, rhabdomyolyse	ISRS, ATC, amphet, Li, L-Trypt	Cyproheptadine

Toxidrome	Symptômes	Etiologies	Antidote
Opioïde	Coma calme , hypotonie, myosis , bradypnée	Agonistes morphiniques	Naloxone
Myorelaxation	Coma calme , hypotonie (hypoTA, dépression respi)	BZD, ZZ, meprobamate, barbi, OH	Flumazenil
Anticholinergique	Atropiniques: tachycardie , mydriase , sécheresse muqueuse , RAU, constipation Encéphalopathie: hallucinations, confusion, agitation , convulsions, coma peu profond	ATC, phénothiazines, antiH1, antipark, atropine, solanacées	PAS de flumazenil (CI)
Cholinergique	Synd Muscarinique: myosis , bronchorrhée , bronchospasme, bradycardie , vomissements, dleurs abdo, diarrhée, hypersudation Synd Nicotinique: fasciculations musculaires, paralysie, tachycardie , HTA Synd central: agitation , céphalées, confusion, ataxie, coma, convulsions	Insecticides anticholinestérasiques (carbamates, organosphosphorés), gaz de combat	Atropine, ± oximes
Adrénurgique	Cardiovasculaires: tachycardie sinus, hypo ou hyper TA, angor... Neurologiques: agitation , tremblements, convulsions (AVC) Métaboliques: hyperGly, acidose lactique, hypoK ⁺ , hyperGB, hypoP	β-agonistes: salbu, éphédrine, théophylline... α-agonistes: COC, amphet, NDS	β-bloquants
Sérotoninergique	≥ 3 signes: Neuro (agitation , hallu, tremblements, myoclonies, spasmes, incoordination, synd π, convulsions, coma) Végétatifs: mydriase , hypersudation/sialorrhée , tachycardie /pnée, hyperT°, hypoTA, diarrhée, frissons Bio: hyperGly/GB, hypoCa/K, CIVD, acidose lactique, rhabdomyolyse	ISRS, ATC, amphet, Li, L-Trypt	Cyproheptadine

Toxidrome	Symptômes	Etiologies	Antidote
Stabilisant de membrane	ECG: aplatissement onde T, allongement QT, élargissement QRS, syndrome de Brugada Cardio: arythmie ventr , bradycardie QRS larges, asystolie, hypoTA, collapsus, choc Autres: coma, convulsions, hypoK+, acidose lact, hypoxémie, hémorragie alvéolaire, SDRA	ATC, quinine, chloroquine, propranolol, acebutolol, antiarythmiques classe I, carbamazep, phénothiazines doses élevées, COC	« sels de Na+ hypertoniques (bicar, lact molaires de Na) »
Hyperthermie maligne	HyperT°, hypersudation/sialorrhée , troubles neurovég, hypertonie/réflexie, agitation , convulsions, hémodyn instable, déshydratation, IRA	NRLP, halogénés, amphet, ISRS	Dantrolène (sauf Serotoninergiques : cyproheptadine)
Antabuse	Malaise, flush, céphalées, vision floue, coma, convulsions	Disulfiram+OH	Fomepizole
Sevrage psychotropes	Agitation , céphalées, agressivité, hallucinations, diarrhée, mydriase , hyperT°, frissons, crampes, tachycardie , coma, convulsions	Opiacés, meprobamate, BZD, OH	« réintroduction »

Intoxication industrielle, risque NRBC: généralités

- NRBC: Nucléaire, Radioactif, Biologique, **Chimique**
- Catastrophe **chimique**, accident de grande ampleur (Seveso 1976, Bhopal 1984, AZF 2001...)=>
 - Effets **toxiques**:
 - **Brûlures** chimiques/thermiques
 - **Inhalation**: gaz, vapeurs irritants et/ou toxiques
 - Effets **traumatiques**:
 - Blast/crush
 - Polytrauma, polycrissage...
- *Catastrophe nucléaire (Tchernobyl, 1986)*



Intoxication industrielle: produits agricoles

- Pesticides
- Bouillie bordelaise: cuivre, soufre
- Insecticides

Les produits responsables des brûlures chimiques

- Acides/Bases +++
- Oxydants: eau oxygénée, peroxydes, permanganate de K⁺, hypochlorite de Na⁺
- Solvants, aldéhydes: pénétration rapide
- Chélateurs: de calcium ou magnésium : acide fluorhydrique, oxalique
- Réducteurs

Intoxications industrielles et domestiques: acides et bases

- Circonstances:
 - Professionnelle: métallurgie, agriculture, BTP,
 - Domestique +++
- Produits: **décapants métaux** (a.phosphorique, nitrique, sulfurique)-**déboucheurs** (soude, potasse), **désinfectants**, **détartrants WC** (a. sulfurique et chlorhydrique) et **cafetières** (a.phosphorique), **liquide de batterie** (a.sulfurique), **antirouille** (acide fluorhydrique)...
- NB: excipients de médicaments, additifs alimentaires (ex: acides chlorhydrique (E 507) et phosphorique (E 338))

Intoxication industrielle: caustiques

Caustiques forts Acides	
Acide chlorhydrique	Décapants métaux, détartrants
Acide sulfurique (vitriol)	Décapants métaux, électrolytes de batterie
Acide nitrique	Décapants métaux
Acide fluorhydrique	Antirouille
Acide oxalique, phosphorique	Décapants métaux

Acides

Donneurs de protons

PH < 7

Destruction de la structure
protéique

Effets dessiccant et production de
chaleur

Composés organiques

Réaction chimique et chaleur

Destruction protéique et lipidique

(Phénol et dérivés du pétrole)

Bases

Accepteur de protons

PH > 7

Saponification et corrosion

(Chaux, soude, ...)

Agents inorganiques

Altération de la peau par formation
de sels et production de chaleur

(Sodium, lithium, phosphore, ...)

Intoxications industrielles et domestiques: acides et bases

- A/B forts: inorganiques, libération+++de H⁺/OH⁻ en solution aqueuse

Ex. A forts: très corrosifs=> sel+H₂

- A/B faibles: organiques, peu dissociés dans l'eau

pH=mauvais indicateur de causticité=> utiliser la concentration



concentration ≤ 1N: solution diluée

- Production mondiale: Acide sulfurique 1^{er} composé chimique

> Acide nitrique> soude> acide phosphorique

Intoxications industrielles et domestiques: acides et bases

- Mécanisme de toxicité=> brûlure
 - Combinaison et destruction des protéines superficielles: peau, muqueuse, VAS, œil... (pas d'absorption de l'A/B ni de l'anion/cation):
 - Réaction **exothermique** avec eau des cellules (**hygroscopie+++**)
 - **Acide: H+** =>**déshydratation** et **coagulation** des protéines, nécrose **superficielle, maximale d'emblée**, bien limitée
 - **Base: OH-** => **solubilisation kératine**, **hydrolyse collagène et protéines**, **saponification** des lipides: **nécrose de liquéfaction**, auto-entretenu, **évolutive, profonde**
- Facteurs de gravité:
 - Concentration
 - Quantité
 - Localisation
 - Durée d'exposition
 - ⇒ Profondeur? Etendue?
- Traitement d'urgence: **DECONTAMINATION +++++EAU, solutions spécifiques**, « symptomatique »

<p>Réduction</p> <p>Fixation des électrons libres sur les protéines</p> <p>HCL, HNO₃</p>	<p>Poisons protoplasmiques</p> <p>Fixation ou chélation du Ca, ou autres ions organiques nécessaires à la viabilité cellulaire</p> <p>Ac. formique, Ac. acétique</p> <p>Ac. Fluorhydrique</p>
<p>Oxydation</p> <p>Insertion d'un atome d'O₂</p> <p>Hypochlorite de sodium</p> <p>Permanganate de K</p> <p>Ac. chromique</p>	<p>Dessiccants</p> <p>Extraction de l'eau par les agents hygroscopiques</p> <p>Ac. Sulfurique</p>
<p>Corrosion</p> <p>Dénaturation protéique</p> <p>Phénols</p> <p>Ammoniaque</p> <p>Phosphore blanc</p>	<p>Vésicants</p> <p>Atteinte de la basale et alkylation de l'ADN</p> <p>Ypérite</p>

Intoxications industrielles et domestiques: acides et bases

- Particularités de prise en charge:
 - Acide fluorhydrique (cf. diapo fluorures): DOULEUR surtout si $C^{\circ} > 50\%$
 - Acide nitrique

Intoxication industrielle: fluorures

- Principaux dérivés:
 - Sol acides: acide fluorhydrique (HF) , bifluorure d'ammonium (NH_4HF_2)
 - Fluorures minéraux peu solubles (fluorure de sodium NaF, de potassium KF) ou insolubles (fluorures de lithium LiF, de calcium CaF_2 , de baryum BaF_2)

Intoxication industrielle: fluorures

- Utilisation/sources d'exposition:
 - Industrie Chimique:
 - fabrication du fluorure d'Al; synthèse des fréons
 - pétrolière: augmentation de la porosité des roches pétrolifères dc débit des puits
 - électronique: propriété d'écran électronique au verre
 - Semi-conducteurs: fabrication des transistors et circuits intégrés
 - Industrie Céramique, verre, cristal: polissage, gravure
 - Métallurgie, fonderie: décapage
 - Industrie Nucléaire: enrichissement U
 - Produits domestiques: antirouille (biF d'ammonium<10%)

Intoxication industrielle: fluorures

- Mécanisme de toxicité:
 - Causticité
 - Chélation Ca et Mg
 - Inhibition metallo-enzymes
- Clinique: **DOULEUR**+++ (cf HF>50%), +/- hypoCa, hypoMg avec **manif cardiaques et neuro**
- Trt: **sympto + gluconate de Ca**

Risque d'intoxication systémique

- acide fluorhydrique, fluorures
- acide oxalique
- amines aromatiques
- phénols
- paraquat...

Intoxication industrielle: brûlure chimique

- Urgences ++++
- Eliminer ou limiter l'agressivité ainsi que la pénétration des produits
- Protéger les soignants
- Retirer rapidement les vêtements souillés par le produit
- Refroidir la brûlure : laver à grande eau (au moins pendant 15 min)
- Assurer la liberté des voies aériennes
- Traiter les urgences vitales (asphyxie, arrêt cardio-respiratoire)
- PAS de neutralisation
- Appel des secours (SAMU en fonction de la gravité)

- Si brûlure grave: S des lésions 2^{ème} ou 3^{ème} degré >10%
- VV
- Antalgique
- Conditionnement des brûlures pour le transport
- O2

- **Ingestion**: rechercher
 - Douleur
 - Trouble déglutition
 - Lésions endobuccales
 - Hypersialorrhée
 - Agitation
 - PNO d'inhalation
 - Attention: risque systémique

=>A JEUN

Intoxication industrielle/domestique: chlore et dérivés

- Gaz **caustique** pour VAS et poumon (oxydant)
- Accident **fréquent: mélange javel/acide**
- Clinique:
 - Toux
 - Dyspnée=> OAP lésionnel (parfois retardé)
 - Irritation oculaire, rhinorrhée
- Trt: **sympto+++**

Dérivés du chlore	
Phosgène	Odeur de foin coupé, OAP retardé
Trifluorure de chlore	Irritant, OAP à forte C°
Pentafluorure de chlore	Inflammable/explosif, bronchospasme, OAP

Intoxication industrielle: organophosphorés

- **Pesticides** (agriculture, antipédiculose): dimethoate, parathion, malathion, diazinon..., *NOP*
- **Rarement grave** en cas d'exposition **accidentelle** en Europe
- Grave si ingestion, inhalation massive (effet immédiat): cf TS, action terroriste
- Mécanisme d'action: **inhibition IRREVERSIBLE des cholinestérases** synaptiques, AchEstérases érythrocytaires, pseudocholinestérases foie+plasma=> pas d'hydrolyse de l'Ach en choline puis acide acétique

Intoxication industrielle: organophosphorés

- Syndrome **nicotinique**:
 - fasciculations musculaires, crampes=> paralysie, arrêt respi
 - HTA, tachycardie en début d'intox
 - Mydriase (si pas de contact oculaire direct)
- Syndrome **muscarinique**:
 - myosis, photophobie, douleurs oculaires (si contact oculaire direct)
 - Bronchospasme, hypersécrétion, OAP
 - Spasmes digestifs, incontinence fécale
 - hypoTA, bradycardie => arrêt cardiaque
- Syndrome **central**: convulsions, coma

Intoxication industrielle: organophosphorés

- Traitement:
 - Symptomatique: décontamination, F° vitales
 - Spécifique:
 - ATROPINE
 - Oximes

Intoxication industrielle: cyanures

- Incendie...
- *Suicide (sels de cyanure, produits cyanogènes)*
- *Alimentaire: amande amère, noyau d'abricot, pêche...*
- Mécanisme: liaison CN^-/Fe^{3+} mitochondrial

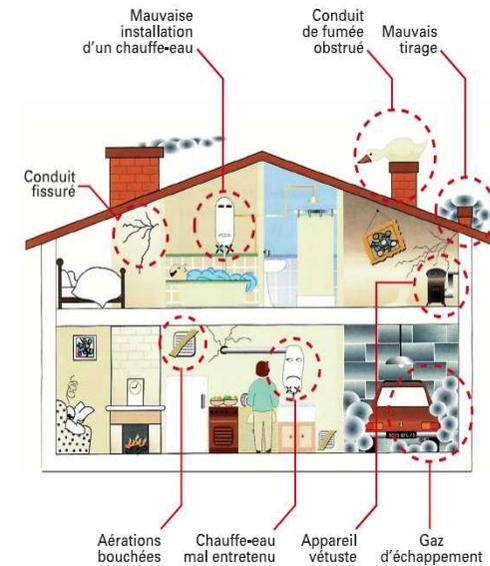
- Manifestations cliniques et biologiques:
 - Cardiovasculaires: troubles tensionnels, rythme, conduction...
 - Respiratoires
 - Neurologiques: agitation, coma, convulsions
 - **Acidose métabolique+++ avec lactates** élevés

- Traitement: sympto + hydroxycobalamine (Cyanokit*)

- ATTENTION: évoquer si contexte + coma + troubles cardio + respi (+acidose)

Intoxication domestique: CO

- Evocateurs:
 - Collectif
 - Hiver
 - Céphalées+vertiges+nausées
 - Animal mort
- Identifier rapidement:
 - Femme enceinte
 - Détresse vitale
 - Trbles neuro graves
 - Trbles cardio graves
- Suie? => Cyanokit®

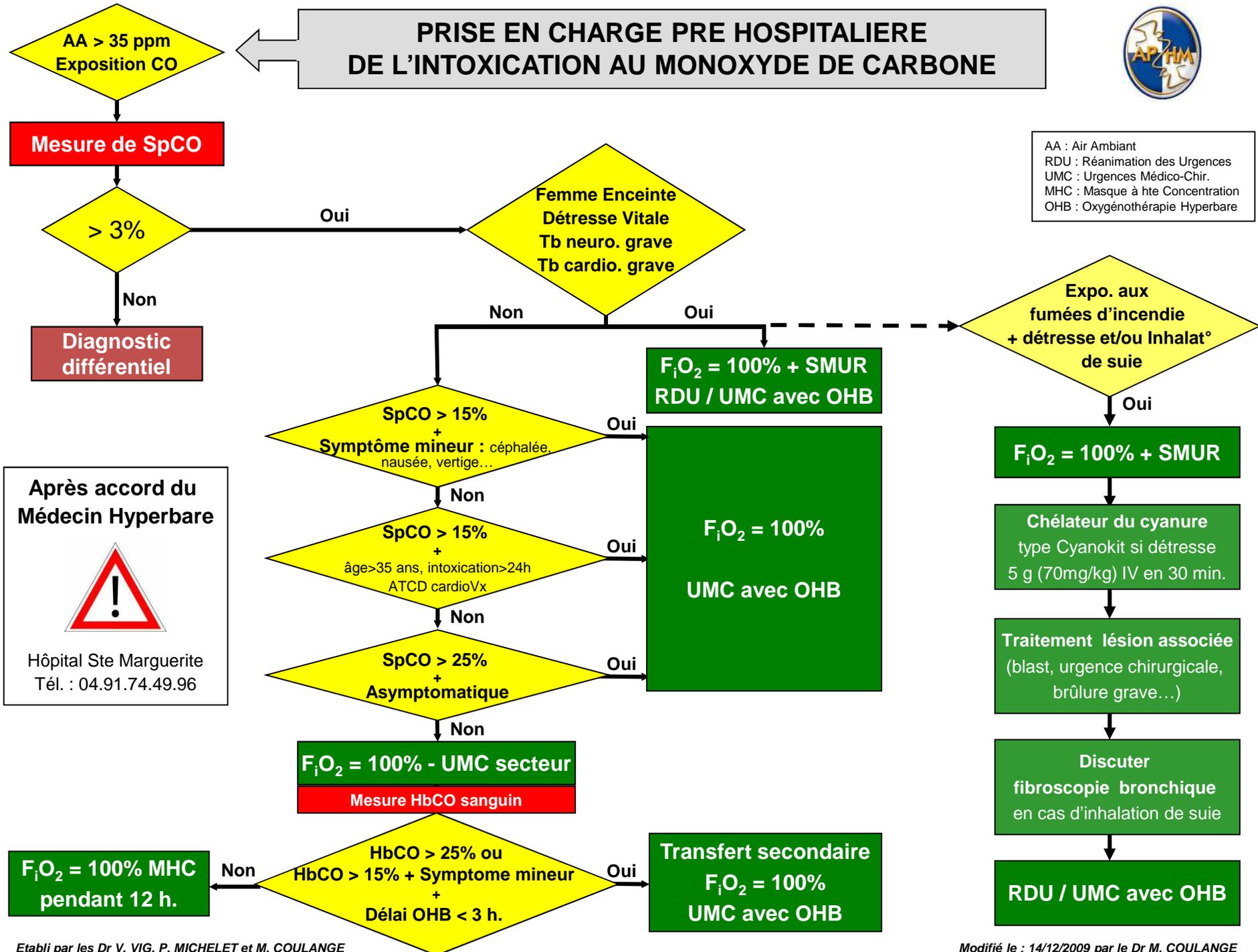


OHB d'emblée

PRISE EN CHARGE PRE HOSPITALIERE DE L'INTOXICATION AU MONOXYDE DE CARBONE



AA : Air Ambiant
 RDU : Réanimation des Urgences
 UMC : Urgences Médico-Chir.
 MHC : Masque à hte Concentration
 OHB : Oxygénothérapie Hyperbare



Après accord du Médecin Hyperbare

Hôpital Ste Marguerite
Tél. : 04.91.74.49.96



Intoxication au gaz propulseur d'aérosol

- Nov 2014: Appel du samu vers le CAP, enfant 11 ans, arrêt cardiorespiratoire ds garage sous-terrain, déodorant aérosol vide à proximité=> tentative de réa sur place, DC
- Fev 2015: Idem, JF 15 ans
- Avril 2016: Appel d'une mère pour ado 16 ans: inhalation d'un deo aérosol sous la couette de lit, ébriété, céphalées, nausées ...

Intoxication au gaz propulseur d'aérosol

- Pratique de plus en plus « fréquente »=> addiction
- Toxiques: **butane, propane**
- Effets recherchés: euphorie, ébriété...
- Mécanismes toxicité:
 - **Respiratoire**: asphyxie
 - **Cardiaque**: sensibilisation myocardique aux catécholamines=> éviter adré lors de la réa



Intoxication domestique: produits ménagers: ex des dosettes de lessive

- **Tensio-actif**: molécules amphiphile (2 parties de polarité différente: lipophile et apolaire, hydrophile et polaire) => solubilisation de deux phases non miscibles
 - Détergents, solubilisants, moussants, mouillants, dispersants, émulsifiants, antiseptiques (ammoniums quaternaires),
 - **Anioniques** (savons), **cationiques** (après-shampooing, teintures, deo...), **amphotères** (betaines: moussants et détergents; imidazolines: moussants et antiseptiques; polypeptides: shampoings, crèmes...), **non ioniques**
- Rapport CCTV 2014 (2005-2012)
- N=7 562 cas (+++depuis 2010 en lien avec augmentation des ventes)
- 92% < 5 ans
- Voies d'exposition: **orale** (86%), **oculaire** (13%)
- Fréquence plus importante des cas gravesx3/lessives «classiques » (**kératites**+++ , pneumopathie)
- Agents en cause: **tensio-actifs** (x3/lessives «classiques »), **viscosité**+++

Toxines naturelles



Intoxications médicamenteuses

- Messages:
 - Lavage gastrique quasiment plus utilisé (cf. « exceptions »: ions, OH toxiques, métaux lourds, sels de Fe, fluorures, medic en qté très importantes)
 - CA qd possible (\pm controversé)
 - Fréquence du paracétamol, BZD, cardiotropes
 -  IMV < 15 ans
 - Quantité: « 1 cp accidentel » rarement grave chez l'enfant

Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination

B. E. BENSON¹, K. HOPPU², W. G. TROUTMAN¹, R. BEDRY², A. ERDMAN¹, J. HÖJER², B. MÉGARBANE², R. THANACODY², and E. M. CARAVATI¹

¹*American Academy of Clinical Toxicology, McLean, VA, USA*

²*European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Brussels, Belgium*

Clinical Toxicology (2013), **51**, 140–146

Context. The first update of the 1997 gastric lavage position paper was published by the American Academy of Clinical Toxicology and the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists in 2004. This second update summarizes the 2004 content and reviews new data. *Methods.* A systematic review of the literature from January 2003 to March 2011 yielded few studies directly addressing the utility of gastric lavage in the treatment of poisoned patients. *Results.* Sixty-nine new papers were reviewed. Recent publications continue to show that gastric lavage may be associated with serious complications. A few clinical studies have recently been published showing beneficial outcomes, however, all have significant methodological flaws. *Conclusions.* At present **there is no evidence showing that gastric lavage should be used routinely in the management of poisonings**. Further, the evidence supporting gastric lavage as a beneficial treatment in special situations is weak, as is the evidence to exclude benefit in all cases. Gastric lavage **should not be performed routinely** if at all, for the treatment of poisoned patients. In the rare instances in which gastric lavage is indicated, it should only be performed by individuals with **proper training and expertise**.

Variability in the quality of overdose advice in Summary of Product Characteristics (SPC) documents: gut decontamination recommendations for CNS drugs

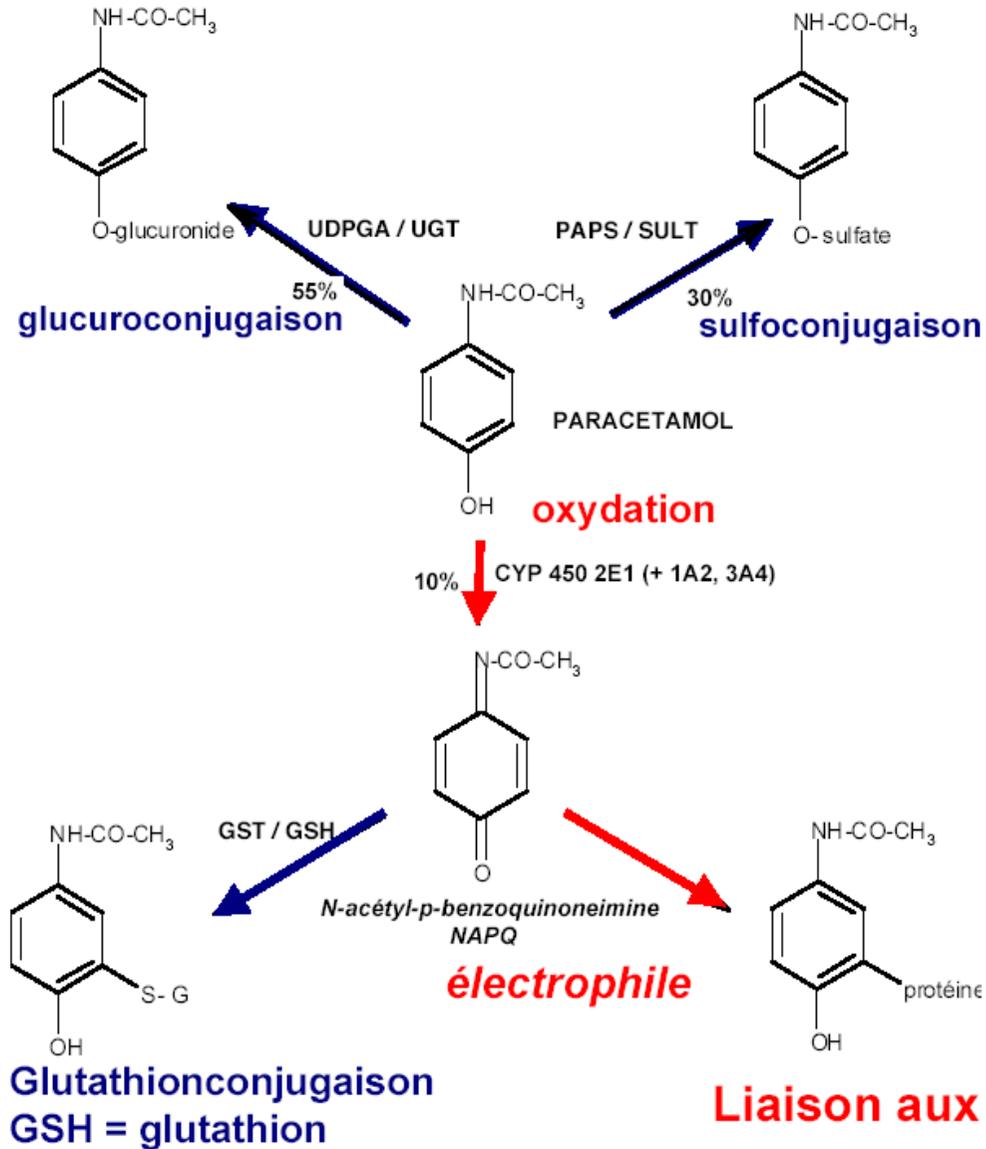
Andrew J. B. Wall, D. N. Bateman & W. S. Waring

Scottish Poisons Information Bureau, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK

Intoxications médicamenteuses: paracétamol

- DT: **150 mg/kg** chez l'adulte (max 8 g par boîte), **200 mg/kg** chez enfant < 6 ans
- [Paracet] H4 après ingestion > 150-200 µg/mL évocatrice et risque majoré
- Risque majoré si inducteurs enzymatiques
- **Nécrose hépatique irréversible, DIFFEREE 2^{ème} - 4^{ème} jour**
- Eventuellement tox rénale isolée
- Voie oxydative annexe du métabolisme: (N-acétyl-p-benzoquinonéimine)
- **Charbon activé + antidote N-acétylcystéine IV (ou orale)** le plus précocement possible (<H10)

I - MECANISME D'ACTION TOXIQUE



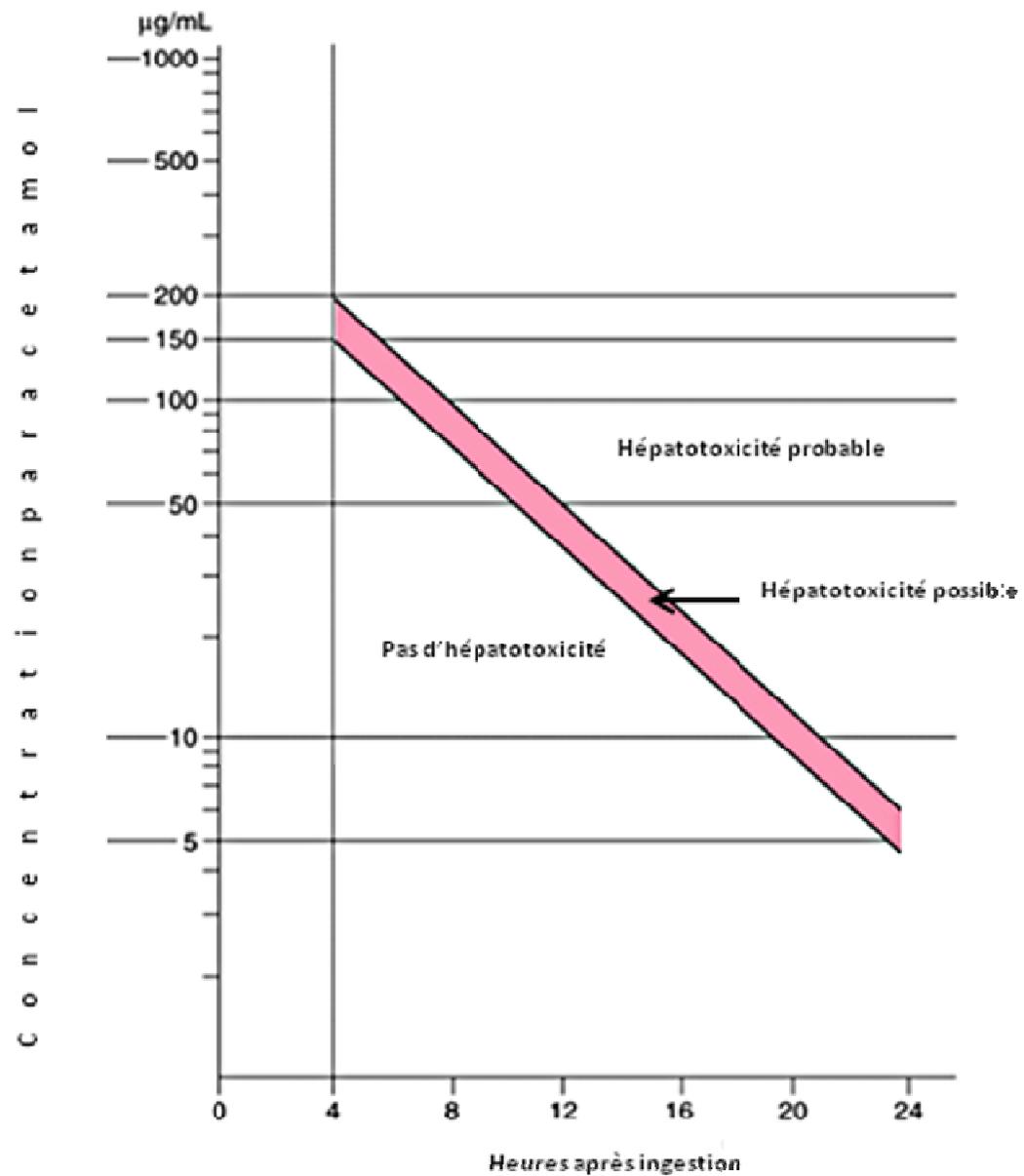
Formation d'un **métabolite toxique**

Organe cible = **foie**

— voies de détoxication :
conjugaisons ➔ élimination

— voies de toxification

Liaison aux protéines hépatiques 5



- **N-acétylcystéine** (NAC) Hidonac[®]

- IV :

- Dose de charge 150mg/kg sur 1 heure : moins de réaction allergique; (15-30 minutes ds RCP)
- Puis 50 mg/kg sur 4 heures
- Puis 100 mg/kg sur 16 heures.

- *Per Os :*

- *140 mg/kg en dose de charge puis 70 mg/kg toutes les 4 heures pendant 72 heures*

Intoxications médicamenteuses: salicylés

- peut être fatal chez l'enfant
- DT: **10 g** chez l'adulte; **100 mg/kg** chez l'enfant
- fréquence de l'**automédication** (+++)
- Clinique:
 - Troubles neurosensoriels: vertiges, céphalées, hypoacousie, acouphènes
 - Douleurs épigastriques, vomissements, nausées
 - Fièvre, troubles de l'hydratation, hypoglycémie.
- désordres acido-basiques: **alcalose respiratoire** par hyperventilation puis **acidose métabolique**

Salicylémie (mg/l)

250 1er signes = **stimulation SNC**...: alcalose respiratoire (enfant : rare)

350 ↗ : hyperpnée, acouphènes, hypoacousie, vertiges, agitation,
troubles métaboliques : **hyperthermie** +++

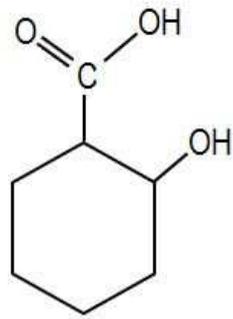
500 troubles métaboliques ↗ ↗

enfant : **troubles de la conscience, convulsions, deshydratation** +++

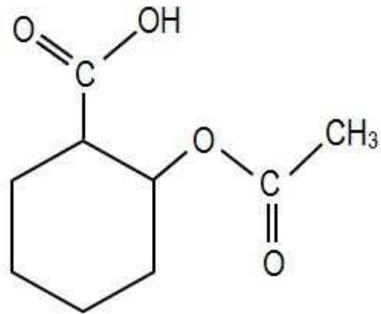
adulte : léthargie

700 épuisement respiratoire ⇒ acidose mixte
coma + convulsions

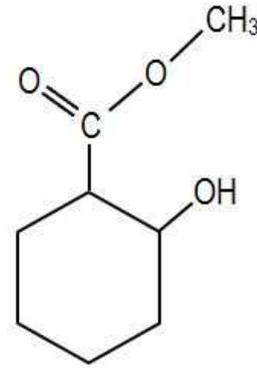
900-1200 **décès** par défaillance respiratoire ou cardiovasculaire



Salicylic acid



Aspirin
(acetylsalicylic acid)



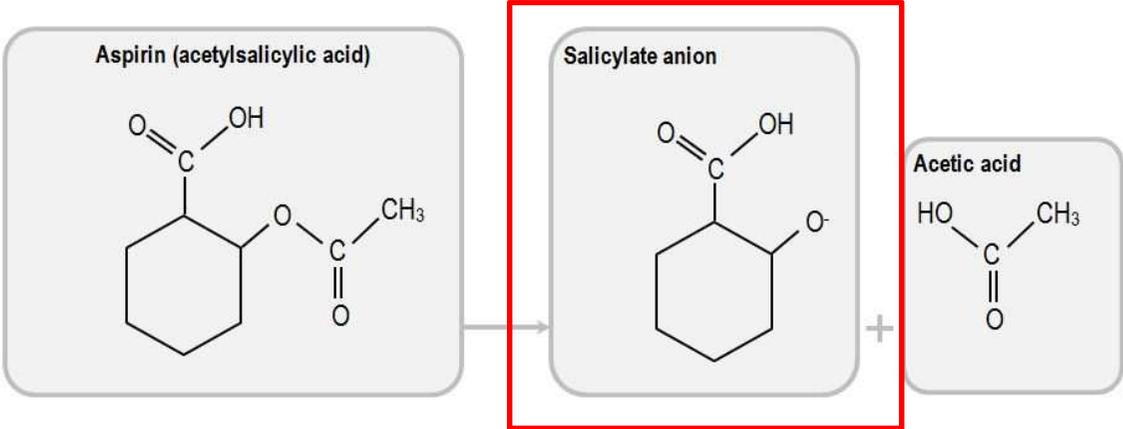
Methyl salicylate
(methyl salicylate)

<http://www.derangedphysiology.com/php/Acid-Base-Disturbance/images/salicylate%20and%20aspirin%20molecules.JPG>

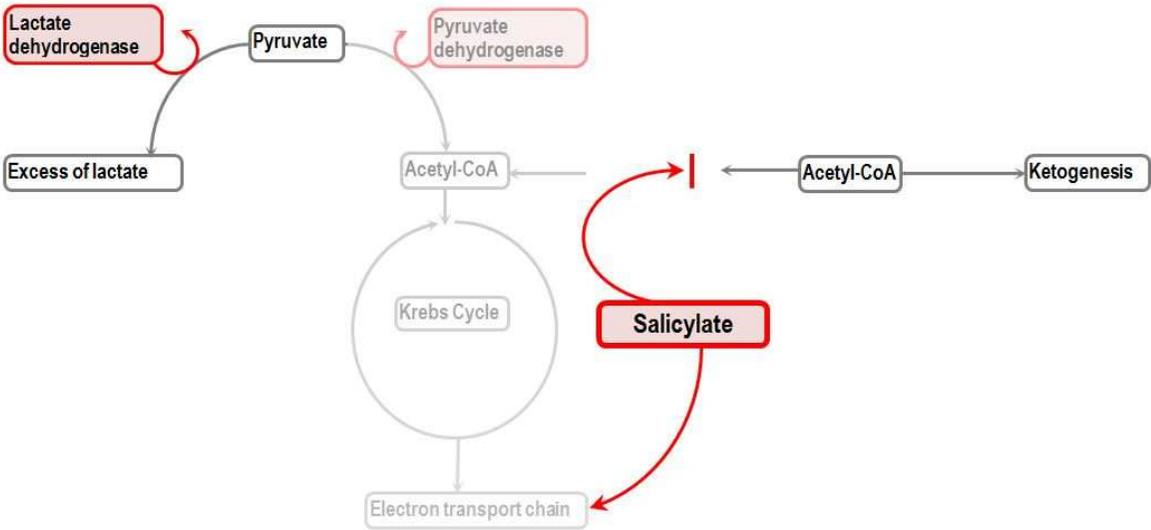
Mécanisme de l'alcalose respiratoire initiale?

- Augmentation de la sensibilité des centres respi au CO₂
- => Tachypnée d'origine centrale

Mécanisme du trou anionique



Mécanisme de l'acidose lactique et de l'acidocetose



Intoxications médicamenteuses: salicylés

- Diurèse alcaline
- EER:
 - salicylémie > 1000 mg/L
 - IR anurique
 - Acidose non contrôlée

Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup

David N. Juurlink, MD; Sophie Gosselin, MD; Jan T. Kielstein, MD; Marc Ghannoum, MD; Valéry Lavergne, MD, MSc;
Thomas D. Nolin, PharmD, PhD; Robert S. Hoffman, MD*; on behalf of the EXTRIP Workgroup[†]

Ann Emerg Med. 2015;66:165-181.

Intoxications médicamenteuses: cardiotropes

Classes pharmacologiques	Toxiques
<i>Avec effet stabilisant de membrane</i>	
Anti-arythmiques classe 1 Vaughan-Williams	Quinidine, lidocaïne, phénytoïne, mexiletine, cibenzoline, procaïnamide, disopyramide, flecaïnide, propafenone
β-bloquants classe 2 VW	Acebutolol, oxprenolol, propranolol, pindolol, labetalol, metoprolol, nadolol, pinbutolol
Antidépresseurs polycycliques	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, ...
Antiépileptiques	Carbamazepine, phénytoïne
Neuroleptiques	Phénothiazines
Antipaludéens	Chloroquine, quinine
Autres	Cocaïne
<i>SANS effet stabilisant de membrane</i>	
Inhibiteurs calciques	Dihydropyridines (nicardipine, nifedipine...) et non-dihydro (verapamil, diltiazem)
Autres	Meprobamate, colchicine, autres β-bloquants, certains anti-H1, organosphosphorés, plantes (aconit, if, laurier, belladone...)

Intoxications médicamenteuses: cardiotropes

- La plus fréquente: **β -bloquants** (classe 2 VW, sauf sotalol propriétés de classe 3 et labetalol α -bloquant)
 - Ino, chrono, dromo, bathmotrope neg (+ effets metab: hypoK+, hypoGly)
 - ± effet **stabilisant de membrane**: acebutolol, labetalol, propranolol
 - Formes sévères: propranolol++ (effet stabilisant, manif neuro)

Suspicion intox β -bloquant
(FC<50 bpm, PAS<100 mmHg)



Trt sympto:

- Atropine (FC<50 bpm)
- Remplissage prudent (PAS<100 mmHg)
- Bicarb (QRS>120 msec)
- \pm IVA
- CA \pm répété



en REA +++

1^{ère} intention:

- Dobu
- Isoprenaline si sotalol
- Glucagon



2^{ème} intention:

- Adre/NA
- *Isl euglycemique*



3^{ème} intention:

- EES, ACP...

D'après Urgences toxicologiques de l'adulte, Danel et Megarbane, Arnette

Intoxications médicamenteuses: cardiotropes

- **Inhibiteurs calciques** (classe 4 VW):
 - Dihydropyridines (**nicardipine**, nifedipine, amlodipine): vasodilatateurs+++=> hypoTA + tachycardie réflexe
 - NON-dihydropyridines (**verapamil**, diltiazem): tox cardio => hypoTA + bradycardie
- **Manif cliniques: rapidement** après ingestion
 - hypoTA+++=> CHOC
 - => trbles conscience, convulsions, IRA, hyperGly, acidose lactique, infarct méésentérique, CIVD...

Suspicion intox ICA

(FC<50 bpm, PAS<100 mmHg)

Trt sympto:

- Atropine (FC<50 bpm)
- Remplissage prudent (PAS<100 mmHg)
- CaCl
- ± IVA
- CA ± répété

en REA+++

Rationnel Isl euglycémique

ICA=>

- Inhib production isl
- Isl-résistance

=> Isl **améliore** la réponse au Ca dc **l'inotropisme**

1^{ère} intention:

- Catécholamines si échec du remplissage

2^{ème} intention:

- Isl euglycémique
- *Glucagon*

3^{ème} intention:

- EES, ACP...

Intoxications médicamenteuses: cardiotropes

- **Digitaliques** (Digoxine® et Hemigoxine®, laurier rose):
 - Dose tox: 2mg sur cardiopathie, 5 mg sur cœur sain
 - Mécanisme: **inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase** myocardique et vasculaire=>
/ Na⁺ intracellulaire=>/ Ca⁺ intracellulaire=>/ contractilité
- A doses toxiques: / automaticité, excitabilité, dépolarisations prématurées, K⁺ extracellulaire, tonus sympathique et vagal=> **dysrythmies ventriculaires et trbles conductifs**
- Manif cliniques: Attention **faussement rassurante, trbles dig précoces+++**, **trbles cardio** (ts sont possibles) parfois différés (6h),
- Bio: hyperK⁺ (facteur pronostique), digoxinémie (*+oleandrine si laurier*)
([Digo]_{ther} = 0,8-2 ng/mL)

Intoxications médicamenteuses: cardiotropes

- Traitement:
 - Atropine
 - **Ac antidigoxine DigiFab[®] +++**

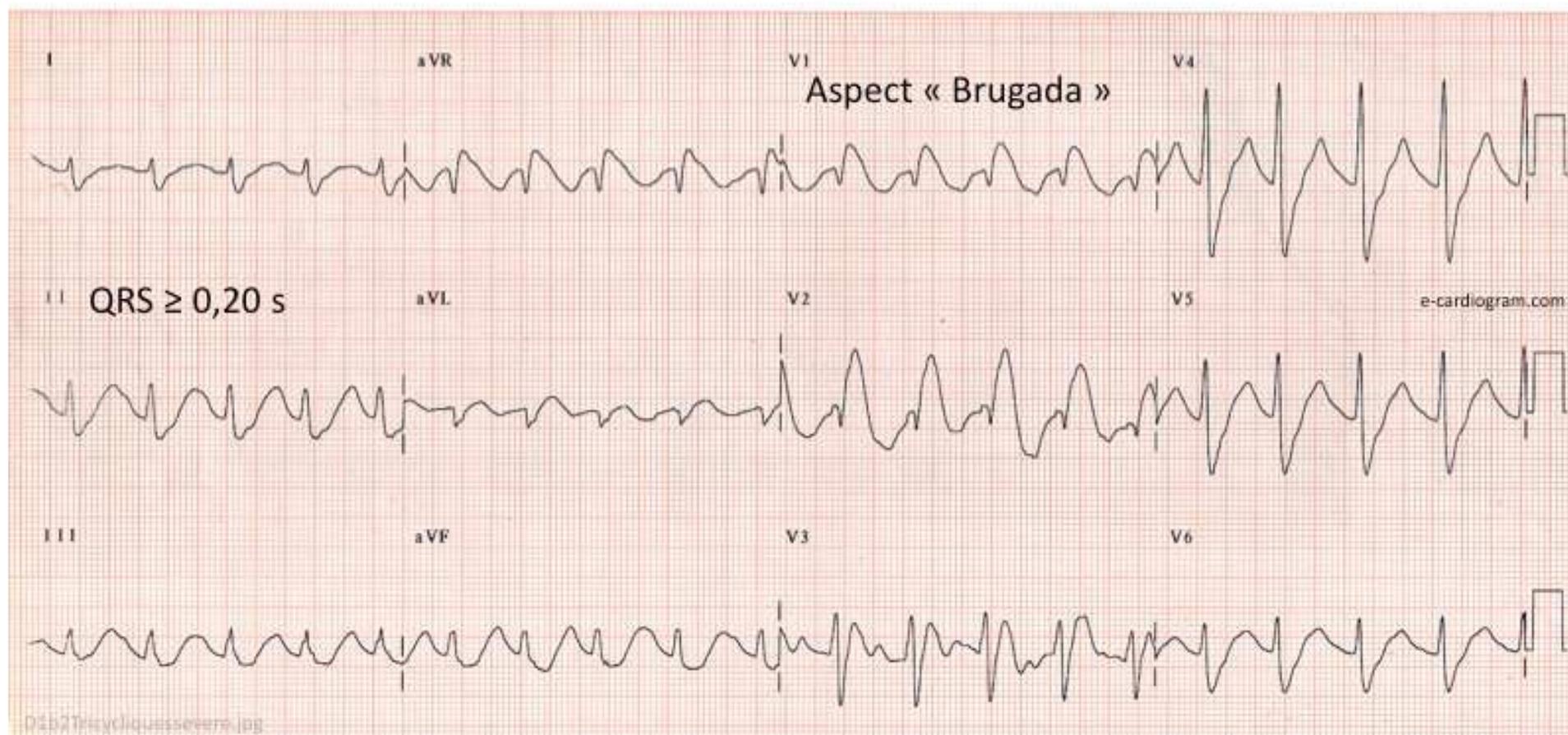
Intoxications médicamenteuses: psychotropes

- **Benzodiazépines**: coma calme, hypotonique, \pm dép respi (agitation paradoxale possible enfant/âgé)
 - Complications non spécifiques
 - Trt:
 - Symptomatique+++ (IVA si nécessaire)
 - *Flumazenil*
- **Carbamates**: syndrome « ébrieux initial », choc hypovol, vasoplégie, cardiogénique
 - Trt: symptomatique +++

Intoxications médicamenteuses: psychotropes

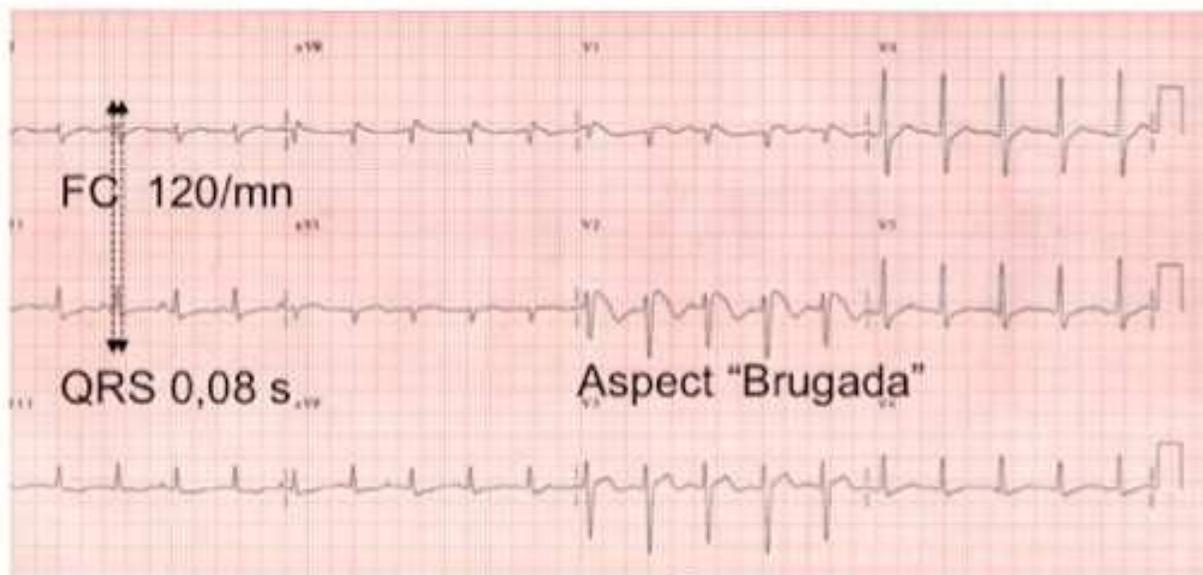
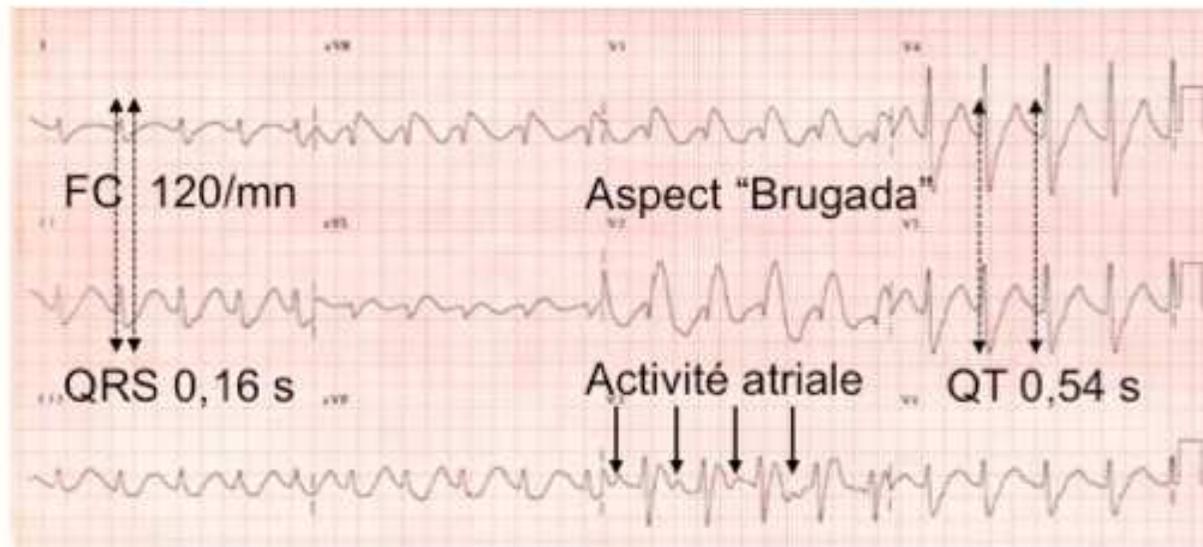
- **Benzodiazépines:** coma calme, hypotonique, \pm dép respi (agitation paradoxale possible enfant/âgé)
 - Complications non spécifiques
 - Trt:
 - Symptomatique+++ (IVA si nécessaire)
 - *Flumazenil*
- **AT polycycliques:** effets anticholinergiques/atropiniques:
 - **Encéphalopathie:** agitation, hallu,...convulsions, syndrome pyramidal ou coma peu profond hypotonique
 - Syndrome atropinique
 - Trbles **cardio+++**
 - acidose lactique, hypoK+ de transfert, hypoxémie/hypercapnie

Antidépresseurs tricycliques (intoxication sévère)



A dose toxique, tachycardie et élargissement des QRS non spécifique d'un bloc de branche. Les QRS parfois très larges et bizarres traduisent un **bloc intraventriculaire** dangereux au-delà de 0,12 sec. La repolarisation évoque parfois un **syndrome de Brugada**.

Antidépresseurs tricycliques (effet des bicarbonates)



Intoxications médicamenteuses: psychotropes

- ISRS: venlafaxine, fluoxetine...
- Clinique:
 - Neuro: confusion, agitation, ..., convulsions, synd pyramidal
 - Respi: tachypnée
 - Cardio: tachycardie, trbles conduction (rares)
 - Autres: synd serotoninergique: fièvre, diarrhée, sueurs, convulsions, rhabdomyolyse...

Intoxications médicamenteuses: psychotropes

- Neuroleptiques:
 - phénothiazines NRLP (chlorpromazine...), antiH1 (doxylamine, alimemazine...)
 - Butyrophenones (halopéridol, droperidol...)
 - Benzamides substituées (amisulpride, tiapride...)
- Manif cliniques:
 - Neuro: coma calme + myosis (NRLP sédatifs), synd extra-pyramidal+agitation convulsions (phénothiazines, butyrophenones), synd anticholinergique (anti-H1)
 - Respi: dep respi modérée
 - Cardio: allongement QT, ESM (phénothiazines)
 - Syn malin des NRLP
 - Bio: faux-pos ATC
 - Trt: symptomatique

Intoxications médicamenteuses: psychotropes

- **Acide valproïque:**
 - Neuro: somnolence, confusion, coma calme hypotonique, convulsions
 - Cardio: Collapsus, bradycardie
 - Dép respi
- Bio: **acidose lactique (TA élevé)**, cytolyse hép, thrombopénie, hyperammoniémie, hypoNa⁺
- TDM cérébral: œdème
- Facteurs pronostiques: acidose lactique, œdème, [Valpro]> 850 mg/L
- Trt: sympto, **L-carnitine** (si acidose, IHC, œdème, c°), CA répété si LP, EER

Intoxications médicamenteuses: psychotropes

- Lithium
- Clinique:
 - **digestifs +++**
 - neurologiques: confusion, convulsion
 - **cardio**: trbles repolarisation; BAV; élargissement QRS; Brugada; attention **choc vasoplégique**
 - NB: **attention formes LP**
- Bio:
 - $Li > 1,2$ mmol/L: attention discordance Li/clinique
 - IRA
 - acidose
 - hyperCa...
- Facteurs pronostiques:
 - Patient trté par Li
 - Trbles cardio
 - IR
 - +/- Li élevée, $Li_{\text{intraerythrocytaire}}/Li_{\text{plasm}} > 0,4$

Intoxications médicamenteuses: lithium

- Hydratation+++
- Irrigation intestinale au PEG (« whole bowel irrigation »)
- EER+++

Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup

*Brian S. Decker, David S. Goldfarb, Paul I. Dargan, Marjorie Friesen, Sophie Gosselin, Robert S. Hoffman,
Valéry Lavergne, Thomas D. Nolin, and Marc Ghannoum on behalf of the EXTRIP Workgroup*

Clin J Am Soc Nephrol 10: 875–887, 2015.

Orientation devant perturbation biologique

Acidose métabolique à trou anionique TA élevé $[(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)] > 17 \text{ mEq/L}$

Lactates élevés expliquent le TA	Lactates élevés N'expliquent PAS le TA
<p>Tox directe: Biguanides Salicylés Paracetamol Cyanure CO ARV Theophylline et adrenergiques Propylene glycol</p>	<p>Mécanismes indirects: Salicyles Ethylene glycol (acide glycolique) Methanol (acide formique) Paraldehyde (acetate)</p>
<p>Mécanismes indirects: Collapsus cardio vasculaire Sepsis sévère Convulsions+++ IHC Ischémie sévère</p>	<p>Mécanismes indirects: IR Acidocetose (jeûne, diabète, OH chronique)</p>

Orientation devant perturbation biologique

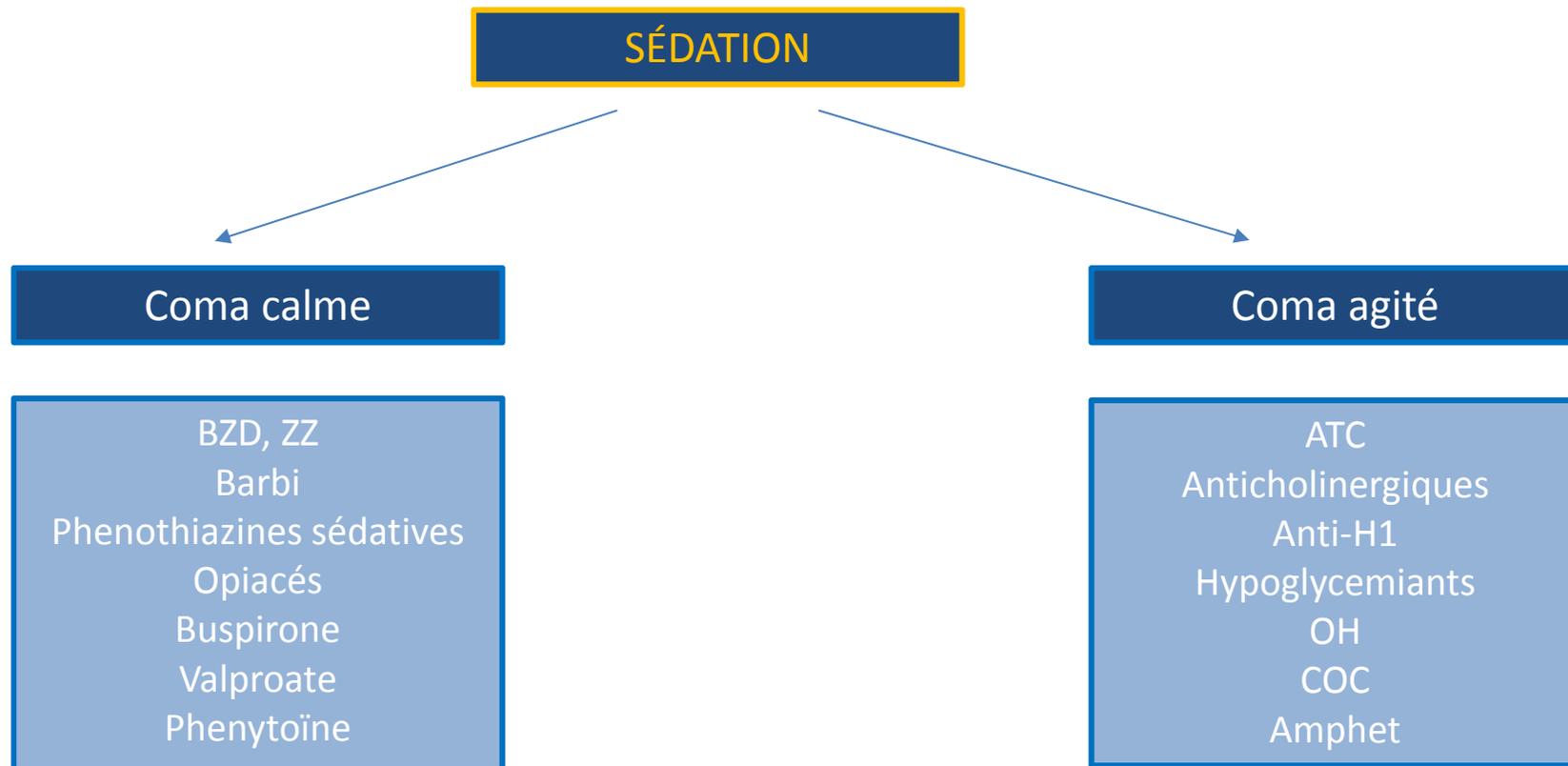
Etiologie	Trou osmolaire	Trou anionique
Ethanol	↑	N
Ethylene glycol	↑	↑
Methanol	↑	↑
Isopropanol	↑	N
Autres OH toxiques	↑	±N
Acidose lactique	N	↑
Acidocetose	↗	↑
IRA	N	↗

TO: $\text{osm mesurée} - \text{osm calculée}$, N= 10-15 mosm/kg

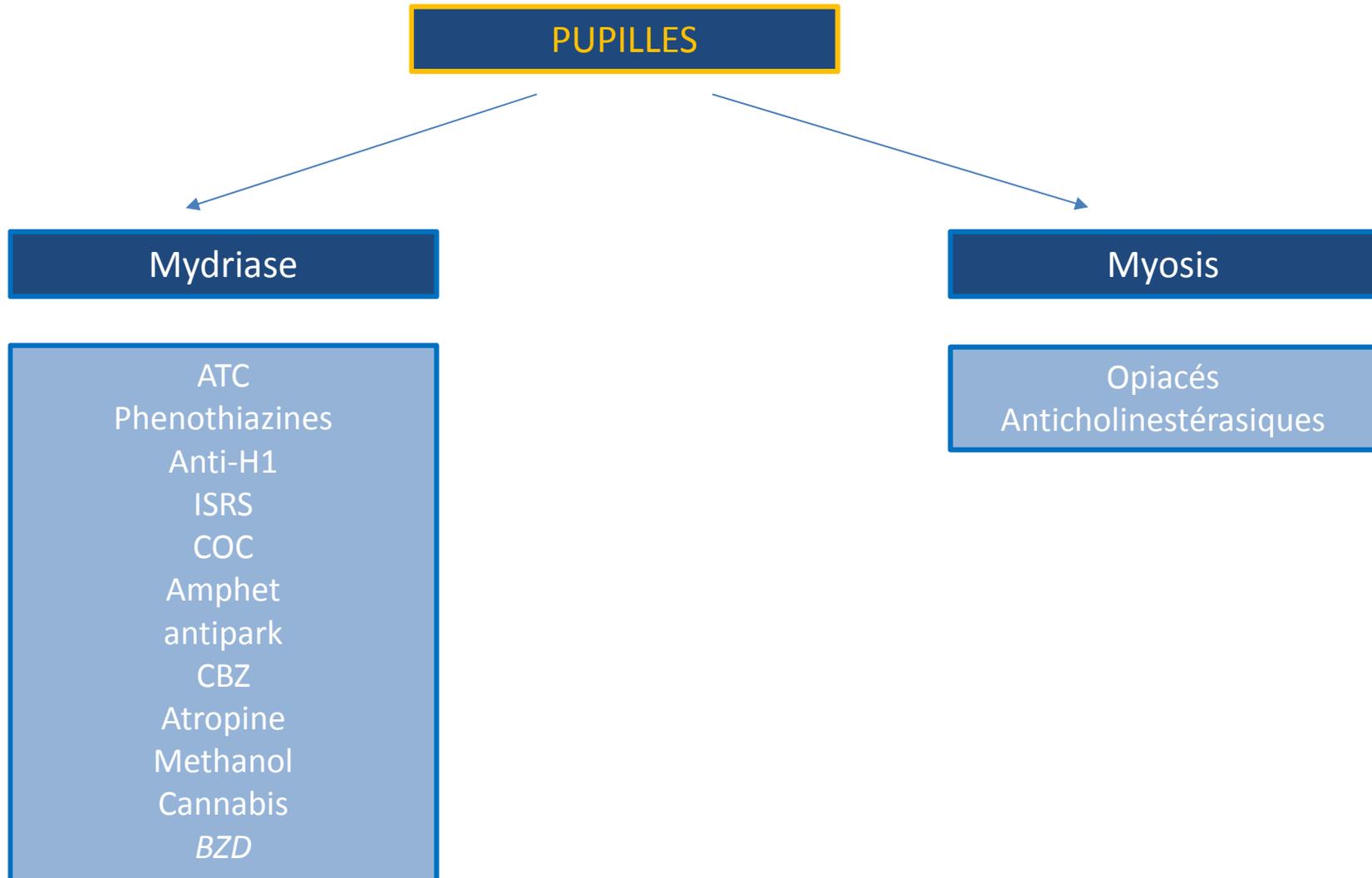
Osm calculée: $1,86 [\text{Na}^+] + [\text{urémie}] + [\text{Gly}]) / 0,93$

Unités Na...: mmol/L

Orientation diagnostique



Orientation diagnostique



Orientation diagnostique

MOUVEMENTS ANORMAUX

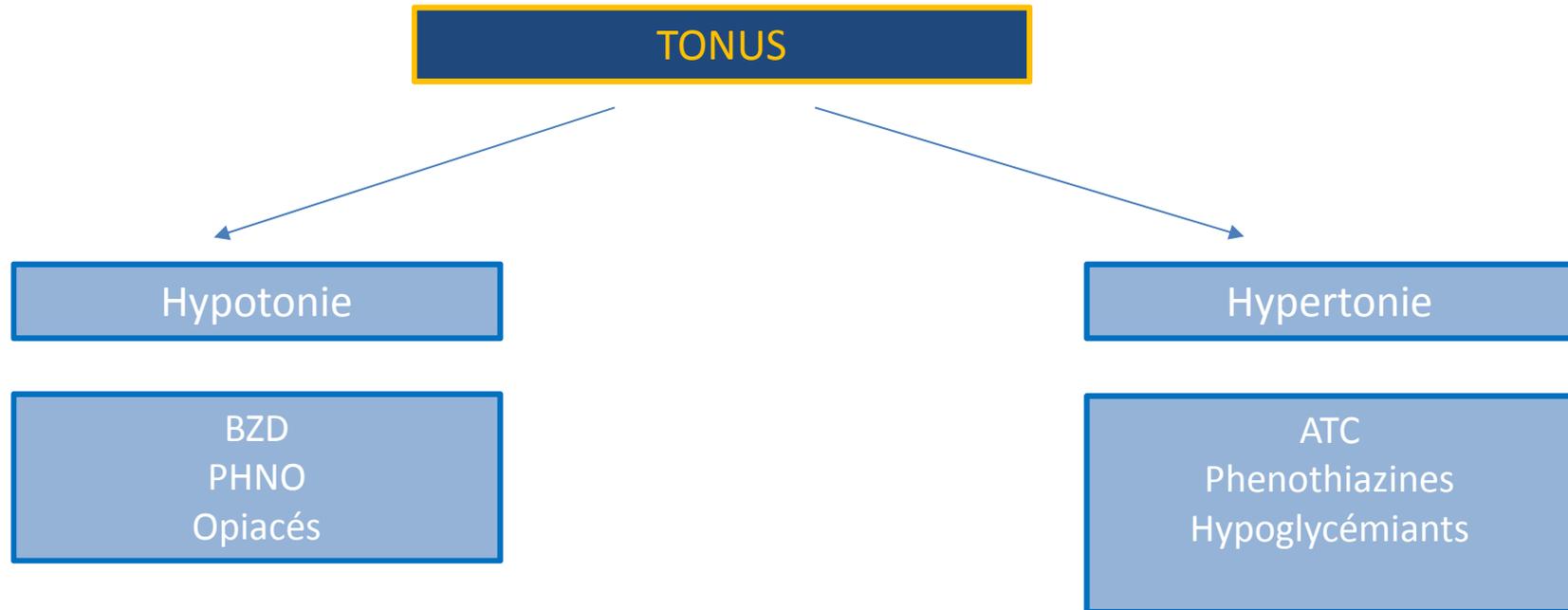
Convulsions

ATC
Phénothiazines
Anti-H1
COC
Amphet
Li
Isoniazide
CBZ
Chloralose
CO
Sevrage de sédatifs

Myoclonies

ATC
ISRS
Amphet
Li
Valpro
Anti-H1
Chloralose
Anticholinestérasiques
Anoxie cérébrale

Orientation diagnostique



Orientation diagnostique

Syndrome pyramidal

ATC
Phenothiazines
Anti-H1
Hypoglycemiants
CO
Anoxie cérébrale

Syndrome extra-pyramidal

NRLP
CO

Orientation diagnostique

Haleine

Ethanol
Methanol
Hydrocarbures
Ether
Cyanure (amande)
Arsenic (ail)
Corps cetoniques

Hallucinations

Anticholinergiques
Champignons (psilocibine)
Mescaline
Datura, Belladone
Anti-H1
Antipark
Tramadol
Cannabis

OAP lésionnel

Gaz tox
Inhalation liquide gastrique
Ingestion hydrocarbures
Fumées d'incendie
Héroïne
COC
Chloroquine
Paraquat

Orientation diagnostique

Urines foncées

Hémolyse intravasculaire
MetHb (poppers, dérivés
nitrés, AL)

Hyperthermie

NRLP
ISRS
IMAO
Ecstasy
Salicylés
COC
Hormones thyroïdiennes
Anesthésiques

Diarrhée

Colchicine
Digitaliques
Li
Hormones thyroïdiennes
Metaux lourds
Anticholinestérasiques
Serotoninergiques

OAP lésionnel

Gaz tox
Inhalation liquide gastrique
Ingestion hydrocarbures
Fumées d'incendie
Héroïne
COC
Chloroquine
Paraquat

Analyse toxicologique?

- Identifier/doser le toxique
- Intérêt si spécifique et si modifie la pec:
 - Paracetamol+++ (tjs demander si abs ou manque de fiabilité des données/tox incriminés)
 - Salicylés
 - Acide valproïque
 - Carbamazepine
 - Phenobarbital
 - Digoxine
 - Theophylline

Conclusion: PEC générale d'un intoxiqué

- Défaillance vitale?
- Circonstances de découverte => Evaluation risque:
 - DSI (attention ± fiable si volontaire)
 - Forme galénique (LP??)
 - Délai
 - Terrain
- Toxidrome? abs de signes de focalisation?
- Intox grave (qté, clinique, terrain)=> REA
- Attention discordance état initial/risque
- Trt: SYMPTOMATIQUE (± antidote), décont digestive, épurateur
- Bilan bio > analyse tox
- Evaluation psychiatrique si intox volontaire

Conclusion

**MÉDICAMENTS =
HORS DE PORTÉE DES ENFANTS**



**TOUJOURS METTRE LES MÉDICAMENTS DANS
UN PLACARD EN HAUTEUR ET FERMÉ À CLÉ.**

POUR SAVOIR COMMENT ÉVITER LES ACCIDENTS DOMESTIQUES,
COMMANDEZ GRATUITEMENT NOTRE BROCHURE SUR www.inpes.sante.fr

**PRODUITS MÉNAGERS =
HORS DE PORTÉE DES ENFANTS**



**TOUJOURS RANGER VOS PRODUITS MÉNAGERS
EN HAUTEUR OU DANS UN PLACARD FERMÉ À CLÉ.**

POUR SAVOIR COMMENT ÉVITER LES ACCIDENTS DOMESTIQUES,
COMMANDEZ GRATUITEMENT NOTRE BROCHURE SUR www.inpes.sante.fr

