

GÉNÉRALITÉS EN TOXICOLOGIE ET CONDUITE A TENIR

**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE
BKO/USTTB, MED6
Année 2019 – 2020**

**Dr COULIBALY Sanou K,
MD., PhD., Toxicologie
GSM: 00223 76730956
Email: sanoucoul@yahoo.fr**

Titre de la leçon	Généralité en Toxicologie
Date et heure	11/01/2020; 10 – 12 h
Durée	4 heures
Enseignant	Dr COULIBALY Sanou K
importance	Pour tout médecin généraliste ou spécialiste, la prise en charge (PEC) d'une intoxication (aiguë ou chronique) passe obligatoirement par la maîtrise des notions générales. La démarche diagnostique , les techniques de PEC et les informations sur les produits (origines, RCP,...) sont des outils nécessaires pour un Toxidrome .
Objectif d'apprentissage	A la fin de la leçon les étudiants seront capable de : <ul style="list-style-type: none"> - Définir: toxicologie, intoxication, toxique, dose maximale sans effet néfaste observable, - Différencier une intoxication aiguë, subaiguë et chronique, - Citer les types et les formes d'intoxication, - Décrire un toxique fonctionnel et lésionnel. - Décrire les étapes d'une démarche diagnostic en Toxicologie.

Plan	I. Introduction II. Généralités III. Types d'intoxications IV. Formes d'intoxications V. Métabolisme des toxiques VI. Classification des toxiques VII. Démarche diagnostique VIII. Prise en charge
Compétences attendues	A la fin de la leçon les étudiants devront : <ul style="list-style-type: none"> - Maitriser les termes : intoxications Aiguës, subaiguës et chroniques, - poser le diagnostic d'une intoxication - connaître les indications et C.I pour une meilleur PEC.
Matériaux et ressources	Supports du cours, Livres, Articles de revue, Lien URL
Méthode d'apprentissage	Exposé en face à face, Travaux dirigés
Méthode d'évaluation	Synthèses cliniques, Questions à réponse courte et à choix multiples
Pré-requis	Connaissance en sémiologie et pathologie médico-chirurgicale

I. INTRODUCTION

1. Concept: longtemps reconnue comme étant la science des poisons c-à-d, l'étude des effets néfastes d'un **xénobiotique** sur les organismes vivants).

PARACELSE (1493-1541): décrit pour la 1^{ère} fois, les symptômes des intoxications chroniques aux mercures (Hg) et aux arsenics (As) «*Aucune substance n'est un poison en elle-même, c'est la dose qui fait le poison*».

Question?

I. INTRODUCTION

► Pour tout praticien, la prescription doit être accompagnée de la connaissance des effets indésirables possibles des médicaments.

2. Sous disciplines de la toxicologie

- **Toxicologie légale**: expertise médico-légale.
- **Toxicologie analytique**: identifier le produit dans les fluides corporels, le contenu gastrique, les emballages suspects,...

I. INTRODUCTION

- **Toxicologie clinique**: traiter les effets toxiques et activer l'élimination des molécules,
- **Toxicologie environnementale**: pollution de l'air, eau, l'aliment.
- **Toxicologie professionnelle**,
- **Toxicologie réglementaire**.

II. GÉNÉRALITÉS

1. Définition

1.1. Toxicologie: étude de la **nature** et du **mécanisme de toxicité** des substances (xénobiotiques) sur des organismes vivants.

1.2. Intoxication: atteinte d'un organisme par un **produit toxique** causant un **effet nocif** sur l'ensemble du système organique ou sur un organe particulier.

II. GÉNÉRALITÉS

1.3. Toxiques ou Poisons: toutes substances dont l'introduction dans l'organisme (par quelques voies que ce soit: orale, rectale, parentérale, cutanée, oculaire,....) entraînent des troubles d'une ou de plusieurs fonctions et dont la gravité dépend de la dose.

II. GÉNÉRALITÉS

1.3.1. Effets toxiques à seuil de dose: substances qui provoquent, au delà d'une certaine dose, des dommages dont la gravité est proportionnelle à la dose absorbée.

- **Dose maximale sans effet néfaste observable** (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level): dose limite en dessous de laquelle l'effet n'a théoriquement pas lieu de survenir.

II. GÉNÉRALITÉS

1.3.2. Effets toxiques sans seuil de dose: substances, même infimes, pénétrant dans le corps humain provoquent des effets néfastes. **Exemple: phosphore d'alumine (phostoxin[®]); Acide cyanhydrique,**

III. TYPES D'INTOXICATIONS

Volontaires, criminelles, professionnelles, accidentelles, infligées

1. Intoxications volontaires

1.1. suicidaire (autolyse):

❖ **Etiologies:**

- Médicamenteuses: psychotropes, antidépresseurs,....
- Non médicamenteuses: produits phytosanitaires,.....

1.2. intoxication récréative, toxicomaniaque:

❖ **Etiologies:** Alcool, hallucinogènes,...

2. Intoxications criminelles: cas d'empoisonnement.

III. TYPES D'INTOXICATIONS

3. Intoxications professionnelles

❖ Etiologies:

- **Benzolisme:** intoxication chronique au benzène.
- **Saturnisme:** intoxication chronique au plomb.
- **Silicose:** intoxication par inhalation répétée des poussières de silice.
- **Asbestose:** intoxication par inhalation répétée de fibre d'amiante.

III. TYPES D'INTOXICATIONS

- **Anthracose:** intoxication par inhalation répétée des poussières de charbon.
- **Sidérose:** intoxication par exposition aux particules de fer.
- **Hydrargyrisme:** intoxication par exposition au mercure.

III. TYPES D'INTOXICATIONS

4. Intoxications accidentelles

4.1. Accidents thérapeutiques

❖ Etiologies:

Erreurs thérapeutiques: posologie, transposition, transcription, transvasations...

4.2. Animaux toxiques

❖ Etiologie:

- Morsures de serpent ou d'araignée, piqûres de scorpions,...

III. TYPES D'INTOXICATIONS

4.3. Intoxications alimentaires

❖ Etiologies:

- toxines botuliniques (graves),
- salmonelloses (bénigne),
- colorants alimentaires...

5. Intoxications infligées: ridiculiser, endormir, avoir des aveux...

❖ Etiologies:

- benzodiazépines, Laxatifs stimulants,...

IV. FORMES D'INTOXICATIONS

Aiguë, subaiguë, chronique

1. Intoxication aiguë: Exposition de courte durée (\leq 24h) au produit toxique (dose unique ou fractionnée), dont l'absorption est rapide, évoluant vers la guérison ou le décès.

2. Intoxication subaiguë: Exposition fréquente ou répétée (\leq 1semaine) au produit toxique à doses fractionnées dont l'absorption est lente et évolue vers la guérison ou complications parfois irréversibles.

IV. FORMES D'INTOXICATIONS

3. Intoxication chronique: Exposition répétée sur plusieurs mois, années, avec accumulation du toxique et dont la quantité éliminée inférieure à la quantité absorbée. Exemple: Expositions professionnelles.

V. CLASSIFICATION DES TOXIQUES

1. Fonctionnels:

Inhibition temporaire d'une fonction normale de l'organisme. La symptômes et l'évolutions dépendent de la concentration plasmatique. **Exemple: psychotropes cardiotropes....**

V. CLASSIFICATION DES TOXIQUES

2. Lésionnels:

✓ Lésions des organes ou des cellules cibles. Les symptômes peuvent persister malgré la disparition du toxique dans l'organisme. La toxicité dépend de la concentration maximale au niveau de l'organe cible.

✓ Evolution non dépendante de la Concentration plasmatique. Exemple: produits caustiques digestifs, paracétamol,...

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Elle est facile s'il existe les éléments suivants:

- témoin,
- boîte de médicament vide,
- reste d'aliments,...

1. Etapes d'une démarche diagnostique (4):

1.1. Affirmer le diagnostic, en fonction:

- circonstances d'intoxication,
- symptômes, et examens complémentaires.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

1.2. Evaluer la gravité:

- effets propres du toxique: nature, dose, cinétique,
- terrain: enfants, vieillards, tares associées....,
- altération des fonctions vitales;

1.3. Juger de la nécessité du traitement

- symptomatique, évacuateur, épurateur, spécifique.

1.4. Déterminer si besoin, les mesures préventives.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

2. Diagnostic

2.1. Interrogatoire: patient ou son entourage.

2.1.1. Circonstance: Toxique, intoxication, intoxiqué

✓ Tentative de suicide:

Données fournies par le patient sur la nature et la dose du toxique. En cas des troubles de la conscience, chercher un emballage vide, lettre, ordonnance, notion d'ATCD de tentative d'overdose, conflit famille ou professionnel. Si possible, recours à l'entourage ou au médecin traitant.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

✓ Intox. accidentelles:

- **Fréquent chez l'enfant**, à domicile

- **Adulte:** ingestion d'un produit transvasé ou déconditionné, exposition lors d'une mauvaise manipulation sans respect des consignes de sécurité.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

✓ Intox. professionnelles:

Sur le lieu de travail, lors de manipulation ou exposition.

La relation avec une exposition professionnelle risque d'être méconnue si les symptômes surviennent **à domicile** après un intervalle libre de plusieurs semaines, mois, années.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- ✓ Toxicomanies: traces d'ingestions, symptomatologie,..
- ✓ Intoxication par erreur thérapeutique

Fréquent chez les enfants et les personnes âgées, en présence de **symptôme non expliqué par une maladie**.

Causes: enfant (antitussifs); adultes (cardiotropes, sédatifs, théophyllines).

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

3. Toxidrome (Symptômes et étiologies)

Dépendent de la nature du toxique.

3.1. Troubles neurologiques Centraux:

- **Coma calme/hypotonie**: benzodiazépine, barbiturique;
- **Coma agité**: alcool, antidépresseurs tricycliques, phénothiazine, CO, antihistaminiques.
- **Syndrome extrapyramidale**: neuroleptiques.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- **Myosis serré**: opiacés, anticholinestérasques
- **Mydriase peu réactive**: antidépresseurs tricycliques, atropine, cocaïne, antiparkinsoniens;

3.2. Atteintes du système nerveux autonome:

3.2.1. Syndrome cholinérique (muscarinique et nicotinique)

➤ **Syndrome muscarinique**: sueurs, hypersécrétions muqueuses (larmoiement, sialorrhée, bronchorrhée, diarrhée), bradycardie, myosis et vomissement.

Etiologies: Acétylcholine; organophosphorés (OP),

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

➤ **Syndrome nicotinique**: tachycardie, HTA, fasciculations musculaires, paralysie.

Etiologies: nicotine, insecticides nicotiniques, OP

3.2.2. Syndrome anticholinergique (atropinique): sécheresse cutanéomuqueuse, soif, hyperthermie, mydriase, tachycardie, rétention d'urine, délire, hallucinations, agitation, hyperventilation.

Etiologies: atropine, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, parkinsonien, belladone

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

3.2.3. Syndrome sympathomimétique (adrénergique): agitation, convulsion, HTA/hypoTA, tachycardie, hypokaliémie, hyperglycémie, hyperlactatémie, leucocytose.

Etiologie: caféine, théophylline, amphétamine, cocaïne, envenimations scorpioniques.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

3.2.4. Syndrome narcotique (opiacés): dépression du SNC, hypoTA, myosis, hypoventilation.

3.2.5. Syndrome de sevrage: insomnie, hallucination, agitation, sueurs, mydriase diarrhée, tachycardie, crampes.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

3.3. Troubles cardio-circulatoires: atteintes cardiotoxiques liées à une diminution de la contractilité et de la conduction. **Etiologie:** Digoxine.

3.4. Troubles digestifs: vomissement, diarrhée...

3.5. Atteinte hépatique: nécrose, stéatose hépatique,

3.6. Atteinte rénales: IRA, pyélonéphrites,...

3.7. Atteinte cutanéomuqueuses: LEAD, toxidermie,...

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4. Examens complémentaires

Perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique et glycémique, peuvent être observées et compromettent à elles seules le pronostic vital.

La glycémie et l'ionogramme sanguin doivent être systématique pour toute intoxication.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4.1. Hypoglycémie toxique:

Etiologie: Alcool, aspirine, chloramphénicol, colchicine, propranolol, quinine, phénothiazine,...

4.2. Hyperglycémie toxique: rare, secondaire: augmentation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4.3. Hyperkaliémie toxique:

- Augmentation de l'apport de potassium (chlorure de potassium ou les pénicillines).
- Diminution de l'excrétion rénale de potassium (diurétiques épargnant le potassium, les ciclosporines, les IEC, AINS, lithium).
- Transfert extracellulaire de potassium (bétabloquants, digitaliques, arginine monohydrochloride).

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4.4. Hypokaliémie toxique:

- *Perte digestive* (diarrhée, vomissement): digitaliques, colchicine, laxatifs, émétiques, ATB (cyclines, néomycine...);
- *Pertes urinaires* par augmentation de la kaliurèse: corticoïdes, diurétiques...;
- *Transfert intracellulaire de potassium* (chloroquine, insuline, théophylline, bêta-adrénergiques).

VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4.5. Hyponatrémie: secondaire à une déshydratation par pertes digestives, cutanées ou rénales avec perturbation des mécanismes régulateurs.

4.6. Hypercalcémie. : augmentation de la résorption osseuse de calcium (ostéomalacie par accumulation osseuse d'aluminium empêchant la fixation du calcium).

VIII. TRAITEMENT

1. Traitement spécifique (1/4):

- Administrer un antidote s'il existe et le plus précocement possible.

Antidotes par ordre alphabétique	Toxiques
Acide dimercaptosuccinique	Plomb, arsenic, mercure et or
Acide folinique	Méthotrexate
Anticorps anti-digitaliques	Digitaliques
Atropine	Anticholinestérasiques
Bicarbonate de sodium molaire	Stabilisants de membrane
Bleu de méthylène	Méthémoglobinisants (poppers, nitrites)
Calcitetracemate disodique (EDTA calcico-sodique)	Plomb, cobalt, chrome, zinc
Carboxypeptidase G2	Méthotrexate
Chélateurs: BAL, DMPS, EDTA, DTPA	Métaux (plomb, arsenic, mercure, ...) et radioéléments

VIII. TRAITEMENT

1. Traitement spécifique (2/4):

- Administrer un antidote s'il existe et le plus précocement possible.

Antidotes par ordre alphabétique	Toxiques
Cyproheptadine	Syndrome sérotoninergique sévère
Dantrolène	Hyperthermie maligne per-anesthésique
Desferrioxamine	Fer
Dimercaprol (BAL)	Arsenic, mercure, or ; antimoine, bismuth, plomb
Diurèse alcaline	Salicylés, phénobarbital
DTPA (Diéthylène-Triamine-Penta Acétique)	Plutonium, cobalt
Émulsions lipidiques	Anesthésique local (surdosage accidentel) voire cardiotrope lipophile (intoxication grave)
Éthanol	Alcools toxiques (méthanol ou éthylène glycol) si fomépizole non disponible ou contre-indiqué
Flumazénil (Anexate®)	Benzodiazépines et apparentés (cyclopyrrolones, imidazopyridine)
Fomépizole (4-Méthylpyrazole)	Alcools toxiques (méthanol ou éthylène glycol) en première ligne

VIII. TRAITEMENT

1. Traitement spécifique (3/4):

- Administrer un antidote s'il existe et le plus précocement possible.

Antidotes par ordre alphabétique	Toxiques
Glucagon	Bêtabloquants
Hydroxocobalamine	Cyanure et produits cyanogéniques
Insuline euglycémique	Inhibiteurs calciques
Iodure de potassium	Exposition à l'iode radioactif
L-carnitine	Acide valproïque
N-acétylcystéine (Fluimucil®)	Paracétamol
Naloxone (Narcan®)	Opiacés et opioïdes
Octréotide	Sulfamides hypoglycémiants
Oxygénothérapie isobare ou hyperbare	Monoxyde de carbone
Penicillamine	Cuivre, arsenic
Phystostigmine salicylate	Toxiques anticholinergiques
Pralidoxime (Contrathion®)	Insecticides ou pesticides organophosphorés

VIII. TRAITEMENT

1. Traitement spécifique (4/4):

- Administrer un antidote s'il existe et le plus précocement possible.

Antidotes par ordre alphabétique	Toxiques
Protamine sulfate	Surdosage en héparine
Pyridoxine (vitamine B6)	Isoniazide et dérivés de l'hydrazine
Sérum antivenimeux	Envenimations
Silibinine	Syndromes phalloïdiens
Tétracémate dicobaltique	Cyanure
Thiosulfate de sodium	Cyanures et produits cyanogéniques
Vitamine K1	Antivitaminique K

Légende :

- **EDTA** : **Éthylène-Diamine-Tétra-Acétique**, ou acide éthylène diamine tétra acétique, est un acide diamino-tétracarboxylique de formule, $C_{10}H_{16}N_2O_8$.
- **DMPS** : L'acide **2,3-Dimercapto-1-Propane-Sulfonique**, $C_3H_8O_3S_3$
- **DTPA** : L'acide Diéthylène-Triamine-Penta-Acétique, $C_{14}H_{23}N_3O_{10}$
- **BAL**: British Anti Lewisite= Dimercaprol inj.

VIII. TRAITEMENT

2. Traitement symptomatique (2/2)

2.1. Défaillance respiratoire:

- libération des VAS, oxygénothérapie, aspiration;

2.2. Défaillance circulatoire:

- Remplissage vasculaire 500-1000 ml de SS 9‰.
- Drogues vasoactives (dopamine; dobutamine).
- Surveillance: PA, FC, diurèse.

VIII. TRAITEMENT

2. Traitement symptomatique (2/2)

2.3. Convulsions:

- Phénobarbital 10mg/kg en perfusion (2^{ème} dose après 1h si convulsion persistente).
- Diazépam: 0,5mg/kg (poids<20kg) ou 10mg (si>20kg).

2.4. Apports hydroélectrolytiques

- Hypoglycémie.
- Alimentation parentérale (caustiques...).

2.5. Intubation/Ventilation assistée si: Coma, convulsions répétées, SDRA ou arythmies respiratoire,..

VIII. TRAITEMENT

3. Traitement évacuateur

- Pour diminuer au maximum l'absorption du toxique.
- Toujours après traitement symptomatique.
- Pas de lavage gastrique chez un patient comateux (sauf indication absolue, sous Ventilation assistée) ou en état de choc.

VIII. TRAITEMENT

3.1. Evacuation gastrique:

3.1.1. Lavage gastrique: plus précoce, jusqu'à 24h après ingestion de toxique.

✓ Indications:

- Intoxication grave quelque soit le délai ou l'état clinique.
- Intoxication par une dose massive.
- Intoxication retardant la vidange gastrique.
- Médicaments à libération prolongée.
- Produits radio-opaques, visibles sur l'ASP.

VIII. TRAITEMENT

3.1. Evacuation gastrique:

✓ Technique de réalisation

Matériel: sonde d'intubation gastrique (pour éviter le risque d'arrêt cardiaque), Tocard, seau d'eau.

Méthode:

chez un patient en bon état général,

- Adulte: 10L d'eau tiède contenant 4g de NaCl; ou 10L de sérum physiologique (SS). Faire passer à travers la sonde 1L puis, aspirer puis une seconde fois jusqu'au 10^{ème} fois).
- Enfant: 100ml/kg. A faire passer par 500 cc.

VIII. TRAITEMENT

3.1. Evacuation gastrique:

✓ Contre-indications:

- Produits caustiques (risque de perforation du TD).
- Produits moussants et hydrocarbures pétroliers (risque de lésions respiratoires).
- Coma : intubation-ventilation au préalable.

3.1.2. Vomissements provoqués:

➤ Sujet conscient:

- **Vomissement non médicamenteux**: abaisse langue, dos de cuillère, boisson abondante.

VIII. TRAITEMENT

3.1. Evacuation gastrique:

- Vomissement médicamenteux:

Sirop IPECA[®]: 20- 30g dans 250ml d'eau per os (1g/kg sans dépasser 20g chez l'enfant).

Apomorphine: 0,1mg/kg en SC. Vomissements après 3-5min (risque de détresse respiratoire: morphinique à effet émétisant central:).

✓ **Contre-indications**: caustiques, hydrocarbures pétroliers, produits moussants, volatiles.

VIII. TRAITEMENT

3.2. Diminution de l'absorption digestive:

➤ **Charbon activé:** adulte 25-50g/6h pendant 48h, per os dilué dans de l'eau (1g/kg pour l'enfant sans dépasser 25g).

3.3. Epuration rénale du toxique:

Diurèse alcaline: aspirine et les barbituriques

- Sérum bicarbonaté 14‰, glucosé et salé en perfusion alterné (1,5L/24h chacun).
- Surveillance rigoureuse.

Hémodialyse: éthylène glycol; méthanol, Paraphénylène diamine; biguanides; lithium./.

Références bibliographiques

- ▣ TOXICOLOGIE: données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Frank C. LU. Edition MASSON, 1992.
- ▣ Les urgences en Toxicologie. Jacques DESCOTES, François TESTUD, Patrick FRANTZ. Edition MALOINE, 1992.