

TOXICOLOGIE DES ANALGÉSIFIQUES

Année scolaire 2019 - 2020

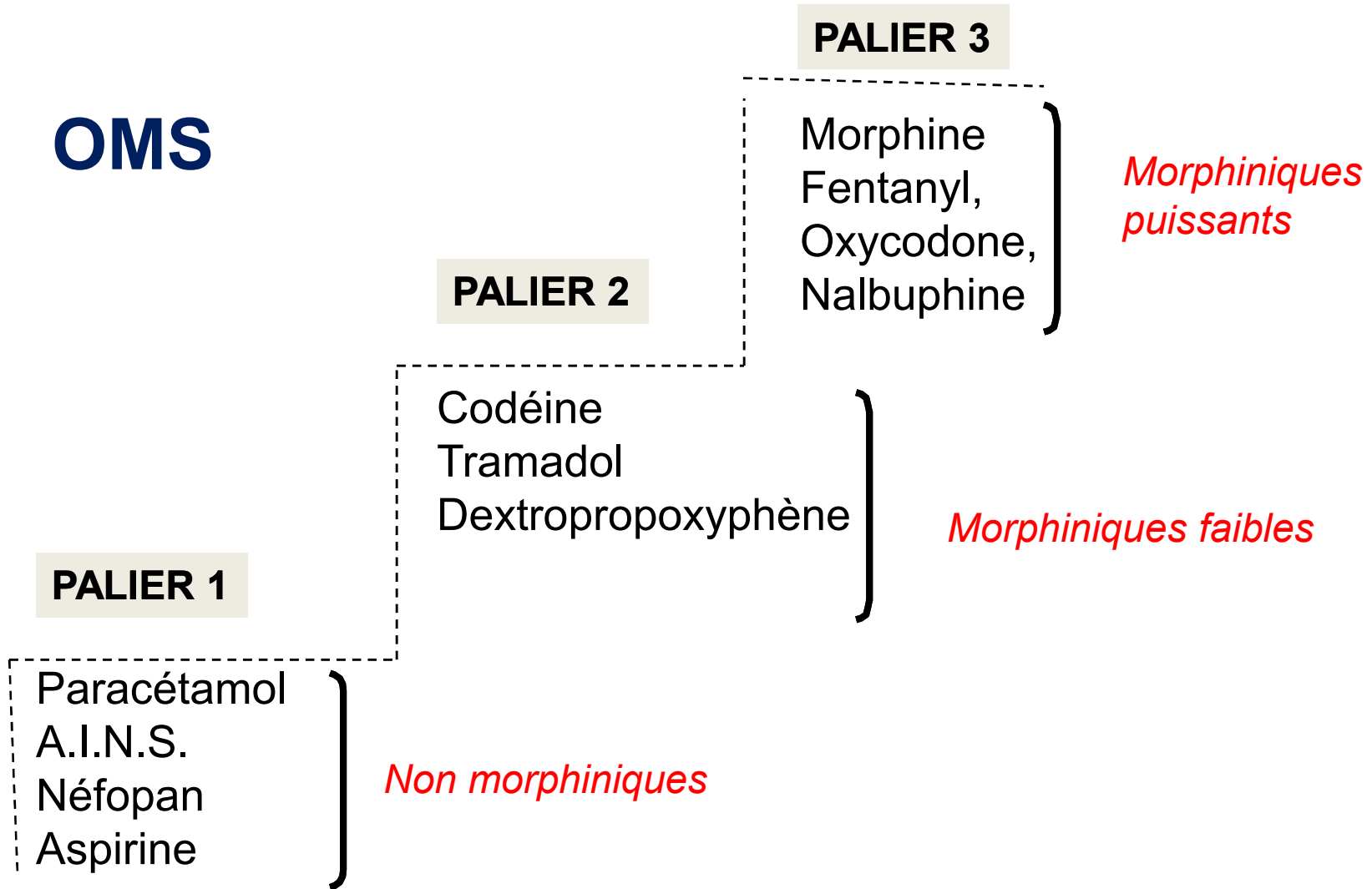
Dr COULIBALY Sanou K.,
sanoucoul@yahoo.fr
Médecin, PhD., Epidémiologie et Toxicologie,
Pharmacovigilant/ Expert Vénimologie.

TOXICOLOGIE DES ANALGÉSIFIQUES

Titre de la leçon	Toxicologie des analgésiques
Date et heure	17 Février 2020 à 16h
Durée	4h (Lundi et Samedi)
Enseignant	Dr COULIBALY Sanou K
Importance	Naturellement consommés pour calmer la douleur, la plupart des analgésiques contiennent des opiacés. Pour cela, ils font l'objet d'usage détourné. La recherche des effets toxicomanogènes sont des raisons les plus fréquentes. Attention à une prescription prolongée.

TOXICOLOGIE DES ANALGÉSIFIQUES

OMS



TOXICOLOGIE DES ANALGÉSIFIQUES

Objectif d'apprentissage

A la fin de la leçon les étudiants seront capable de:

- Décrire le mécanisme d'action de l'intoxication au paracétamol (I.A.P)
- Dose toxique du paracétamol pour enfants et adultes
- Poser le diagnostic de l'I.A.P. lors des phases 2 et 3
- Décrire le rôle du Normogramme dans le diagnostic de l'I.A.P

Citer 3 complications organiques d'une I.A.P

- Décrire le M.A. toxique des salicylés sur le SNC
- Interpréter la gravité de l'intoxication aux salicylés (I.S) en fonction du bilan biologique,
- Citer 3 diagnostics différentiels de l'I.S.
- Citer les facteurs pronostics de l'I.S.
- Moyen de lutte contre l'hyperthermie liée à l'intox cocaïne.

TOXICOLOGIE DES ANALGÉSIFIQUES

Généralité

Ce sont des médicaments destinés à calmer les symptômes douloureux.

Nous nous intéresserons aux:

- **paracétamols,**
- **salicylés,**
- **Morphiniques.**

TOXICOLOGIE DES ANALGÉSIFIQUES

Plan	Généralité INTOXICATION AIGUË AU PARACÉTAMOL INTOXICATION AIGUË AUX SALICYLÉS ANALGESIQUES MORPHINIQUES
Résultats/compétences attendus	A la fin de la leçon: les apprenant seront capables de: - Poser le diagnostic clinique de ces intoxications - Traiter les intoxications au travers des différentes molécules étudiées.
Matériaux/ressources	Supports du cours, Livres, Articles de revue, Lien URL
Méthode d'apprentissage	Exposé en face à face, Travaux dirigés

Non morphiniques

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

I. Introduction

Le paracétamol (principal métabolite de la phénacétine), fut utilisé pour la 1^{ère} fois en 1893.

Toxique lésionnel: cytolyse hépatique en 2 à 3 jours.

II. Épidémiologie

Intoxication fréquente et gravité connue initialement au Royaume- Uni (1966), E.U., plus rarement grave en France.

III. Toxicocinétique et mécanisme d'action

1. Toxicocinétique:

1.1. absorption:

- ❖ Dose thérapeutique: absorption rapide et quasi-totale avec un pic plasmatique de 30 min à 1h. Demi-vie: 1 à 3h;
- ❖ Dose toxique: absorption très lente 5 à 12 heures.

1.2. **Métabolisme:** hépatobiliaire lente.

1.3. **Élimination:** urinaire lente.

2. Mécanisme d'action toxique: le paracétamol est métabolisé à 90% en dérivés **glucuro- et sulfoconjugués**. Les 10% restants sont métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ en **N-acétyl-parabenzoinonéimine** (NAPQI) qui est un **métabolite réactif fortement toxique**, très électrophile, inactivé par conjugaison avec le glutathion réduit.

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

En cas de surdosage, le glutathion cellulaire est consommé et l'excès de métabolite réactif se lie avec les macromolécules cellulaires et entraînent la cytolysse centrolobulaire. Ce métabolisme existe surtout au niveau hépatique et rénal.

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

Doses toxiques:

✓ Enfant:

100 mg/kg;

✓ Adolescent:

125 à 150 mg/kg;

✓ Adulte:

250 mg/kg (**risque sévère à 50%**) d'hépatotoxicité,

300 mg/kg (**risque sévère à 100%**) d'hépatotoxicité.

V. Diagnostic

- L'interrogatoire: circonstance, délai d'apparitions des signes, le délai d'admission, ATCD...

1. Signes cliniques: trois phases

✓ **Phase 1** (24 premières heures): initialement asymptomatique ou signes digestifs mineurs (pesanteur gastrique, polydipsie, malabsorption,...). Ces signes sont non spécifiques et non prédictifs d'hépatotoxicité.

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

✓ **Phase 2** (48 h). *Signes digestifs majeurs*: nausée, vomissement, douleur abdominale. Début de nécrose hépatique.

✓ **Phase 3** (72 h).

- *Signes hépatiques*: douleur de l'hypochondre droit, hépatite fulminante (mortelle 50% des cas), hépatite cytolytique, insuffisance hépatocellulaire, ictère, encéphalopathie.

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

- ✓ *Signes cardiovasculaires:* CIVD, hypoglycémie.
- ✓ *Signes neurologiques:* Céphalées, hypertension intracrânienne.
- ✓ *Signes rénaux:* insuffisance rénale souvent associées à l'atteinte hépatique ou parfois isolé.

2. Examens complémentaires:

2.1. Bilan hépatique: bilirubine; TP; créatinine, ALAT et ASAT.

2.2. Bilan toxicologique: paracétamolémie (5 ml de sang veineux). Evaluer la toxicité hépatique avant l'apparition des signes cliniques (*réaliser à partir de la 4^{ème} heure de l'intoxication*).

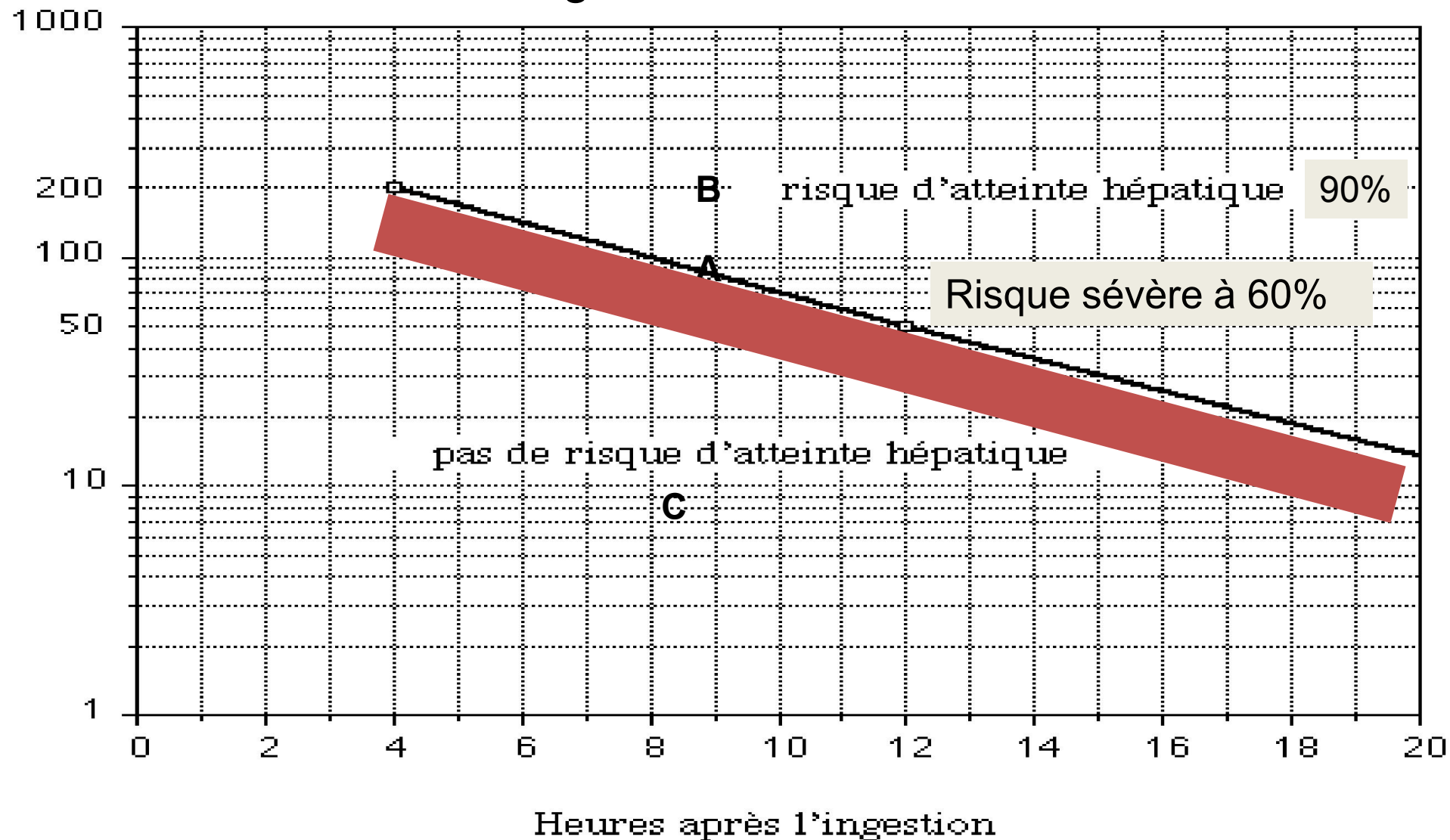
Si l'heure d'intoxication est inconnue, 2 ou 3 dosages à 4 heures d'intervalle permettent d'apprécier la concentration plasmatique.

A rapporter au Normogramme.

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

Taux sanguins
($\mu\text{g/ml}$ ou mg/l)

Normogramme de Prescott



INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

Interprétation des taux (non interprétable avant la 4^{ème} heure et en cas d'absorption de formes retard):

Pas de risque hépatique

4^{ème} heure < 150 mg/l

12^{ème} heure < 25 mg/l

Risque

≥ 200 mg/l

≥ 50mg/l

3. Complications

- Encéphalopathie hépatique.
- Cardiaque: myocardites.
- Pancréas: Pancréatite.
- Hématologique: thrombocytopénie.
- Gastro-oeso: varices oesophagiènne, rhabdomyolyse.

VI. Traitement

1. Phase précoce:

- Lavage gastrique précoce: si intoxication <4h,
- Charbon activé: 1g/kg toutes les 6h,
- N-Acétylcystéine (**antidote**) per os: 140 mg/kg pour 2h, puis 70 mg/kg toutes les 4h pendant 72 heures,
- Cimétidine (inhiber la formation NAPQ par le CYP₄₅₀):
40mg/kg

2. Phase tardive:

Traitement spécifique :

➤ N- acétylcystéine per os, ou

En intraveineuse, dose charge: 150 mg/kg dans 200 ml G5 % en **15mn**, puis 50 mg/kg dans 500 ml G5% en **4h**, puis (50 mg/kg en **8h**)x2.

Ce traitement est à instaurer au mieux dans les 10 heures, si le taux de paracétamolémie est au dessus de la courbe **(A)**, ou si DSI >8g.

INTOXICATIONS AIGUËS AU PARACETAMOL

Effets indésirables de l'antidote: nausées, vomissements et réactions anaphylactoïdes plus rares.

On peut prolonger le traitement dans les formes graves tant que la paracétamolémie est positive.

Au stade d'insuffisance hépatocellulaire grave, hépatite fulminante, la transplantation hépatique envisagée.

VII. Surveillance: biologique des ASAT, ALAT, bilirubine, *TP*; créatinine; à répéter à H12, J2, J3, J4, en cas d'intoxication sévère.

INTOXICATION AUX SALICYLÉS

I. Introduction: Acide salicylique : corrosif; propriété antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire.

L'intoxication est dramatique chez l'enfant même à faible dose; moins redoutable chez l'adulte malgré un tableau parx alarmant (hyperventilation et acidose métabolique).

1. Toxicocinétique

Absorption digestive; métabolisme hépatique; élimination rénale/filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire.

2. Doses toxiques et facteurs pronostics

2.1. *Intoxication modérée:*

Adulte: 10g.

Enfant: 150 mg/kg.

2.2. *Intoxication sévère:*

Adulte > 20g.

Enfant: 300 mg/kg.

2.3. *Décès:*

Adulte > 35g.

Enfant: 500 mg/kg

2.3. *Facteurs de mauvais pronostic:*

- **Concentration plasmatique** > 500mg/l;
- **Personne âgée;**
- **Grossesse;**
- **Enfant.**

II. Physiopathologie

➤ *Au niveau de la muqueuse digestive:* les salicylés exercent une toxicité par deux mécanismes:

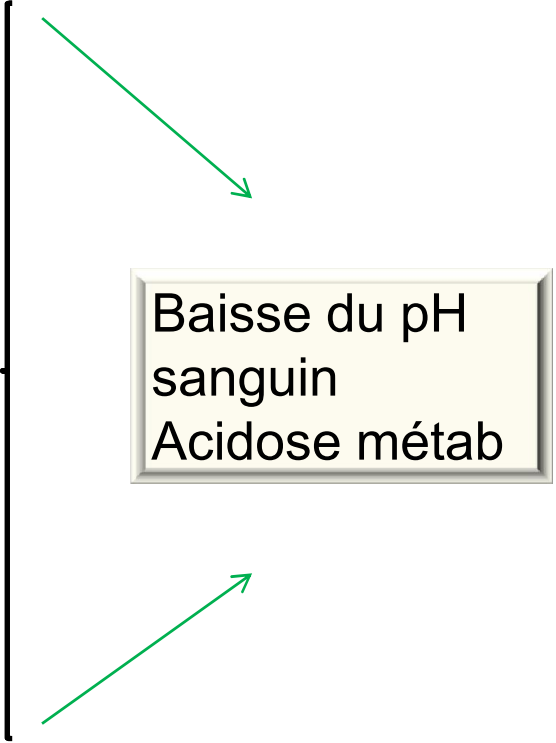
1. l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.
2. l'effet toxique cellulaire direct de l'ion salicylé.

➤ *Au niveau du SNC (3 niveaux):* successivement

- excitante,
- dépression des centres respiratoires par effet sur le métabolisme cellulaire,
- inhibition des sensibilités.

Ce métabolisme est perturbé au niveau de nombreux organes par découplage des réactions de phosphorylation oxydative mitochondriale (inhibition du cycle de Krebs, baisse de l'ATP) responsable:

- ✓ augmentation de la conso d'O₂,
- ✓ formation excessive de chaleur,
- ✓ surproduction de CO₂,
- ✓ baisse de la synthèse des protéines,
- ✓ diminution de la glycogéno-génèse,
- ✓ inhibition de l'ATPase membranaire.



Baisse du pH
sanguin
Acidose métab

III. Diagnostic positif

Souvent difficile (par discrétion des troubles initiaux, variété des signes cliniques), le taux de salicylémie est un élément important du diagnostic.

1. S. cliniques:

1.1. Signes neurosensoriels: signes précoces type céphalée, asthénie, bourdonnement d'oreille, vertige.

Puis somnolence, agitation, hallucination; convulsion et coma.

1.2. Signes digestifs (salicylémie = 250mg/l):
épigastralgie, nausée et vomissement, hémorragies,
perforations rares.

1.3. Signes respiratoires (salicylémie = 300mg/l):
hyperpnée responsable d'alcalose, détresse respiratoire.

1.4. Hyperthermie: (salicylémie = 350mg/l)
accompagnée d'hypersudation et de vasodilatation.
C'est un facteur de déshydratation.

1.5. Signes rénaux

- Intox aiguë: pas d'atteinte rénale
- Intox subaiguë ou chronique (salicylémie: 700mg/l) :
IR fonctionnelle oligo-anurique (déshydratation, collapsus hypovolémie).

1.6. Signes cardiovasculaires (salicylémie: 900 - 1200mg/l): Vasodilatation, tachycardie sinusale, collapsus cardiovasculaire.

2. Diagnostic complémentaire:

2.1. Examen toxicologique:

Salicylémie sur deux prélèvements

- ✓ Un dosage qualitatif dans les urines (sur papier phénistix (à la recherche des salicylates). Recherche parfois négative si les urines pH acide.
- ✓ Un dosage plasmatique (réactif vire au violet lorsque la concentration dépasse 200mg/l).

2. Diagnostic complémentaire:

2.2. Examens biologiques:

- **Gazométrie:** Alcalose respiratoire initiale (*intox modérée et phase précoce intox sévère*) faisant place à l'acidose métabolique avec hyperlactatémie et trou anionique (*formes graves*) **facteur de mauvais pronostic.**

2. Diagnostic complémentaire:

2.2. Examens biologiques:

- Hypokaliémie par pertes digestives.
- Hyperglycémie initiale puis hypoglycémie.
- Hypoprothrombinémie, hypofibrinémie (*formes graves*).
- Baisse des facteurs vitamine K dépendants (**Facteur II**) liée à *l'hépatotoxicité modérée*.

IV. Diagnostic différentiel:

HTA, UGD, insuffisance cardiaque, Syndrome palustre.

V. Complications:

Insuffisance hépatocellulaire, IR, OAP.

VI. Traitement

1. *Evacuation gastrique:* vomissement provoqué, si patient vue précocement ou intoxication grave vue tardivement (10 à 12h), sans coma.

2. *Charbon activé:* 1g/kg (dose initiale) pendant 2h puis 0,5g/kg toutes les 4h.

3. Traitement symptomatique:

selon les données de l'iono, réhydratation et rééquilibration électrolytique.

❖ **En cas d'acidose métabolique (alcalinisation urinaire):**
solutés glucosés ou bicarbonatés (Diamox*), isotonique ou hypertoniques en surveillant la diurèse horaire, le pH urinaire et l'équilibre acido-basique plasmatique.

- ❖ **Hypoprothrombinémie**: administration de Vitamine K.
- ❖ **Hypoxémie, trouble de conscience, hyperpnée**: ventilation assistée.

4. Epuration extrarénale indiquée si:

- Diurèse restée basse malgré le traitement précédent.
- Salicylémie restée ≥ 900 mg/l (adulte) et > 600 mg/l (eft).
- Insuffisance rénale et OAP.
- Acidose sévère persistante.
- Hémodialyse pour les cas sévères.

Analgésiques morphiniques

Introduction:

Dérivée de l'opium, ils agissent sur les récepteurs opiacés donnant une dépendance physique et psychique.

Deux groupes:

1. Phénanthrènes: morphine, codéine, héroïne, tramadol,...
2. Isoquinoléines: papavérine, noscapine.

Analgésiques morphiniques

L'intoxication par les morphiniques a connu au cours de ces dernières années une expansion à cause de la **diversification des produits** et de l'augmentation du nombre de prescriptions inappropriées.

Toutes les morphiniques induisent une dépression respiratoire.

Dose Toxique:

- adulte: 50 mg,
- enfant: 0,5 mg/kg.

Analgésiques morphiniques

1. Héroïne

L'intoxication à l'héroïne est responsable de la majorité des décès par accoutumance chez les toxicomane. Opiacé semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine. Demi-vie plasmatique: 3 min. DTx mal connue.

1.1. Etiologies: rarement accidentelle, surtout volontaire.

2.2. Diagnostic clinique: triade symptomatique

- Dépression SNC: coma calme hypotonique hyporéflexique.
- Dépression respiratoire d'installation rapide, bradypnée.

Analgésiques morphiniques

1. Héroïne

○ Un myosis serré, punctiforme, hypoTA, bradycardie, hyperthermie, parfois apnée centrale, pneumopathie d'inhalation, rhabdomyolyse, hypothermie.

Des crises convulsives et HTIC secondaire à un œdème cérébral.

2.3. Diagnostic complémentaire: ASP (détection des boulettes, intoxic massive); analyse toxico. sang, urines.

2.4. Traitement spécifique: jusqu'au réveil du patient

✓ Naloxone (Narcan®): 0,5 – 1 mg (adt) en IV toutes les 30mn.

✓ Nalorphine: 5 à 10 mg IM ou IV toutes les 15mn .

Analgésiques morphiniques

2. Cocaïne

2.1. Diagnostic:

- ✓ Formes communes: agitation, Hyperthermie (signe plus souvent retrouvé et qui doit être précocement pris en charge), tachycardie, hyperexcitabilité ventriculaire, hypoTA, crise d'angine de poitrine.
- ✓ Forme majeur: coma convulsif, collapsus cardio-vasculaire, anomalie à l'ECG (ondes T plates, QT longue, QRS élargie), parx SDRA avec hémorragies alvéolaires.

Analgésiques morphiniques

2. Cocaïne

2.2. Traitement: urgence thérapeutique

- Moyens physiques (contre l'hyperthermie):
 - Refroidissement des axes vasculaires par des poches de glace,
 - Vaporisation d'air frais,
 - Lavage gastrique à l'eau froide et/ou perfusion de soluté refroidis.

Analgésiques morphiniques

2. Cocaïne

➤ Agitation et convulsions:

▪ Diazépam, clonazépam, ventilation assistée.

➤ correction des troubles hémodynamiques: Nicardipine (très efficace),

Labétalol, sodium molaire et adrénaline.

2.3. Prévenir:

- Risque de convulsions

- Rechercher systématiquement un AVC ischémique ou hémorragique.

Analgésiques morphiniques

3. CODEINE

3.1. Introduction:

Alcaloïde dérivé de la morphine, 10 fois moins puissant que la morphine. Pptés antitussif et antalgique palier 2.

3.2. Cinétique:

La codéine (méthylmorphine) meilleure biodisponibilité orale que la morphine car l'effet de premier passage hépatique est moindre. La codéine est transformée partiellement en morphine (10%) et en dihydrocodéine (Dicodin*).

Analgésiques morphiniques

3.3. Dose Toxique:

- Adulte: 200 à 300 mg. Avec 800 mg (dépression resp, somnolence, vomissement, prurit).
- Enfant: 2 mg/kg.

3.4 Tableau clinic d'intox aiguë: nausée, vomissement, somnolence, ataxie, myosis et parfois rash cutanée. Coma (forme grave) et OAP, rhabdomyolyse (forme compliquée)

3.5. Traitement: Naloxone $2\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ en perfusion;

Ou $0,1\text{ mg}/\text{kg}$ toutes les 30mn jusqu'à une dose total de 10mg.

En pratique 4 à 6 amp toutes les 30mn jusqu'au réveil du patient et permet d'éviter le réendormissement.

Analgésiques morphiniques

4. Tramadol:

Principal agoniste des récepteurs μ (propriétés d'inhibition de recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline).

Toxicité aiguë mal connue. A dose: de 200 mg per os, il induit des nausées, vomissement, vertiges, somnolence.

- Symptomes: détresses respiratoires, convulsions, troubles de la conscience et acidose métabolique.
- TTT: décontamination digestive après stabilisation du patient.
- TTT symptomatique: Naloxone 2 μ g/kg 24h (IV) pendant.

Conclusion

Afin d'éviter une accoutumance et compte tenu de la marge restreinte entre les doses thérapeutiques et toxiques, ces produits doivent avoir des indications claires et une durée de prise bien limitée

./.