

UE 90

Dossiers Biologiques et Thérapeutiques

Cours 1 - Toxicologie

Dr Marie Bellouard – AHU – Laboratoire de toxicologie, hôpital Raymond Poincaré
marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr

Pharmacie 4A



Cas 1

Mademoiselle V.T. est une jeune fille de 20 ans, étudiante, sans antécédents médicaux. Elle est amenée en fin de soirée au service des urgences par ses parents alertés par des vomissements et des troubles de la conscience de leur fille. Après recherche rapide, ils déclarent avoir retrouvé 2 boîtes d'Aspégic 1000® (acétylsalicylate de DL-lysine 1000 mg) vides dans la corbeille à papiers de la chambre. Mademoiselle V.T. est dans l'incapacité de donner d'autres informations au médecin. Les parents signalent que, depuis quelques mois, la jeune fille n'a plus goût à rien et semble avoir des idées dépressives. L'hypothèse d'une tentative d'autolyse par absorption d'une quantité inconnue d'Aspégic 1000® semble donc devoir être retenue.

A l'examen d'entrée, le médecin note une pression artérielle de 110/60 mm Hg, une fréquence cardiaque de 73 cycles/min, une fréquence respiratoire de 25 cycles/min et une température corporelle de 38,6°C. Un bilan biologique est demandé d'urgence.

Il donne les résultats suivants :

Pl Sodium141 mmol/L
Pl Potassium4,1 mmol/L
Pl Chlorure97 mmol/L
Pl Urée4,4 mmol/L
Pl Créatinine60 µmol/L
Pl Glucose3,7 mmol/L

Pl CO2 total19 mmol/L
SgV Lactate1,8 mmol/L
SgA pH (à 37°C)7,28
SgA pCO222 mmHg
SgA pO294 mmHg
SgA Bicarbonate18 mmol/L

1. Commentez le bilan biologique. Calculez le trou anionique.

1. Commentez le bilan biologique.

Pl Sodium141 mmol/L
Pl Potassium4,1 mmol/L
Pl Chlorure97 mmol/L
Pl Urée4,4 mmol/L
Pl Créatinine60 µmol/L
Pl Glucose3,6 mmol/L ↓

Pl CO2 total19 mmol/L ↓
SgV Lactate1,8 mmol/L
SgA pH (à 37°C)7,28 ↓
SgA pCO222 mmHg ↓
SgA pO294 mmHg
SgA Bicarbonate18 mmol/L ↓

Acidose métabolique avec augmentation du trou anionique

↓ taux de bicarbonates

↓ SgA pCO2 consécutive à une hyperventilation (compensation respiratoire)

↑ TA = (Na + K) - (Cl + CO2 t) = 29,1 (avec lactates et créatinine normaux)

<= accumulation d'un anion non métabolisé, par exemple corps cétoniques.

Légère hypoglycémie

2. Quelle est l'évolution habituelle de l'équilibre acido-basique du sang lors d'une intoxication par l'aspirine ?

2. Quelle est l'évolution habituelle de l'équilibre acido-basique du sang lors d'une intoxication par l'aspirine ?

Mécanismes toxiques

Concentration en salicylés élevée (SNC)

① **Stimulation directe des centres respiratoires bulbaire**

Hyperventilation
(augmentation de la fréquence respiratoire)

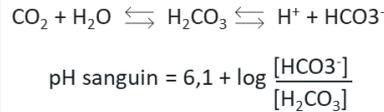
↓ pCO₂ < 36 mmHg

Alcalose respiratoire

pH > 7,42

Compensation rénale

Excrétion HCO₃⁻
Rétention H⁺



② Effets métaboliques

Découplage de la phosphorylation oxydative

Demande en glucose périphérique ↑

Cycle de Krebs (inhibition des déshydrogénases)

Métabolisme acides aminés ↓

ATP ↓

Glycolyse ↑

Acide lactique ↑
Acide pyruvique ↑

Métabolisme lipidique ↑
Corps cétoniques ↑

Acide α céto glutarique ↑
Acide oxaloacétique ↑

Acides aminés ↑

Acidose métabolique avec trou anionique

↑ Ions salicylés

[HCO₃⁻] < 21 mm

3 étapes successives :

- début par une alcalose respiratoire par stimulation directe du centre de la respiration par l'aspirine,
- puis une alcalose respiratoire avec acidose métabolique, associée à une augmentation du trou anionique plasmatique,
- enfin une acidose mixte, métabolique et gazeuse par dépression secondaire des centres respiratoires.

3. Quels sont les signes cliniques permettant de conforter l'hypothèse d'une intoxication par l'aspirine ?

Mademoiselle V.T. est une jeune fille de 20 ans, étudiante, sans antécédents médicaux. Elle est amenée en fin de soirée au service des urgences par ses parents alertés par des vomissements et des troubles de la conscience de leur fille. Après recherche rapide, ils déclarent avoir retrouvé 2 boîtes d'Aspégic 1000® (acétylsalicylate de DL-lysine 1000 mg) vides dans la corbeille à papiers de la chambre. Mademoiselle V.T. est dans l'incapacité de donner d'autres informations au médecin. Les parents signalent que, depuis quelques mois, la jeune fille n'a plus goût à rien et semble avoir des idées dépressives. L'hypothèse d'une tentative d'autolyse par absorption d'une quantité inconnue d'Aspégic 1000® semble donc devoir être retenue.

A l'examen d'entrée, le médecin note une pression artérielle de 110/60 mm Hg, une fréquence cardiaque de 73 cycles/min, une fréquence respiratoire de 25 cycles/min et une température corporelle de 38,6°C. Un bilan biologique est demandé d'urgence.

3. Quels sont les signes cliniques permettant de conforter l'hypothèse d'une intoxication par l'aspirine ?

Mademoiselle V.T. est une jeune fille de 20 ans, étudiante, sans antécédents médicaux. Elle est amenée en fin de soirée au service des urgences par ses parents alertés par des vomissements et des troubles de la conscience de leur fille. Après recherche rapide, ils déclarent avoir retrouvé 2 boîtes d'Aspégic 1000® (acétylsalicylate de DL-lysine 1000 mg) vides dans la corbeille à papiers de la chambre. Mademoiselle V.T. est dans l'incapacité de donner d'autres informations au médecin. Les parents signalent que, depuis quelques mois, la jeune fille n'a plus goût à rien et semble avoir des idées dépressives. L'hypothèse d'une tentative d'autolyse par absorption d'une quantité inconnue d'Aspégic 1000® semble donc devoir être retenue.

A l'examen d'entrée, le médecin note une pression artérielle de 110/60 mm Hg, une fréquence cardiaque de 73 cycles/min, une fréquence respiratoire de 25 cycles/min et une température corporelle de 38,6°C. Un bilan biologique est demandé d'urgence.

- une hyperventilation, polypnée modérée (augmentation de la fréquence respiratoire),
- des troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies),
- des troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, troubles de la conscience, acouphènes),
- une hyperthermie,
- une hypersudation.

La mesure de la salicylémie demandée en urgence fait apparaître une concentration de 845 mg/L dans le cas de Mademoiselle V.T.

4. Quel est l'intérêt de la mesure de la salicylémie ? Que pensez-vous de la concentration mesurée ?

La mesure de la salicylémie demandée en urgence fait apparaître une concentration de 845 mg/L dans le cas de Mademoiselle V.T.

4. Quel est l'intérêt de la mesure de la salicylémie ? Que pensez-vous de la concentration mesurée ?

Facteur pronostic

≈ 500 mg/L ~ Premiers symptômes

> 900 mg/L ~ intoxication sévère

> 1200 mg/L ~ risque mortel

La concentration de 845 mg/L retrouvée chez Mademoiselle V.T. confirme une intoxication modérée par l'aspirine.

TOXICITE	SIGNES	CONCENTRATIONS
Asymptomatique		< 450 mg/L
Légère	Nausées, gastrite, hyperpnée faible	450-650 mg/L
Modérée	Hyperpnée, hyperthermie, sueurs, déshydratation, léthargie, excitation	650-900 mg/L
Sévère	Coma, convulsions, cyanose, œdème pulm, dépression respiratoire puis collapsus cardiovasculaire	900-1200 mg/L
Létale	Coma, mort	>1200 mg/L

5. Quel traitement hospitalier doit être mis en œuvre dans une intoxication sévère par les salicylés ?

5. Quel traitement hospitalier doit être mis en œuvre dans une intoxication sévère par les salicylés ?

Traitement évacuateur : Lavage gastrique ou charbon activé si intoxication récente (intérêt discuté)

Traitement symptomatique :

- Couverture froide, glace (hyperthermie)
- Alcalinisation par bicarbonates (+KCl préventif) (acidose)
- Réhydratation IV perfusion de sérum glucosé isotonique
- Intubation trachéale et ventilation (coma)
- Diazépam IV (convulsions)
- Vitamine K (hémorragies)

Traitement spécifique : Aucun

Traitement épurateur : Epuration rénale par diurèse alcaline : perfusion de soluté de bicarbonates de sodium pour obtenir un pH urinaire >7,5

Epuration extra-rénale par hémodialyse si > 1200mg/L 6h post ingestion

Focus traitement évacuateur

Lavage gastrique

- délai <1 heure
- absence de contre-indication
- substance non carbo-adsorbable
- à dose supposée toxique et à fort potentiel lésionnel
- Complications : perforation, hémorragie digestive, pneumopéritoine, pneumothorax, œdème pulmonaire, pneumopathie d'inhalation, tachycardie et troubles du rythme...

Charbon activé

- dose unique de charbon activé (ratio de 10 :1) en l'absence de contre-indication et dans un délai <1 heure (max 4h) après l'ingestion d'une substance carbo-adsorbable (100-1000Da)
- doses répétées de charbon activé si médicament à libération prolongée ou d'une substance ayant un cycle entéro-hépatique marqué
- Peu de complications



Cas 2

Une mère de famille découvre son fils âgé de 4 ans inanimé dans la salle de bains. A l'arrivée du SAMU, les services de secours constatent que la pièce est correctement ventilée et comporte un radiateur de chauffage électrique. Interrogée, la mère signale avoir retrouvé un flacon vide d'ELUDRIL®, solution alcoolique pour bain de bouche que l'enfant aurait pu boire.

A l'arrivée à l'hôpital, l'enfant présente un coma profond et calme. Il respire spontanément (rythme respiratoire 20 mouvements/min). Le pouls (72 battements/min), la pression artérielle (135/100 mm de Hg) et l'auscultation pulmonaire sont normaux. Il est en hypothermie (température corporelle 35,3°C). Son haleine sent fortement la menthe. L'enfant n'est pas diabétique et ne présente pas d'antécédents familiaux. Un examen biologique est immédiatement demandé et donne les résultats suivants

SgA pH (à 37°C)	7,21	Pl chlorure	98 mmol/L
SgA pO ₂	122 mmHg	Pl bicarbonate.....	12 mmol/L
SgA pCO ₂	15 mmHg	Pl calcium	2,32 mmol/L
Pl sodium	138 mmol/L	Pl glucose	2,1 mmol/L
Pl potassium	5,2 mmol/L	Pl urée	4,6 mmol/L

L'osmolalité par mesure du delta cryoscopique est de 321 mOsm/kg d'eau.

Le bilan hématologique est normal.

1. Commentez les résultats biologiques et le tableau clinique.

Une mère de famille découvre son fils âgé de 4 ans inanimé dans la salle de bains. A l'arrivée du SAMU, les services de secours constatent que la pièce est correctement ventilée et comporte un radiateur de chauffage électrique. Interrogée, la mère signale avoir retrouvé un flacon vide d'ELUDRIL®, solution alcoolique pour bain de bouche que l'enfant aurait pu boire.

A l'arrivée à l'hôpital, l'enfant présente un **coma profond et calme**. Il respire spontanément (rythme respiratoire 20 mouvements/min). Le pouls (72 battements/min), la pression artérielle (135/100 mm de Hg) et l'auscultation pulmonaire sont normaux. Il est en **hypothermie** (température corporelle 35,3°C). Son haleine sent fortement la menthe. L'enfant n'est pas diabétique et ne présente pas d'antécédents familiaux. Un examen biologique est immédiatement demandé et donne les résultats suivants

SgA pH (à 37°C)	7,21 ↓	Pl chlorure	98 mmol/L
SgA pO2	122 mmHg ↑	Pl bicarbonate.....	12 mmol/L ↓
SgA pCO2	15 mmHg ↓	Pl calcium	2,32 mmol/L
Pl sodium	138 mmol/L	Pl glucose	2,1 mmol/L ↓
Pl potassium	5,2 mmol/L ↑	Pl urée	4,6 mmol/L

L'osmolalité par mesure du delta cryoscopique est de 321 mOsm/kg d'eau. ↑

Le bilan hématologique est normal.

1. Commentez les résultats biologiques et le tableau clinique.

1. Commentez les résultats biologiques et le tableau clinique.

- Acidose métabolique :

↓ Taux de bicarbonates

Hyperventilation compensatrice (diminution pCO₂ et augmentation pO₂)

Augmentation du trou anionique TA = (Na + K) - (Cl + bicarbonate total) = **33,2 mmol/L**

Augmentation du trou osmolaire (différence entre l'osmolalité mesurée et l'osmolarité calculée = 2Na + urée + glycémie = 282,7 mmol/L) = **38,3 (>10)**

Hyperkaliémie consécutive à l'acidose

- Hypoglycémie :

Sévère

L'absence d'antécédents médicaux doit faire évoquer une cause toxique

1. Commentez les résultats biologiques et le tableau clinique.

Clinique :

Pression artérielle, rythme cardiaque et fréquence respiratoire normaux

Coma profond et calme = dépression aggravée du système nerveux central

+ état d'hypothermie sévère = intoxication grave

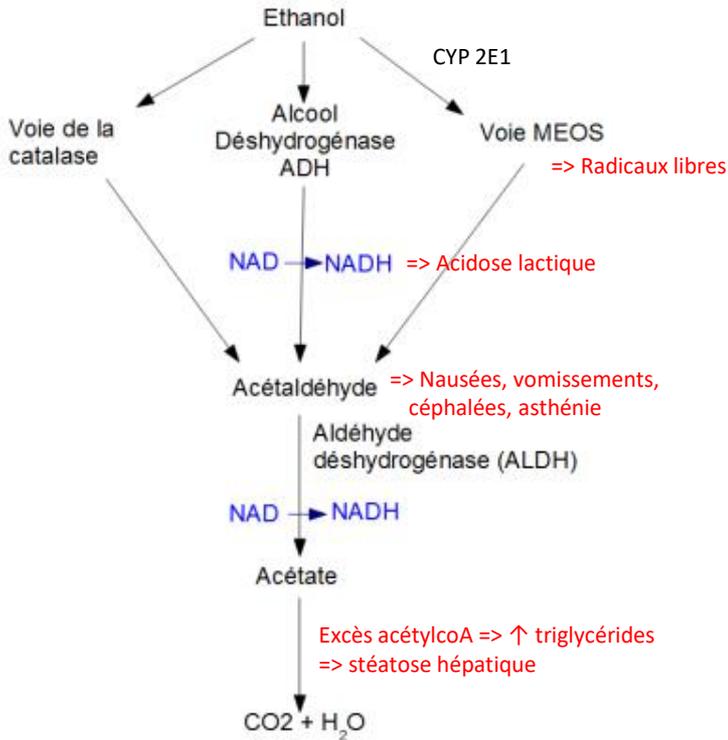
2. En vous appuyant sur le bilan biologique, les renseignements fournis par la mère et les signes cliniques, quel diagnostic pouvez-vous envisager dans ce contexte ?

2. En vous appuyant sur le bilan biologique, les renseignements fournis par la mère et les signes cliniques, quel diagnostic pouvez-vous envisager dans ce contexte ?

- Acidose métabolique avec élévation du TA et du TO => intoxication
- Ingestion d'une quantité importante de bain de bouche (concentration forte en alcool éthylique) + goût agréable et coloration attractive = facteurs de risque
- Troubles marqués de la conscience, hypoglycémie et hypothermie
- L'absence d'haleine caractéristique de l'alcool éthylique est dans ce cas due à l'odeur masquante de menthe.

3. En aigu, quel est le mécanisme d'action toxique de la substance impliquée ?

3. En aigu, quel est le mécanisme d'action toxique de la substance impliquée ?



- Agoniste GABAergique : augmentation du couplage entre r. GABA et canal chlore
- Antagoniste r. glutamatergiques de type NMDA
⇒ Dépression SNC
- Action sur les couches lipidiques des membranes neuronales
=> stimulation dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique et opioïdes endogènes
- Actions périphériques : Vasodilatation, myorelaxation, ↓ libération ADH (effet diurétique), sécrétion gastrique acide

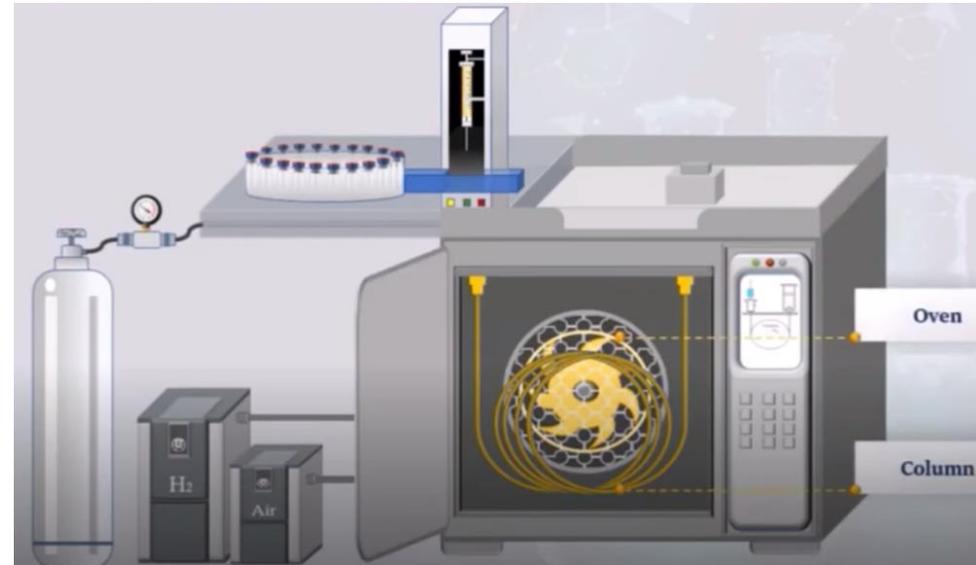
4. Quel dosage sanguin permet de confirmer le diagnostic ?

4. Quel dosage sanguin permet de confirmer le diagnostic ?

DOSAGE DE L'ETHANOLEMIE

Sur sang total

GC-FID : techniques chromatographiques
(gazeuses)



5. Quel est le traitement préconisé dans ce type d'intoxication ?

5. Quel est le traitement préconisé dans ce type d'intoxication ?

Hospitalisation et surveillance chez l'enfant

Position latérale de sécurité (protection voies aériennes)

Traitement évacuateur : Lavage gastrique ou charbon inefficace

Traitement symptomatique : Réchauffage progressif (hypothermie)

Perfusion de sérum glucosé 20 ou 30% (hypoglycémie)

Remplissage vasculaire (hypotension)

Intubation trachéale et ventilation (altération de la conscience)

Vitamine B1 (thiamine) + polyvitaminothérapie (B6, PP...)

Traitement spécifique : Aucun

Traitement épurateur : Aucun (sauf hémodialyse en cas de forme très grave, > 5g/L)

6. Quelles sont les particularités de cette intoxication chez l'enfant par rapport à la même intoxication chez un adulte ?

6. Quelles sont les particularités de cette intoxication chez l'enfant par rapport à la même intoxication chez un adulte ?

- L'intoxication éthylique aiguë chez l'enfant peut être due à l'ingestion de boissons alcoolisées mais aussi de **solutions diverses** (dentaire, cosmétique, antiseptique...)
- **Hypoglycémie** beaucoup plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte.
Non corrélée à l'éthanolémie mais en relation avec une inhibition de la néoglucogenèse hépatique
=> **coma** et **convulsions** et sa prolongation peut laisser des séquelles
- **Acidose métabolique** très fréquente, marquée +++ chez l'enfant et corrélée à l'éthanolémie



Cas 3

Une patiente de 18 ans est retrouvée inconsciente par ses parents. Durant son transport en ambulance, elle présente deux crises convulsives généralisées tonico-cloniques.

A son arrivée en salle d'urgence, la patiente est inconsciente, son rythme respiratoire est de 20 cycles/minute, sa tension artérielle à 135/80 mm Hg et son pouls à 160 battements par minute. Ses deux pupilles sont en mydriase réactive à la lumière. Sa nuque est souple. L'examen neurologique ne montre aucun signe de focalisation, la patiente répond à la douleur par des mouvements de décortication et ses réflexes cutanéoplantaires sont en extension. Quelques minutes après, elle présente une tachycardie ventriculaire compliquée d'une fibrillation ventriculaire.

Le médecin de garde apprend par les parents que des flacons contenant de l'imipramine ont été trouvés vides dans la salle de bain. Il contacte le Centre Anti poison pour se renseigner sur le produit et sa toxicité. Après un séjour de 24 heures en milieu de réanimation, la patiente s'est progressivement réveillée et son état clinique s'est normalisé.

1. Quelle est la symptomatologie clinique ? Détaillez le mécanisme d'action.

Les signes cliniques apparaissent dès les premières heures de l'intoxication (1 à 4 heures)

-**Signes anticholinergiques périphériques** : précoces, inconstants, sans corrélation avec la gravité de l'intoxication

Sécheresse buccale, cutanéomuqueuse et glandulaire (lacrymale)

Diminution du péristaltisme intestinal

Mydriase

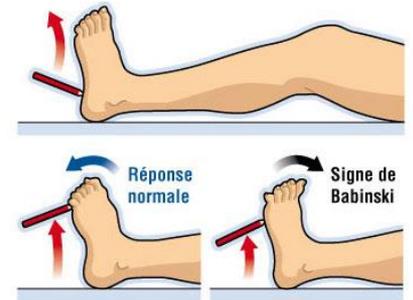
Flou visuel avec troubles de l'accommodation

Tachycardie sinusale

Risque de rétention urinaire et de glaucome aigu

- **Troubles neurologiques** : état d'agitation et troubles psychiques (hallucination, désorientation spatio-temporelle et ralentissement psychomoteur => coma peu profond, hypertonique, de courte durée (< 24 heures))

- **Syndrome pyramidal** : réflexes ostéotendineux vifs, myoclonies, hypertonie et parfois, réflexe cutané-plantaire en extension bilatérale (signe de Babinski)



- **Convulsions** : Première cause de convulsions toxiques
Inopinées, précoces (<3h, exceptionnellement après 12 heures)
Crises tonico-cloniques généralisées, uniques et brèves
Etat de mal convulsif rare
=> rhabdomyolyse

- Troubles cardiovasculaires GRAVITE +++

- Tachycardie sinusale : fréquente, inconstante bien supportée, dose < 1g
secondaire à l'action anticholinergique et catécholaminergique ou à la défaillance myocardique, hypotension et hypovolémie (intox sévère)
- Bradycardie : voire bradyarythmie péjorative ++
- Variations tensionnelles (souvent hypotension)

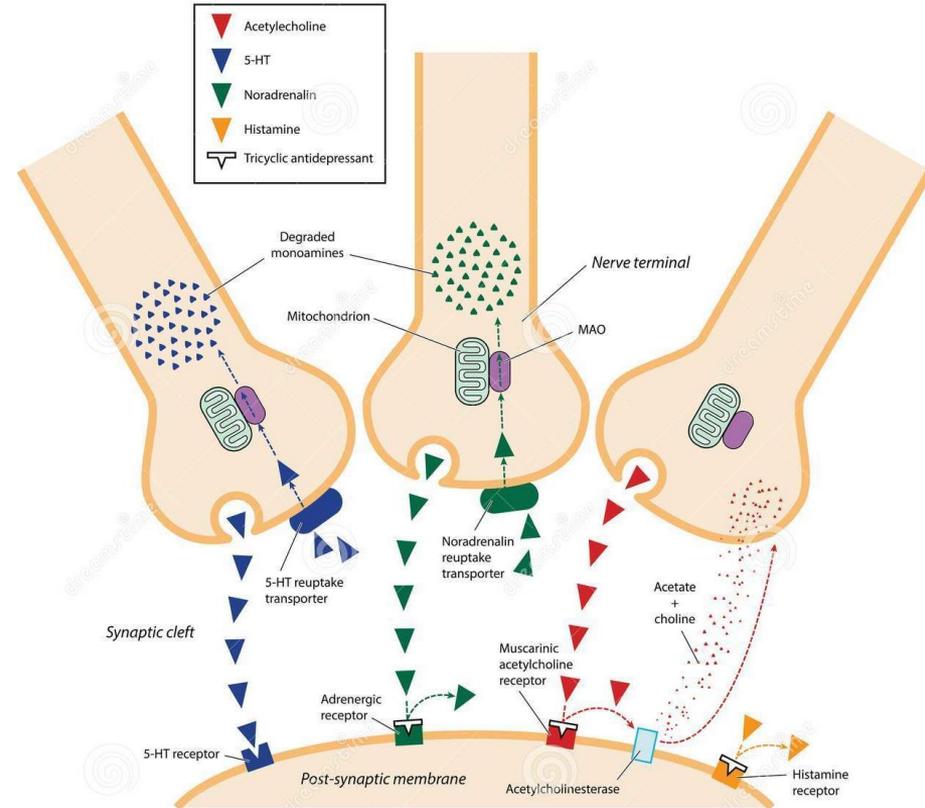
Mécanisme : action alpha bloquante périphérique, hypovolémie, diminution de la contractibilité myocardique

- Choc cardiogénique peut compliquer la survenue de troubles du rythme ou de la conduction

Facteurs aggravants : acidose respiratoire et lactique + hypoxémie + tachycardie

Mécanisme d'action toxique

- Inhibition de la recapture des catécholamines + sérotonine
- Blocage des r. muscariniques
- Blocage des r. alpha adrénergiques
- Blocage des r. H1
- Effet stabilisant de membrane (blocage canaux Na⁺)



2. Quels sont les examens complémentaires indispensables ?

2. Quels sont les examens complémentaires indispensables ?

ECG

2. Quels sont les examens complémentaires indispensables ?

ECG

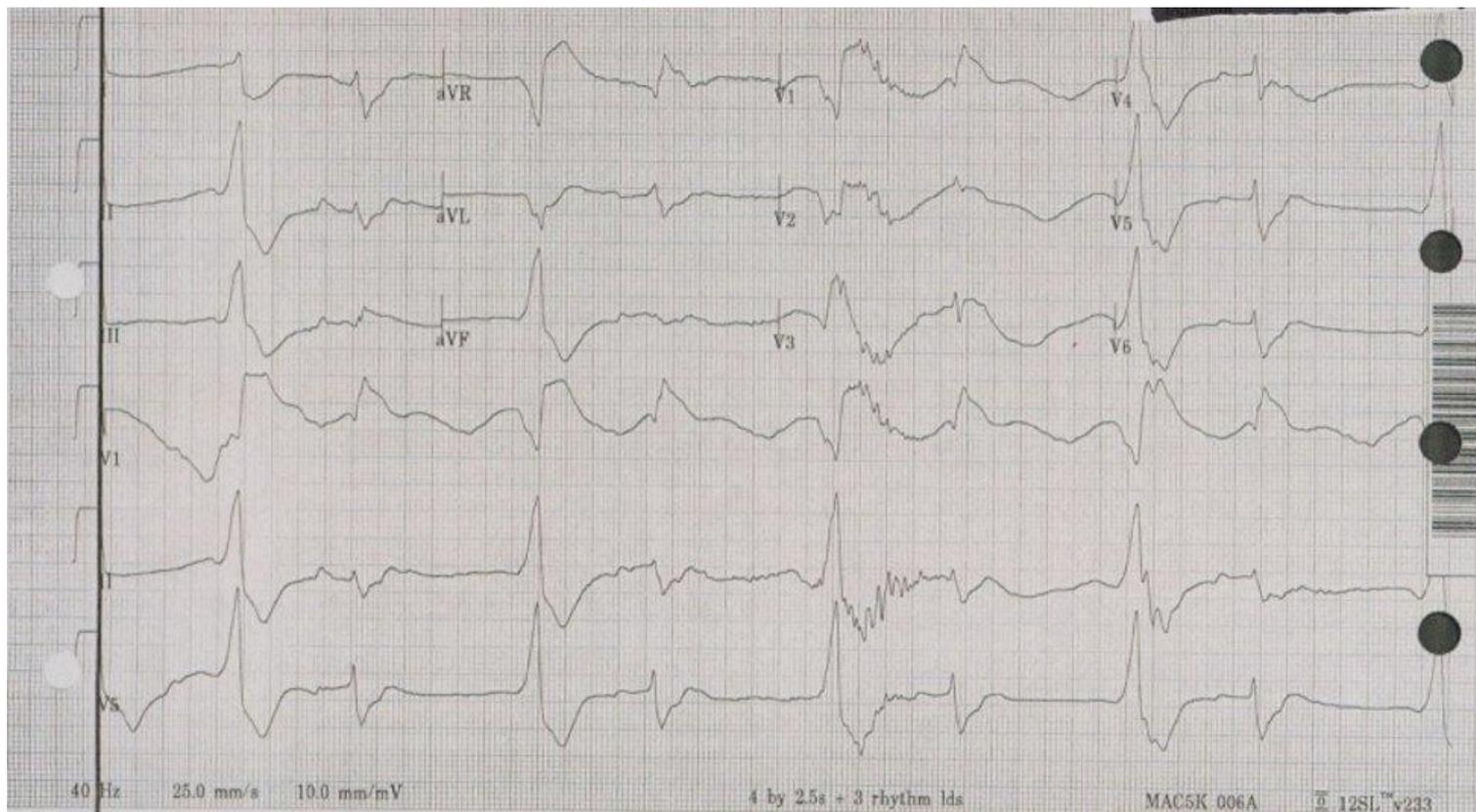
Anomalies de la conduction : ralentissement dépolariation au niveau du tissu nodal (effet quinidine-like), => ↓ conduction

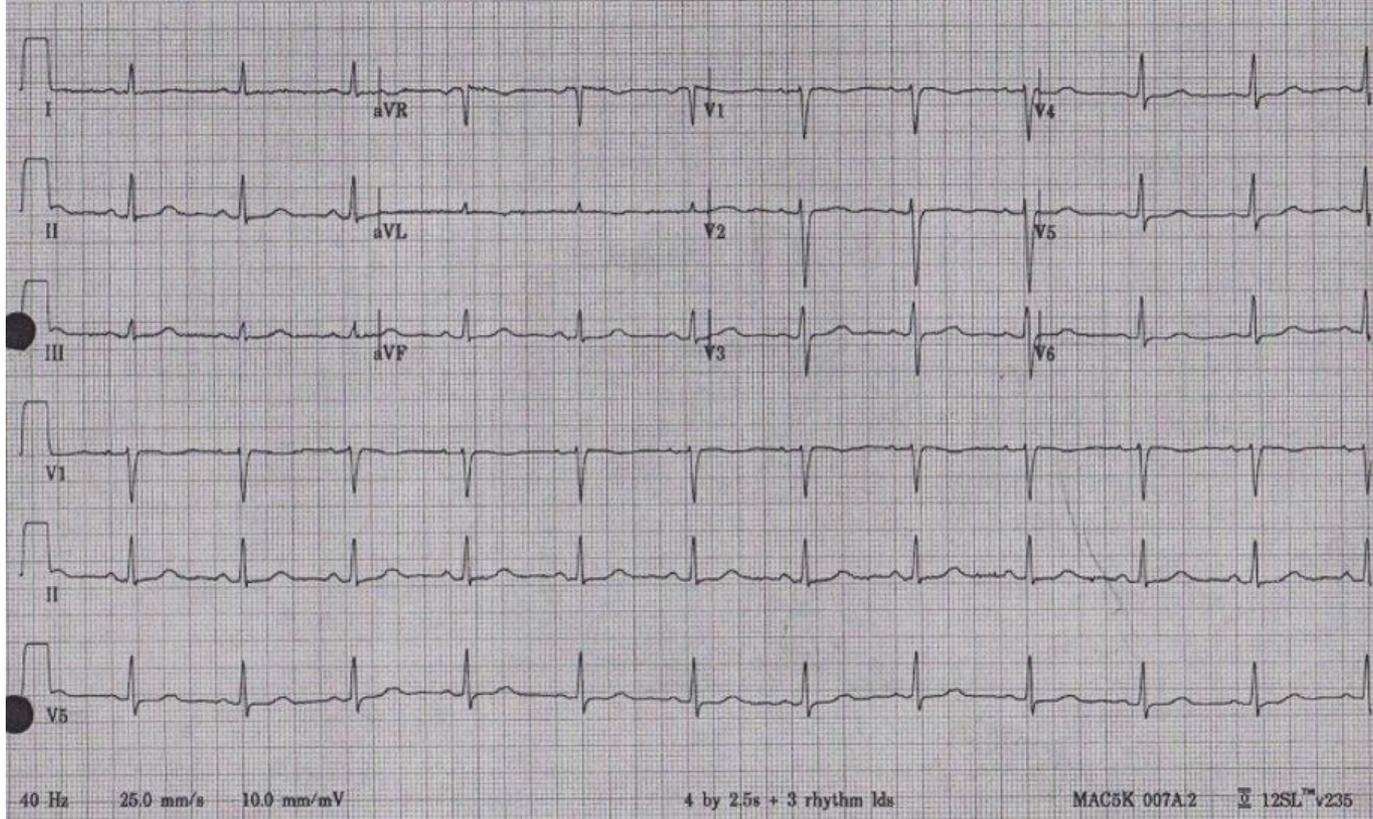
- bloc auriculoventriculaire, le plus souvent du premier degré (allongement de l'intervalle PR)
- bloc intra ventriculaire (**élargissement du complexe QRS**) +++

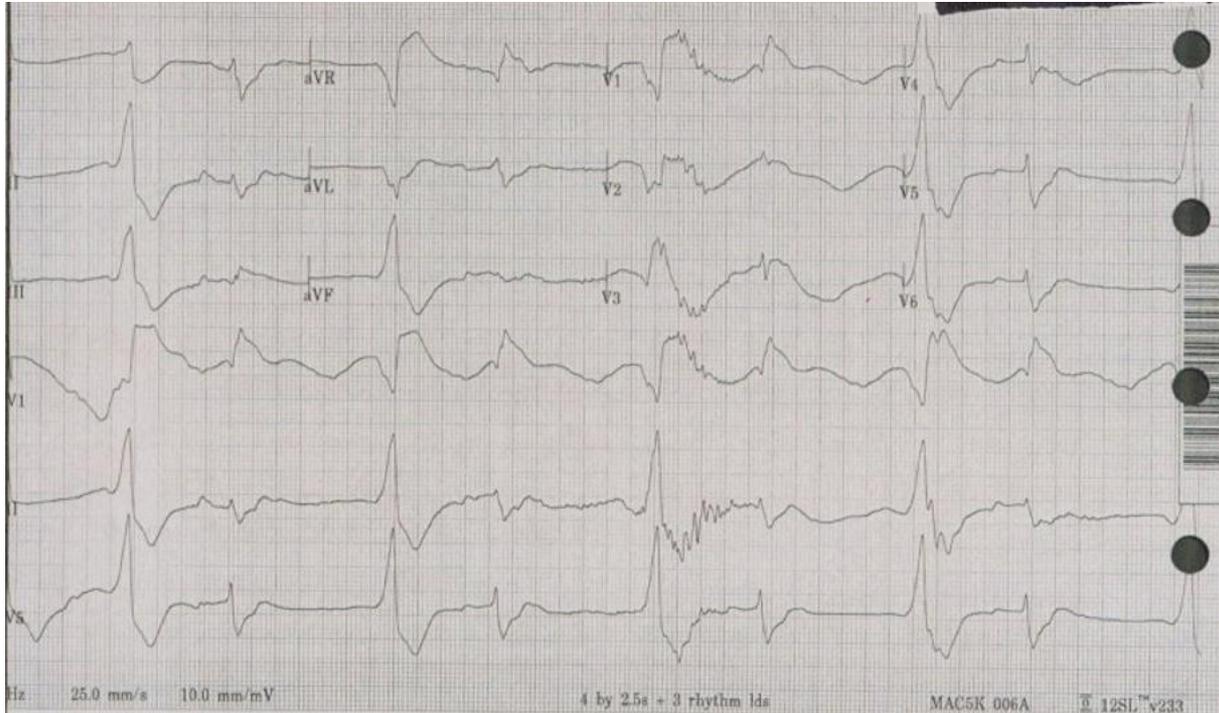
Troubles du rythme :

- Tachycardie supraventriculaire avec ou sans troubles de la conduction
- Tachycardie ventriculaire pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire
- Torsades de pointes
- Bradyarythmie ventriculaire

Troubles de la repolarisation : aplatissement de l'onde T, allongement de l'intervalle QT







↓ fréquence cardiaque
= bradycardie

Allongement QRS

Effet stabilisant de membrane

2. Quels sont les examens complémentaires indispensables ?

- Gaz du sang : acidose mixte
- Ionogramme (kaliémie et natrémie)
- Dosage de l'imipramine (recherche en urgence qualitative par immunochimie + confirmation en LC-MS/MS)

3. Quels sont les signes de gravité ?

3. Quels sont les signes de gravité ?

- Elargissement du complexe QRS : signe prédictif d'apparition de complications
- Troubles de conscience : coma
- Convulsions
- Dépression respiratoire et circulatoire

=> Surveillance continue

4. Quels sont les traitements de l'intoxication par les imipraminiques ?

4. Quels sont les traitements de l'intoxication par les imipraminiques ?

Surveillance continue de l'ECG

Traitement évacuateur : Lavage gastrique peut être retardé (8^{ème} heure)

Charbon activé

Traitement symptomatique : Intubation trachéale et ventilation (coma)

Remplissage vasculaire (hypotension) voire inotropes

Alcalinisation par bicarbonates ou sels molaire (acidose)

Sels de sodium molaire (ESM)

Isoprénaline et catécholamines (bradycardie non contrôlée)

Correction de la kaliémie

Sulfate de Mg (tachycardie ventriculaire, TdP)

Diazépam (convulsions)

Traitement spécifique : Aucun

Traitement épurateur : Aucun

5. Quelles sont les doses toxiques chez l'adulte ?

5. Quelles sont les doses toxiques chez l'adulte ?

- Doses toxiques sont de l'ordre 10 à 20 mg/kg
- /!\ Variations inter-individuelles
- Signes toxiques modérés lors de prises inférieures < 1g (tachycardie)
- Pronostic vital mis en jeu pour des doses > 2 g
- PRONOSTIC ?



Cas 4

Un homme de 44 ans est amené au service des urgences en début de soirée. Il présente un teint gris ardoisé et se plaint de céphalées, de vertiges, de nausées et douleurs abdominales. Il est accompagné par son épouse qui déclare soupçonner son mari, dépressif de longue date, d'avoir fait une tentative d'autolyse. A l'interrogatoire, l'homme confirme avoir effectivement absorbé en début d'après-midi environ 1/2 verre de désherbant à base de chlorate de sodium.

A l'examen, la fréquence cardiaque est de 100 battements/min et la pression artérielle est de 120/80 mmHg.

SgA pH (à 37°C).....	7,42	Se Urée.....	15,8 mmol/L
SgA pCO ₂	37 mm Hg	Se Protéines.....	72 g/L
SgA pO ₂	86 mm Hg	Se Alanine aminotransférase (ALAT, TGP) 30°C SFBC.....	5 UI/L
SgA Oxyhémoglobine/hémoglobine totale (SaO ₂) ...	0,82	Se Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO) 30°C SFBC.....	2 UI/L
Sg Hémoglobine.....	119 g/L	Se Bilirubine totale.....	35 µmol/L
Sg Methémoglobine.....	19%	Se Bilirubine conjuguée.....	0 µmol/L
PI Glucose.....	5,1 mmol/L	Sg Hématocrite.....	0,43
PI Sodium.....	138 mmol/L	Sg Érythrocytes.....	4,64 T/L
PI Potassium	4,2 mmol/L	Sg Leucocytes.....	6,1 G/L
PI Créatinine.....	430 µmol/L	Sg Thrombocytes.....	155 G/L

La recherche de toxiques (alcool éthylique, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques) s'avère négative.

1. Commentez le bilan sanguin.

Un homme de 44 ans est amené au service des urgences en début de soirée. Il présente un teint gris ardoisé et se plaint de céphalées, de vertiges, de nausées et douleurs abdominales. Il est accompagné par son épouse qui déclare soupçonner son mari, dépressif de longue date, d'avoir fait une tentative d'autolyse. A l'interrogatoire, l'homme confirme avoir effectivement absorbé en début d'après-midi environ 1/2 verre de désherbant à base de chlorate de sodium.

A l'examen, la fréquence cardiaque est de 100 battements/min et la pression artérielle est de 120/80 mmHg.

SgA pH (à 37°C).....	7,42	Se Urée.....	15,8 mmol/L ↑
SgA pCO ₂	37 mm Hg	Se Protéines.....	72 g/L
SgA pO ₂	86 mm Hg	Se Alanine aminotransférase (ALAT, TGP) 30°C SFBC.....	5 UI/L
SgA Oxyhémoglobine/hémoglobine totale (SaO ₂) ...	0,82 ↓	Se Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO) 30°C SFBC.....	2 UI/L
Sg Hémoglobine.....	119 g/L ↓	Se Bilirubine totale.....	35 µmol/L ↑
Sg Methémoglobine.....	19% ↑	Se Bilirubine conjuguée.....	0 µmol/L
PI Glucose.....	5,1 mmol/L	Sg Hématocrite.....	0,43
PI Sodium.....	138 mmol/L	Sg Érythrocytes.....	4,64 T/L
PI Potassium	4,2 mmol/L	Sg Leucocytes.....	6,1 G/L
PI Créatinine.....	430 µmol/L ↑	Sg Thrombocytes.....	155 G/L

La recherche de toxiques (alcool éthylique, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques) s'avère négative.

1. Commentez le bilan sanguin.

2. En vous appuyant sur le bilan biologique et les signes cliniques, quel diagnostic pouvez-vous faire ?

2. En vous appuyant sur le bilan biologique et les signes cliniques, quel diagnostic pouvez-vous faire ?

Un homme de 44 ans est amené au service des urgences en début de soirée. Il présente un **teint gris ardoisé** et se plaint de **céphalées**, de **vertiges**, de **nausées** et **douleurs abdominales**. Il est accompagné par son épouse qui déclare soupçonner son mari, dépressif de longue date, d'avoir fait une tentative d'autolyse. A l'interrogatoire, l'homme confirme avoir effectivement absorbé en début d'après-midi environ **1/2 verre de désherbant à base de chlorate de sodium**.

A l'examen, la fréquence cardiaque est de 100 battements/min et la pression artérielle est de 120/80 mmHg.

SgA pH (à 37°C).....	7,42	Se Urée.....	15,8 mmol/L ↑
SgA pCO ₂	37 mm Hg	Se Protéines.....	72 g/L
SgA pO ₂	86 mm Hg	Se Alanine aminotransférase (ALAT, TGP) 30°C SFBC.....	5 UI/L
SgA Oxyhémoglobine/hémoglobine totale (SaO ₂) ...	0,82 ↓	Se Aspartate aminotransférase (ASAT, TGO) 30°C SFBC.....	2 UI/L
Sg Hémoglobine.....	119 g/L ↓	Se Bilirubine totale.....	35 µmol/L ↑
Sg Méthémoglobine.....	19% ↑	Se Bilirubine conjuguée.....	0 µmol/L
PI Glucose.....	5,1 mmol/L	Sg Hématocrite.....	0,43
PI Sodium.....	138 mmol/L	Sg Érythrocytes.....	4,64 T/L
PI Potassium	4,2 mmol/L	Sg Leucocytes.....	6,1 G/L
PI Créatinine.....	430 µmol/L ↑	Sg Thrombocytes.....	155 G/L

La recherche de toxiques (**alcool éthylique, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques**) s'avère négative.

2. En vous appuyant sur le bilan biologique et les signes cliniques, quel diagnostic pouvez-vous faire ?

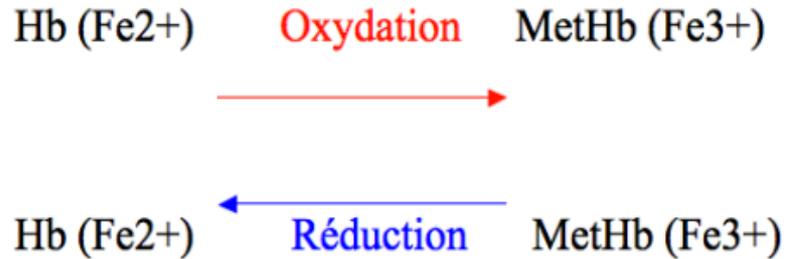
Intoxication aiguë au chlorate de sodium

% MetHb	Signes cliniques
<15%	Aucun symptôme
15-20%	Cyanose gris-ardoise, sang chocolat
20-45%	Dyspnée, asthénie, vertiges, céphalées, syncope
45-55%	Troubles de la conscience
55-70%	Coma hypertonique, défaillance circulatoire, TdR
>70%	Hémolyse, mort par défaillance multiviscérale

3. Quel est le mécanisme d'action toxique du chlorate de sodium ?

3. Quel est le mécanisme d'action toxique du chlorate de sodium ?

Agent méthémoglobinisant : oxydation du Fer de l'Hb par un agent oxydant



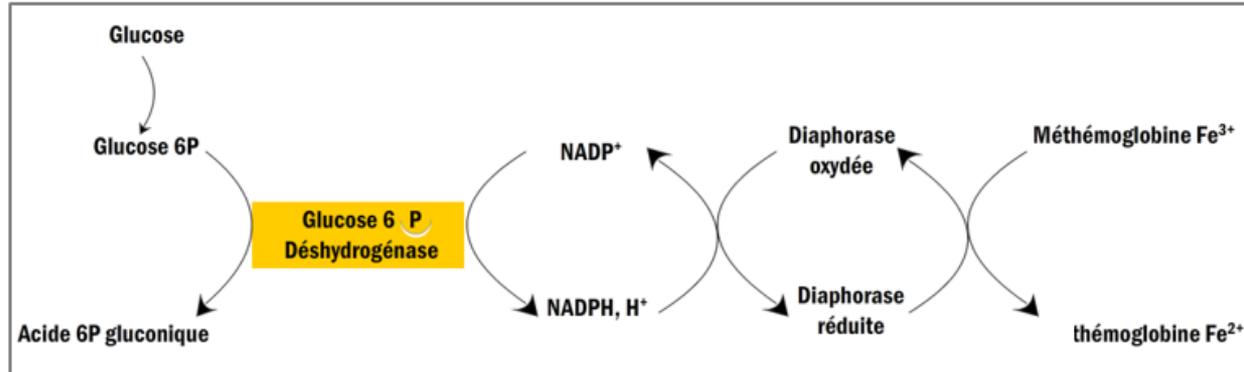
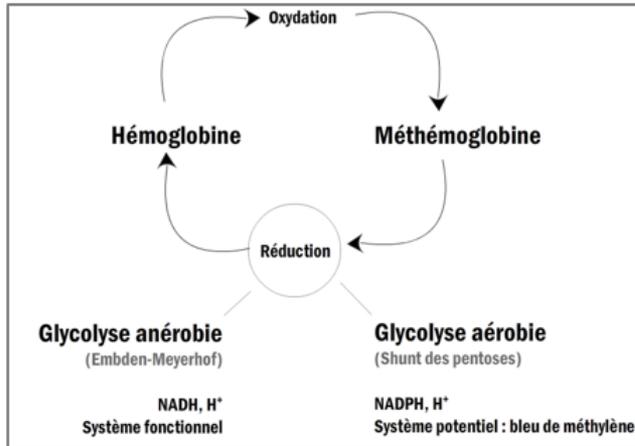
- Pas de transport d'O₂
- Hémolyse : Précipitation de l'Hb oxydée (corps de Heinz)
Altération de la membrane des GR
Fixation de l'hème à l'albumine (Méthémalbumine) – sang brun chocolat
- Hypoxie (↓ relargage de l'O₂ car ↑ affinité de l'Hb pour l'O₂)

[MetHb] > 3% (N < 1%)

Voies de détoxification

MetHb réductase I - diaphorase I -> voie principale NAD-dépendante (75%)

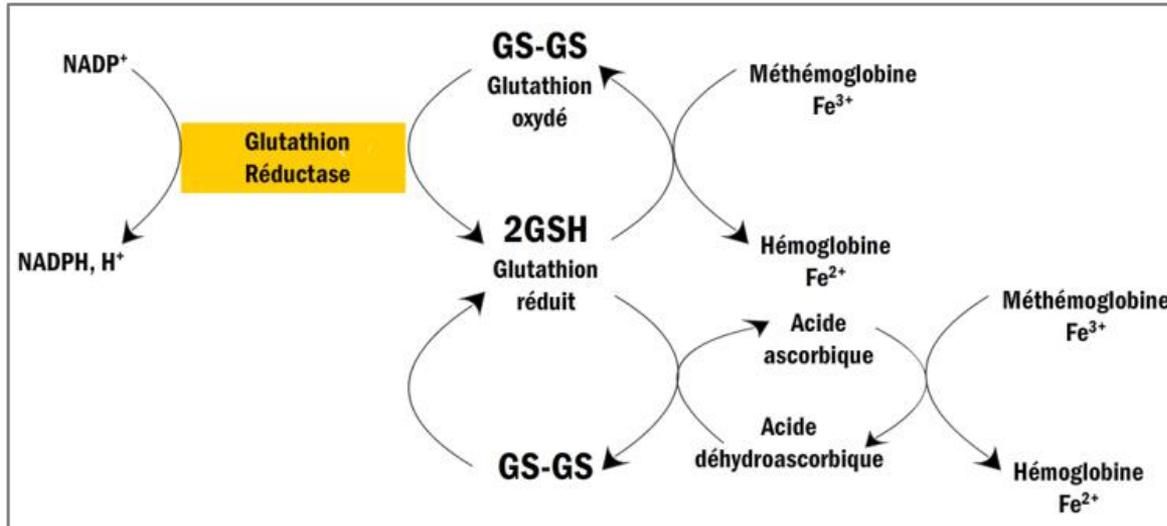
MetHb réductase II - diaphorase II -> voie NADP-dépendante *induite par bleu de méthylène*



Voies de détoxification

Voie du glutathion -> voie secondaire lente (10-15%)

Voie de l'acide ascorbique -> voie secondaire très lente (10-15%)



4. Le patient est immédiatement mis sous oxygène pur (FiO₂ 100%) dès son arrivée à l'hôpital. Pensez-vous que cette mesure thérapeutique va améliorer les symptômes ? Pourquoi ?

4. Le patient est immédiatement mis sous oxygène pur (FiO₂ 100%) dès son arrivée à l'hôpital. Pensez-vous que cette mesure thérapeutique va améliorer les symptômes ? Pourquoi ?

Permet de saturer l'Hb normale

Peu efficace car peu d'Hb fonctionnelle pour transporter de l'O₂

5. Dans le cas d'une intoxication par le chlorate de sodium, quel est le traitement à mettre en œuvre le plus tôt possible ?

5. Dans le cas d'une intoxication par le chlorate de sodium, quel est le traitement à mettre en œuvre le plus tôt possible ?

Bleu de méthylène

IV lente

1 à 2 mg/kg (max 7 mg/kg, sinon peut => metHb car agent oxydant)

Coloration bleu-vert des urines

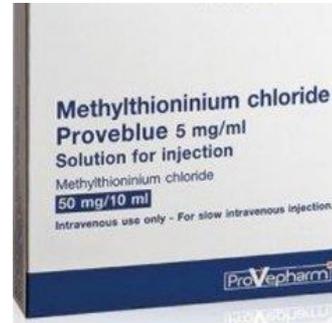
Favorise l'activité de la diaphorase II

Inactif en cas d'hémolyse intra-vasculaire

/!\ IV rapide => HTA, dyspnée

CI : déficit en G6PD et NADPH réductase, allergie, IR sévère

+ vitamine C





Cas 5

Mlle S. s'est cassé le poignet pendant ses vacances au ski. Pour traiter ses douleurs, elle prend de l'IXPRIM® (tramadol+paracétamol) que lui a prescrit son médecin traitant. Elle souffre depuis un an de troubles dépressifs suite à une déception amoureuse et est suivie par un psychiatre. Elle est traitée depuis 6 mois par EFFEXOR® (venlafaxine).

Alors qu'elle vient de se remettre en couple, elle découvre que son nouveau compagnon la trompe... Plus déprimée que jamais, elle va chez sa grand-mère qui lui prépare une infusion de millepertuis pour lui « remonter le moral ».

Pour se changer les idées, S. décide de retrouver une de ses amies qui lui propose de participer à une *rave party*. Vers 3h du matin, S. perd connaissance. Son amie appelle le SAMU affolée. Elle leur explique que S. semblait un peu délirante, dès la première heure de la soirée. Elle ajoute qu'elle a sans doute aussi consommé de la drogue, sans pouvoir être plus précise sur le type et la quantité de drogue consommée.

Au niveau clinique, le médecin retrouve une hyperthermie à 41°C, une hypertension et une tachycardie, ainsi que des myoclonies diffuses.

1. Quel est le diagnostic le plus probable ? Expliquez et mettez en relation avec le traitement de la patiente.

1. Quel est le diagnostic le plus probable ? Expliquez et mettez en relation avec le traitement de la patiente.

Mlle S. s'est cassé le poignet pendant ses vacances au ski. Pour traiter ses douleurs, elle prend de l'IXPRIM® (tramadol+paracétamol) que lui a prescrit son médecin traitant. Elle souffre depuis un an de troubles dépressifs suite à une déception amoureuse et est suivie par un psychiatre. Elle est traitée depuis 6 mois par EFFEXOR® (venlafaxine).

Alors qu'elle vient de se remettre en couple, elle découvre que son nouveau compagnon la trompe... Plus déprimée que jamais, elle va chez sa grand-mère qui lui prépare une infusion de millepertuis pour lui « remonter le moral ».

Pour se changer les idées, S. décide de retrouver une de ses amies qui lui propose de participer à une *rave party*. Vers 3h du matin, S. perd connaissance. Son amie appelle le SAMU affolée. Elle leur explique que S. semblait un peu délirante, dès la première heure de la soirée. Elle a ajouté qu'elle a sans doute aussi consommé de la drogue, sans pouvoir être plus précise sur le type et la quantité de drogue consommée.

Au niveau clinique, le médecin retrouve une hyperthermie à 41°C, une hypertension et une tachycardie, ainsi que des myoclonies diffuses.

1. Quel est le diagnostic le plus probable ? Expliquez et mettez en relation avec le traitement de la patiente.

Syndrome sérotoninergique

Contexte : association de plusieurs agents pro-sérotoninergiques

-Venlafaxine

-Tramadol

-Millepertuis

1. Quel est le diagnostic le plus probable ? Expliquez et mettez en relation avec le traitement de la patiente.

Syndrome sérotoninergique

Contexte : association de plusieurs agents pro-sérotoninergiques

-Venlafaxine : IRSNA

-Tramadol : antalgique, agoniste opioïde μ et inhibiteur de la recapture NA/5-HT

-Millepertuis : phytothérapie, syndromes dépressifs légers, inhibiteur de la recapture de neurotransmetteurs (DA, NA, 5HT...)

Interactions médicamenteuses : hypersérotoninergisme

+ drogues consommées

2. Quels sont les signes que l'on peut généralement observer dans ce syndrome ? Quelles en sont les complications possibles ?

2. Quels sont les signes que l'on peut généralement observer dans ce syndrome ? Quelles en sont les complications possibles ?

SIGNES

Signes psychiques : agitation, délires, confusion

Signes moteurs : myoclonies, tremblements, hyperréflexie, incoordination motrice, rigidité musculaire

Signes végétatifs : HTA, tachycardie, hyperthermie, hypersudation, frissons, diarrhées

COMPLICATIONS

Risques de convulsions

Rhabdomyolyse

Coma

3. Certaines drogues ont-elles pu y contribuer ? Si oui, lesquelles ?

3. Certaines drogues ont-elles pu y contribuer ? Si oui, lesquelles ?

Amphétamines

Cocaïne

MDMA

LSD

3. Certaines drogues ont-elles pu y contribuer ? Si oui, lesquelles ?

Amphétamines

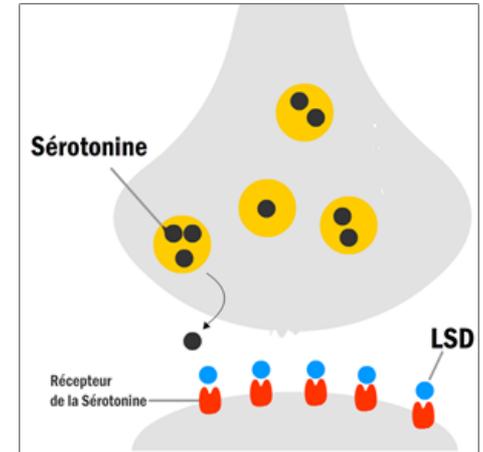
Cocaïne

MDMA

LSD

Augmentation libération 5-HT et inhibition recapture

Agoniste des r. sérotoninergiques post synaptiques 5HT2A



4. Quelle sera la prise en charge de Mlle S. ?

4. Quelle sera la prise en charge de Mlle S. ?

Hospitalisation en urgence en réanimation

Traitement évacuateur : Non (délai +++ et voie d'administration des drogue inconnue)

Traitement symptomatique : Intubation trachéale et ventilation

Refroidissement, antipyrétiques, réhydratation (hyperthermie)

Anti hypertenseur d'action courte (si HTA persiste)

Diazépam (convulsions)

Traitement spécifique : **Cyproheptadine** (antihistaminique, per os /!\ impossible si coma)

Chlorpromazine IV (antiD2 et anti 5HT2A) mais /!\ ↓ seuil épiléptogène

+ cardiotoxique -> peu utilisé

Traitement épurateur : Aucun

A son arrivée à l'hôpital, un dosage urinaire retrouve :

- Ethanol : Non détecté
- Cocaïne : Non détecté
- Ecgoninemethylester : 10 µg/L
- Benzoylecgonine : 40 µg/L
- Cocaéthylène : Non détecté
- THC : Non détecté
- THC-COOH : Non détecté
- MDMA : 80 µg/L
- MDA : 15 µg/L
- Héroïne : Non détecté
- 6-MAM : Non détecté

5. Interprétez. Qu'en déduisez-vous ?

A son arrivée à l'hôpital, un dosage urinaire retrouve :

- Ethanol : Non détecté — Pas de consommation d'alcool (cf cocaéthylène)
- Cocaïne : Non détecté
- Ecgoninemethylester : 10 µg/L
- Benzoylecgonine : 40 µg/L } Consommation de cocaïne
- Cocaéthylène : Non détecté
- THC : Non détecté
- THC-COOH : Non détecté } Pas de consommation de cannabis
- MDMA : 80 µg/L
- MDA : 15 µg/L } Consommation d'ectasy
- Héroïne : Non détecté
- 6-MAM : Non détecté } Pas de consommation d'héroïne

6. L'ECG réalisé à son entrée montre une arythmie. Quel est le risque ici ? A quoi est-ce dû ?

6. L'ECG réalisé à son entrée montre une arythmie. Quel est le risque ici ? A quoi est-ce dû ?

Cocaïne

→ toxicité cardiaque : effet stabilisant de membrane

+ MDMA et venlafaxine -> arythmie

+ substances à l'origine du syndrome sérotoninergique : HTA et tachycardie

→ risque d'arrêt cardiaque par arythmie

7. Quelles sont les 3 grandes classes de drogues ? Donner des exemples pour chaque et expliquer les effets recherchés succinctement.

7. Quelles sont les 3 grandes classes de drogues ? Donner des exemples pour chaque et expliquer les effets recherchés succinctement.

Stimulants

Cocaïne, amphétamine, méthamphétamine, MDMA

→ excitation, euphorie, bien être, assurance, accélération de l'activité mentale

Dépresseurs

Alcool, héroïne, opiacés, GHB

→ relaxation, désinhibition, détente, engourdissement des sens

Hallucinogènes/Psychodysléptiques

Cannabis, LSD, champignons (psilocybes), colles solvants

→ hallucinations, désorientation spatio-temporelle, modification des perceptions

Ca continue...
... au prochain cours



Mais avant...
... Quelques QCM !

marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr