

UE 90

Dossiers Biologiques et Thérapeutiques

Cours 2 - Toxicologie

Dr Marie Bellouard – AHU – Laboratoire de toxicologie, hôpital Raymond Poincaré
marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr
Pharmacie 4A



Cas 1

Un homme de 34 ans est adressé aux urgences après ingestion volontaire de 6 g de méthadone et sniff de 15 g d'héroïne. À son admission, hormis un myosis, il n'est retrouvé aucun autre trouble neurologique. Le bilan biologique d'admission est normal, les CPK sont à 125 UI/L.

Progressivement, s'installera une atteinte des muscles respiratoires et, biologiquement, une acidose respiratoire (pH : 7,30, PCO_2 : 64,5 mmHg) ainsi qu'une rhabdomyolyse (CPK : 184 200 UI/L). Le malade est admis dans le service de réanimation où il arrive calme, non douloureux avec une hypoventilation alvéolaire.

Est alors débutée une ventilation non invasive (VNI) avec, parallèlement, une administration du traitement spécifique, une hydratation (sérum physiologique), une perfusion de NaHCO_3 à 1,4 %. L'évolution neurologique sera marquée par une récupération neurologique en particulier respiratoire permettant l'arrêt de la VNI dès j1. L'évolution sera favorable par la suite permettant la sortie du malade à j6 avec un examen neurologique normal et un bilan biologique normalisé.

1. Quels sont les symptômes classiques de l'overdose aux opiacés ?

1. Quels sont les symptômes classiques de l'overdose aux opiacés ?

- **Troubles respiratoires**

Dépression respiratoire : bradypnée (6-8 cycles/min) => hypoventilation alvéolaire avec acidose respiratoire -> pronostic vital

Apnée brutale. Arrêt respiratoire => mort

- **Troubles neurologiques (dépression centrale)**

Stupeur ou troubles de la conscience, coma calme

Myosis serré bilatéral en tête d'épingle non réactif

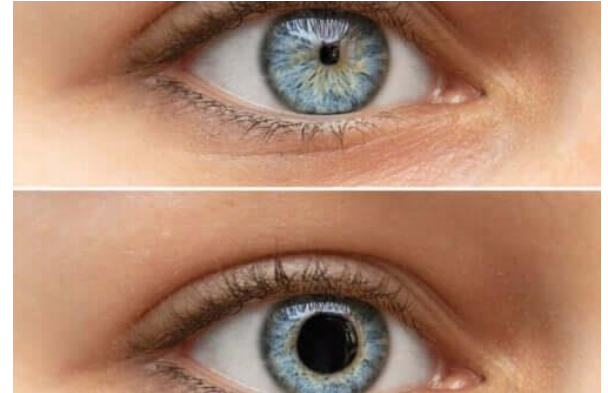
- **Troubles cardiovasculaires**

Bradycardie sinusale, BAV avec hypotension

- **Troubles digestifs**

Nausées, vomissements

- Parfois hypothermie, hypoglycémie



2. Quel est le traitement spécifique des signes de cette overdose ? Quel est le mécanisme d'action ?

2. Quel est le traitement spécifique des signes de cette overdose ? Quel est le mécanisme d'action ?

NALOXONE IV (lente)

Durée d'action courte (30 min)

/!\ risque de remorphinisation secondaire

0,01 mg/kg toutes le 2-3 min jusqu'à FR > 12/min

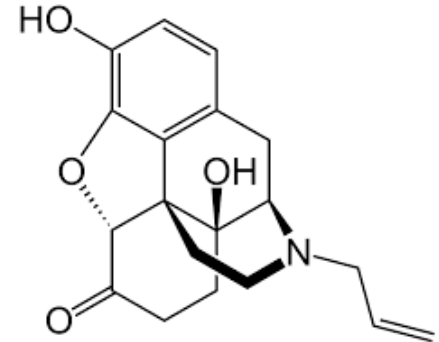
Echec si dose cumulée = 2 mg

Peu efficace sur buprénorphine

EI : vomissements, frissons, agitation, tachycardie (stimulation sympathique) syndrome de sevrage

Mécanisme d'action :

Antagonisme compétitif non sélectif des récepteurs opioïdes, spécifique



3. Comment le laboratoire de toxicologie peut-il aider au diagnostic ?

3. Comment le laboratoire de toxicologie peut-il aider au diagnostic ?

Recherche

Test immunochimique dans les urines

Confirmation et dosage

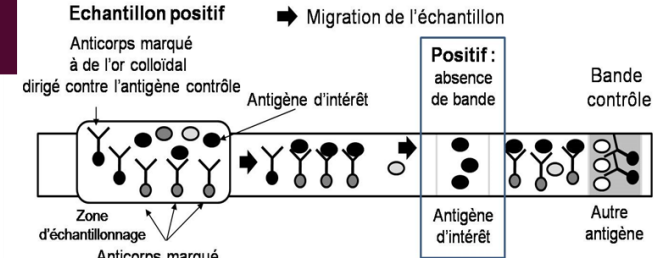
Techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse

Marqueur de l'exposition à l'héroïne = **6-MAM**
(6-monoacétylmorphine)

Positivité par absence de bande

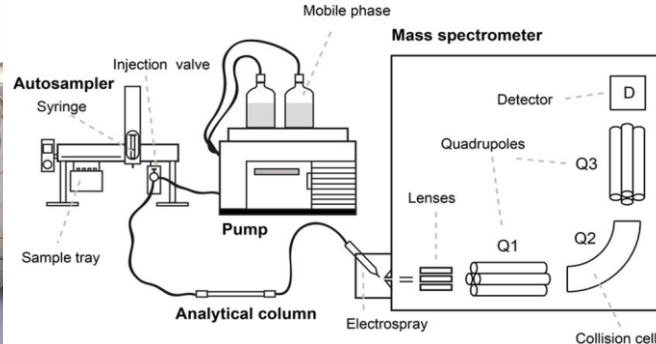
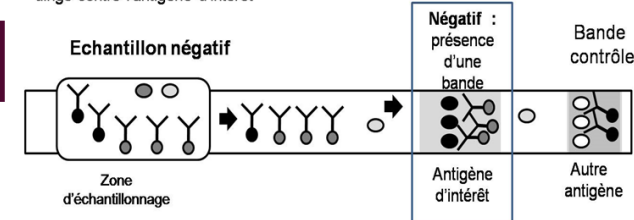


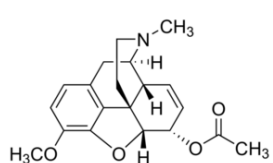
Echantillon positif



Zone de positivité

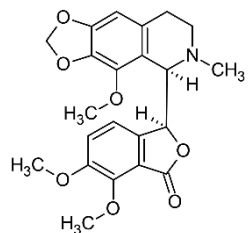
Echantillon négatif



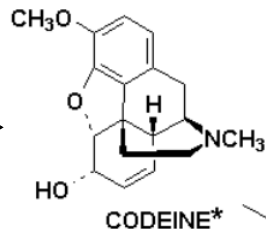


ACÉTYLCODÉINE

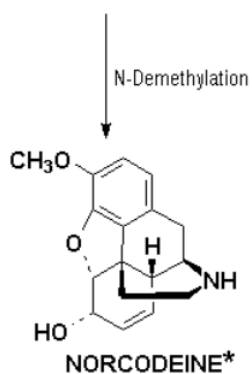
*Impureté de
synthèse de
l'héroïne*



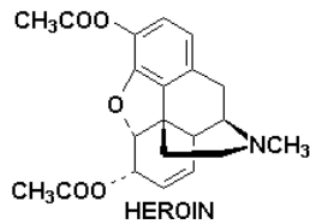
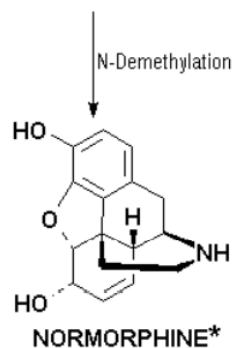
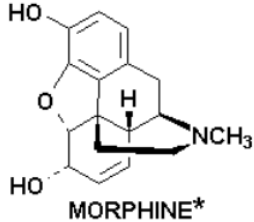
NOSCAPINE
Alcaloïde de
l'opium



CODEINE*

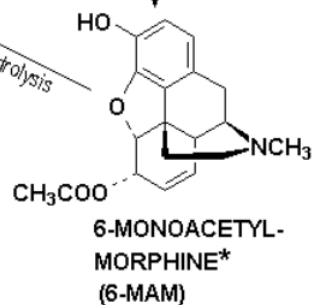


O-Demethylation



HEROIN

Hydrolysis



Hydrolysis

Morphine > codéine

Si sang pos :
délai < 6h
Si urines pos seules :
délai de 7-12h

4. Quelles sont les complications de l'utilisation de l'héroïne par voie veineuse ?

4. Quelles sont les complications de l'utilisation de l'héroïne par voie veineuse ?

- Transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Virus de l'hépatite B, de l'hépatite C
- Endocardite infectieuse
- Cellulite et abcès sous-cutanés
- Embolie pulmonaire (mais polypnée) par thrombose veineuse migrante induite
- Destruction du réseau veineux et nécrose



5. Quels sont les risques majeurs d'une consommation chronique de ces produits ?

5. Quels sont les risques majeurs d'une consommation chronique de ces produits ?

- Déficit du fonctionnement intellectuel
- Déficit de la mémoire
- Troubles de l'humeur et de l'affectivité
- Désinsertion sociale et familiale (marginalisation)
- Anorexie
- Maladies infectieuses (VIH, VHC, candidoses)



Cas 2

M.G, 35 ans, se rend chez son dentiste vers 18h pour une rage de dents. La douleur était tellement insoutenable qu'il a avalé la totalité de la boîte de Doliprane® 1g. En apprenant cela, son dentiste lui recommande de se rendre directement aux urgences pour une prise en charge dans les plus brefs délais.

A l'arrivée aux urgences, après environ 4h post ingestion, la paracétamolémie est de 250mg/L. 4h après la première mesure, la paracétamolémie est de 150mg/L. Le patient ne présente pas d'antécédents particuliers.

Il avoue à l'urgentiste avoir bu 2-3 verres de vodka pour soulager la douleur.

1. Dans quelle phase de l'intoxication se trouve M. G ? Expliquez cette phase et détaillez les différentes phases de cette intoxication.

1. Dans quelle phase de l'intoxication se trouve M. G ? Expliquez cette phase et détaillez les différentes phases de cette intoxication.

Phase 1 (< 24h)

Asymptomatique

Ou troubles digestifs légers

Phase 2 (24-48h)

Période intermédiaire

Accentuation troubles digestifs

Cytolyse hépatique (ALAT>ASAT)

Atteinte tubulaire rénale

Phase 3 (48^e h-5^e j)

Hépatite cytolytique centrolobulaire

Douleurs abdominales

Cytolyse hépatique (↑ ↑ ↑ Transaminases)

Cholestase (ictère)

Insuffisance hépato cellulaire (hypoglycémie, ↓ ↓ TP, F.V)

Encéphalopathie hépatique

Insuffisance rénale (néphropathie tubulaire aigue)

Hépatite fulminante

Phase 4

Convalescence

Régénération tissus hépatiques

2. Quels effets peuvent avoir l'alcool sur l'intoxication au paracétamol ?

2. Quels effets peuvent avoir l'alcool sur l'intoxication au paracétamol ?

Consommation chronique

Abaisse le seuil d'apparition des lésions hépatiques dues au paracétamol

Induction du CYP 2E1 : ↑ taux NAPQI

Terrain d'insuffisance hépatocellulaire préexistant

Baisse des réserves en glutathion par malnutrition

Diminution de la sécrétion biliaire de paracétamol

Baisse du Se et Vitamine E

➔FACTEUR AGGRAVANT

Consommation aigue

Ne constitue pas un risque supplémentaire d'hépatotoxicité

Compétition avec le paracétamol au niveau du CYP 2E1 (↓ NAPQI)

➔FACTEUR PROTECTEUR

3. Quelle est la dose toxique de paracétamol ?

Environ 10 grammes

4. Quels paramètres biologiques sont modifiés lors d'une intoxication grave ?

4. Quels paramètres biologiques sont modifiés lors d'une intoxication grave ?

↑ ↑ ↑ Transaminases (avec ALAT > ASAT), maximum à J3, J4 : **cytolyse hépatique**

↓ TP
↓ Facteur V
↑ INR

} **insuffisance hépatocellulaire**

↑ Bilirubine
↑ Gamma glutamyl transférase
↑ Phosphatases alcalines

} **cholestase**

↓ Bicarbonates
↑ Kaliémie

} **acidose lactique**

↑ Créatininémie : **atteinte rénale**

↓ glycémie, ictère, coagulation intravasculaire disséminée : **hépatite fulminante**

5. Quelle est la prise en charge de ce type d'intoxication ? Quel est l'effet indésirable principal de l'antidote et comment l'éviter ?

5. Quelle est la prise en charge de ce type d'intoxication ? Quel est l'effet indésirable principal de l'antidote et comment l'éviter ?

- **Traitement évacuateur** : Lavage gastrique ou charbon activé (<1h)
- **Traitement symptomatique** : Soluté isotonique glucosé (si hypoglycémie)
Furosémide et électrolytes (si IR)
Transplantation hépatique °créat > 300 µmol/L
°INR > 6,5 ou TP > 100s
°encéphalopathie grave
PPSB (troubles de la coagulation)
- **Traitement spécifique** : N-acétylcystéine <10h
- **Traitement épurateur** : Hémodialyse si paracétamolémie > 1000 mg/L

N-acétylcystéine

IV 150 mg/kg en dose de charge 60 min puis 50 mg/kg pendant 4h puis 100 mg/kg (16h)

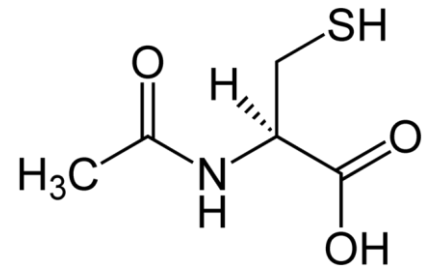
Per os 140 mg/kg en dose de charge puis 70 mg/kg tous les 4h pendant 72h

Précurseur de la synthèse du glutathion (détoxification NAPQI)

!/ Réaction anaphylactique corrigée par antiH1

Indications :

- paracétamolémie en zone toxique > 4h post ingestion
- ingestion unique > 10g
- horaire de prise non connue et atteinte hépatique évidente
- horaire de prise non connue et paracétamolémie > 10µg/mL
- femme enceinte avec prise d'une dose probablement toxique



6. Qu'est-ce que le nomogramme de Prescott ? Peut-il être utilisé ici ? Pourquoi ?

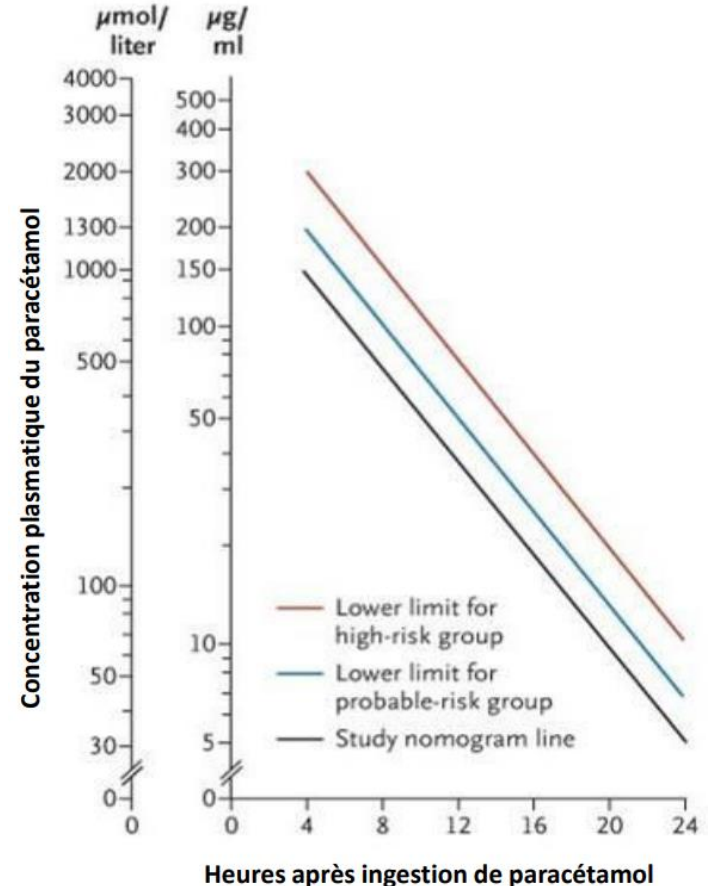
6. Qu'est-ce que le nomogramme de Prescott ? Peut-il être utilisé ici ? Pourquoi ?

Détermination de la paracétamolémie en fonction du délai post ingestion

Prédiction de l'hépatotoxicité à partir de H4

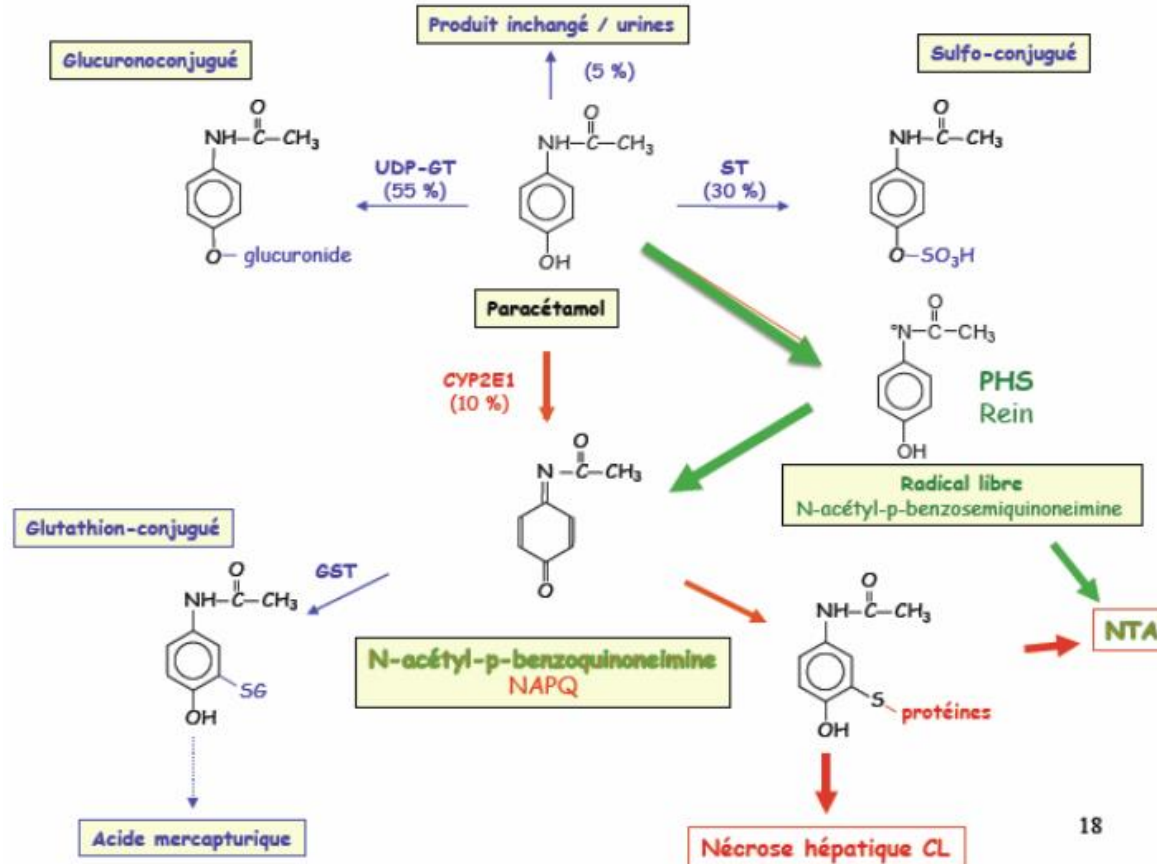
Utilisable ici car :

- délai de post ingestion = 4h
- connaissance heure de prise
- prise unique
- intoxication aigue



7. Quel est le mécanisme d'action toxique du paracétamol ?

7. Quel est le mécanisme d'action toxique du paracétamol ?



Sulfo/glucuroconjugaison saturée
(voie majeure)

Déplétion stock GSH

↑ NAPQI

Liaison covalente irréversible avec
protéines hépatocytaires (-SH)

➔ Cytolyse hépatique centrolobulaire

A l'arrivée aux urgences, après environ 4h post ingestion, la paracétamolémie est de 250mg/L. 4h après la première mesure, la paracétamolémie est de 150mg/L. Le patient ne présente pas d'antécédents particuliers.

8. Calculez la $t_{1/2}$ vie. Interprétez.

A l'arrivée aux urgences, après environ 4h post ingestion, la paracétamolémie est de 250mg/L. 4h après la première mesure, la paracétamolémie est de 150mg/L. Le patient ne présente pas d'antécédents particuliers

8. Calculez la $t_{1/2}$ vie. Interprétez.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

$$k_e = \frac{\ln C_2 - \ln C_1}{T_2 - T_1}$$

$$= \frac{\ln 150 - \ln 250}{8 - 4}$$

$$= 0,17$$

Donc $T_{1/2} = 5,43 \text{ h}$

$T_{1/2} \text{ normal} = 2-3 \text{ h}$

$T_{1/2} > 4 \text{ h} : \text{risque d'hépatite cytolitique}$



Cas 3

Mme X vient d'appeler les pompiers, paniquée. Elle organisait aujourd'hui, dans sa résidence secondaire à la campagne, un repas de famille d'une dizaine d'invités, et un des convives s'est évanoui. Elle a aussi précisé que tous les convives souffraient de vertiges et de céphalées depuis environ une heure, et que sa fille, enceinte de 6 mois, a vomi deux fois.

Après s'être rendus sur place et avoir évacué tout le monde, les pompiers constatent que le repas avait lieu dans un vieux grenier d'habitude non utilisé, seule pièce assez grande pour la réception, chauffé par un poêle à pétrole plutôt vétuste.

1. Quelle intoxication suspectez-vous ? Justifier.

1. Quelle intoxication suspectez-vous ? Justifier.

Intoxication aigue au monoxyde de carbone

Mme X vient d'appeler les pompiers, paniquée. Elle organisait aujourd'hui, dans sa résidence secondaire à la campagne, un repas de famille d'une dizaine d'invités, et un des convives s'est évanoui. Elle a aussi précisé que tous les convives souffraient de vertiges et de céphalées depuis environ une heure, et que sa fille, enceinte de 6 mois, a vomi deux fois.

Après s'être rendus sur place et avoir évacué tout le monde, les pompiers constatent que le repas avait lieu dans un vieux grenier d'habitude non utilisé, seule pièce assez grande pour la réception, chauffé par un poêle à pétrole plutôt vétuste.

Tableau anoxique
Plusieurs personnes dans un espace confiné

2. Quel est le mécanisme d'action de ce toxique ?

2. Quel est le mécanisme d'action de ce toxique ?

1) Diminution du transport de l'oxygène dans le sang ($\downarrow [\text{HbO}_2]_{\text{sang}}$)



- Il s'agit d'une combinaison stable mais **réversible**
- Cet équilibre est régi par la loi d'action de masse (où **M** représente le coefficient de Haldane)

$$M = \frac{[\text{HbCO}] \cdot P_{\text{O}_2}}{[\text{HbO}_2] \cdot P_{\text{CO}}} = 210$$

L'affinité de l'hémoglobine adulte pour le CO est 210 fois supérieure à son affinité pour l'O₂

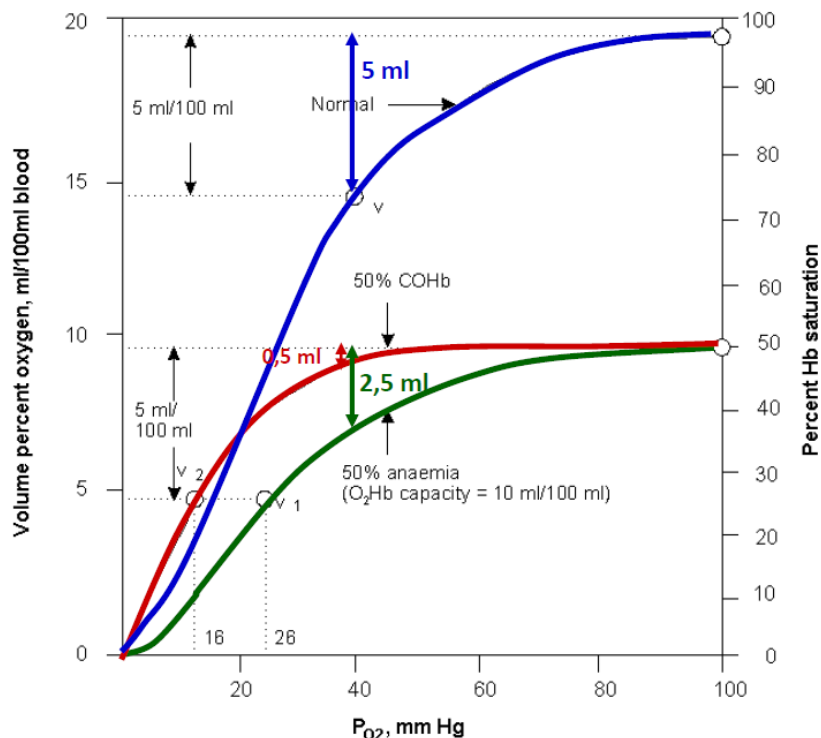
L'affinité de l'hémoglobine fœtale pour le CO est supérieure à celle de l'hémoglobine adulte de la mère

Cette liaison empêche le transport de l'O₂ par le pigment.

→ diminution de l'oxyhémoglobine [HbO₂] dans le sang
et mauvaise oxygénation des tissus

2. Quel est le mécanisme d'action de ce toxique ?

2) Diminution du transfert de l'oxygène de l'hémoglobine vers le tissu (l'oxygénation tissulaire est donc modifiée)



La présence de **CO** déplace
vers la gauche et vers le bas
la courbe de dissociation de l'**HbO₂**

Le **CO** renforce l'affinité
de l'hémoglobine pour l'**O₂**
Effet Haldane

Dans les conditions normales, la P_{aO_2} artérielle est voisine de 90 mm Hg, alors que la P_{aO_2} veineuse est de l'ordre de 40 mm Hg. D'après la courbe de dissociation normale de l'hémoglobine (courbe bleue), le passage de P_{aO_2} de 90 à 40 mm Hg entraîne la libération de 5 mL d'O₂.

Dans le cas d'une anémie à 50 % (courbe verte), une chute similaire de pression partielle provoque la libération de 2,5 mL d'O₂.

Dans le cas d'une intoxication oxycarbonée (50 % de carboxyhémoglobine, courbe rouge) cette libération n'est plus que de 0,5 mL d'O₂ (ceci représente une libération d'O₂ 10 fois inférieure à celle de la situation normale).

La présence de CO fait dévier vers la gauche et vers le bas la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ce qui se traduit par une libération plus difficile de l'O₂ à partir du pigment, en présence d'une faible pression partielle en O₂. (Hypoxie tissulaire)

2. Quel est le mécanisme d'action de ce toxique ?

3) Fixation sur les structures héminiques

Myoglobine



- ✓ Diminution de l'oxygénation du tissu musculaire (myocarde)
- ✓ Aggravation de l'hypoxie

Rq:

L'affinité de la myoglobine pour le CO est 40 fois supérieure à celle pour l'O₂
Dissociation de MbCO plus lente que celle d'HbCO

Cytochrome de la chaîne Respiratoire mitochondriale



- ✓ Blocage de la chaîne respiratoire
- ✓ Aggravation de l'hypoxie
- ✓ Formation de radicaux libres

3. Quels signes cliniques observe-t-on généralement avec ce toxique, en fonction de la gravité de l'intoxication ?

3. Quels signes cliniques observe-t-on généralement avec ce toxique, en fonction de la gravité de l'intoxication ?

HbCO (%)	Signes cliniques
1-10	Céphalées modérées Dyspnée à l'effort intense
10-30	Céphalées importantes
30-40	Céphalées, nausées, vomissements, asthénie, perte de connaissance
40-60	Troubles respiratoires, coma, convulsions
> 60	Coma, convulsions, défaillance cardiorespiratoire, décès

Sujet normal non fumeur :

1 à 2 % d'HbCO

Sujet normal fumeur :

7 % d'HbCO

4. Quelles complications peuvent survenir dans les semaines qui suivent cette intoxication ?

4. Quelles complications peuvent survenir dans les semaines qui suivent cette intoxication ?

Syndrome post-intervallaire

Délai 1-4 semaines après l'intoxication

Souvent corrélé au % d'HbCO

Personnes âgées, femmes

Se manifeste par troubles neuropsychiatriques, syndrome parkinsonien, démence, confusion

Lié à une anoxie des noyaux gris centraux

Séquelles

Altérations sensorielles (troubles visuels et auditifs)

Troubles psychiques (mémoire, attention, comportement)

Déficit moteur (tétra/hémiplégie)

Séquelles cardiaques (troubles ECG, IC)

5. Quels traitements doivent être mis en œuvre ici ?

5. Quels traitements doivent être mis en œuvre ici ?

- **Traitement évacuateur** : soustraire les victimes de l'atmosphère contaminé en évitant le sur-accident (masque, éviter explosion avec l'air)
- **Traitement symptomatique** : Remplissage vasculaire si collapsus
Benzodiazépine si convulsions
Bicarbonates si acidose métabolique
Ventilation assistée si coma
- **Traitement spécifique** : Oxygénothérapie normobare ou hyperbare
- **Traitement épurateur** : Aucun

5. Quels traitements doivent être mis en œuvre ici ?

3) Faciliter la dissociation de la carboxyhémoglobine

L'oxygénothérapie doit être aussi précoce que possible



Oxygénothérapie normobare

- Indications : Signes cliniques modérés ; Formes bénignes
- Comment : Masque / Tente (enfant)
Intubation et ventilation contrôlée (coma)
- Conditions : $\text{FiO}_2 = 1$; 6 à 10L.min⁻¹ ; 6 à 12 heures

Oxygénothérapie hyperbare

- Indications : **Grossesse**, coma ou perte de connaissance initiale, signes neurologiques objectifs
- Comment : Masque, caisson hyperbare
- Conditions : $\text{FiO}_2 = 1$; 90 min ; 2,5 atm puis surveillance pendant 6h
- Avantages : ↗ vitesse de dissociation de l'HbCO
↗ quantité d'oxygène dissout dans le sang



6. Quelles mesures peuvent être mises en place pour prévenir cette intoxication ?

6. Quelles mesures peuvent être mises en place pour prévenir cette intoxication ?

Faire vérifier et entretenir les appareils de chauffage, chaudières, conduits de fumées

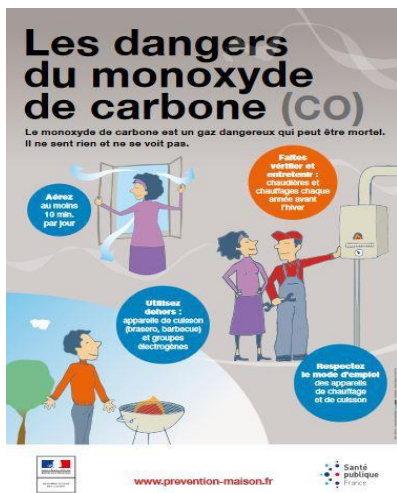
Ne pas utiliser pour se chauffer des appareils non destinés à cet usage (cuisinière, barbecue)

Ne pas obstruer les entrées d'air et vérifier les bouches d'aération

Aérer les habitations quotidiennement

Surveiller le taux de CO atmosphérique

Campagnes larges d'information





Cas 4

Madame X., 44 ans, sans domicile fixe est retrouvée par un bénévole lors d'une maraude dans un état d'ébriété modérée, accompagné de céphalées intenses et d'un syndrome abdominal douloureux avec nausées et vomissements. Elle est connue en tant qu'alcoolique chronique et boit toutes sortes de boissons artisanales.

Elle est amenée aux urgences où un examen biologique est demandé. Les résultats sont les suivants :

- SgA pH..... 7,15
- SgA pCO₂..... 38 mmHg
- SgA bicarbonate..... 17 mmol/L
- Pl Lactate..... 5 mmol/L
- Pl Sodium..... 138 mmol/L
- Pl Potassium..... 3,9 mmol/L
- Pl Chlorure..... 101 mmol/L
- Pl Glucose..... 4,8 mmol/L
- Pl Urée.....8,2 mmol/L
- Ethanolémie..... < 0,1 g/L

L'osmolarité mesurée est de 305 mOsm/L.

La tension artérielle est de 146/94 mmHg, sa fréquence cardiaque 77 battements/min, sa fréquence respiratoire 16 mouvements/min, sa température corporelle 36,5°C.

1. Commentez le bilan biologique.

1. Commentez le bilan biologique.

Elle est amenée aux urgences où un examen biologique est demandé. Les résultats sont les suivants :

-SgA pH..... 7,15 ↓
-SgA pCO₂..... 38 mmHg
-SgA bicarbonate..... 17 mmol/L ↓
-Pl Lactate..... 5 mmol/L ↑ hyperlactatémie
-Pl Sodium..... 138 mmol/L
-Pl Potassium..... 3,9 mmol/L
-Pl Chlorure..... 101 mmol/L
-Pl Glucose..... 4,8 mmol/L
-Pl Urée..... 8,2 mmol/L ↑ hyperurémie
-Ethanolémie..... < 0,1 g/L absence éthanol

L'osmolarité mesurée est de 305 mOsm/L.

Trou anionique = $Na+K - (Cl+HCO_3) = 24 \text{ mmol/L}$

Trou osmolaire = $Osm \text{ mesurée} - (2Na+glc+urée) = 16 \text{ mOsm/L}$

Acidose métabolique lactique avec TA et TO augmentés

2. Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

2. Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

Madame X., 44 ans, sans domicile fixe est retrouvée par un bénévole lors d'une maraude dans un état d'ébriété modérée, accompagné de céphalées intenses et d'un syndrome abdominal douloureux avec nausées et vomissements. Elle est connue en tant qu'alcoolique chronique et boit toutes sortes de boissons artisanales.

Elle est amenée aux urgences où un examen biologique est demandé. Les résultats sont les suivants :

Acidose métabolique lactique avec TA et TO augmentés

La tension artérielle est de 146/94 mmHg, sa fréquence cardiaque 77 battements/min, sa fréquence respiratoire 16 mouvements/min, sa température corporelle 36,5°C.

2. Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

Acidose par **acide exogène** :

- Ingestion de méthanol
- Ingestion d'éthylène glycol
- Ingestion d'acide acétylsalicylique

Pas d'acidocétose diabétique car glycémie normale

Acidose lactique (intox. Metformine) : peu probable vu le contexte

Pas d'intoxication à l'éthanol

La calcémie de la patiente est à 2,3 mmol/L.

3. Dans quel but est dosée la calcémie ? Que nous apporte l'information de ce taux ci ?

La calcémie de la patiente est à 2,3 mmol/L.

3. Dans quel but est dosée la calcémie ? Que nous apporte l'information de ce taux ci ?

Recherche d'une intoxication à **l'éthylène glycol**

Métabolite toxique = **acide oxalique** -> se complexe avec Ca^{2+}

Hypocalcémie -> répercussions musculaires et cardiaques (crises tétaniques, allongement QT, paresthésies...)

Formation de cristaux d'oxalate de calcium

Précipitation dans les tubules rénaux, SNC, myocarde...

Calcémie normale : pas d'intoxication à l'éthylène glycol

4. La patiente se plaint ensuite de perte d'acuité visuelle, qu'en déduisez-vous ?

4. La patiente se plaint ensuite de perte d'acuité visuelle, qu'en déduisez-vous ?

Intoxication au **méthanol**

Métabolite toxique = **acide formique**

Accumulation dans la tête du nerf optique -> œdème papillaire => névrite optique

Baisse de l'acuité visuelle

Dyschromatopsie

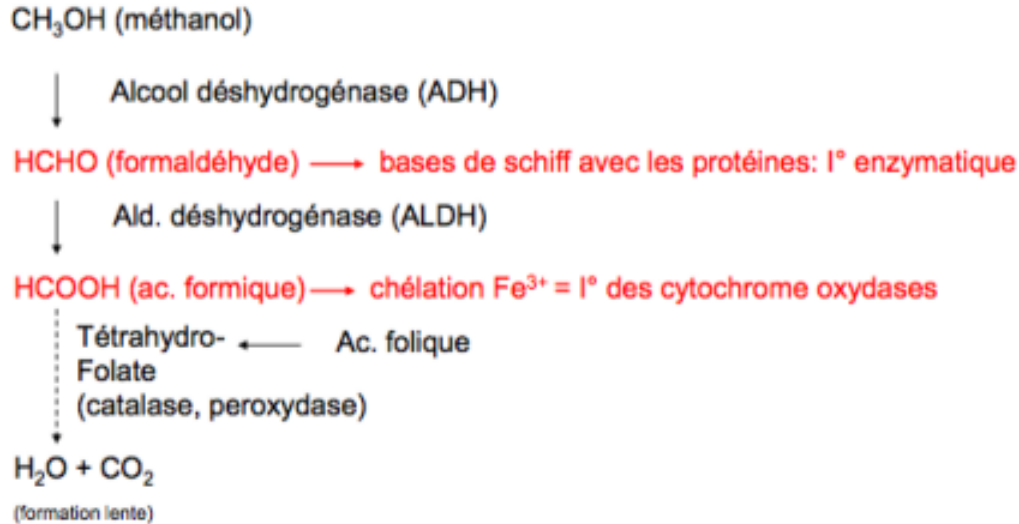
Diminution du champ visuel

Installation progressive d'une cécité qui peut devenir irréversible

Possible mydriase aréflexique totale

5. Quel est le mécanisme d'action toxique du composé suspecté, et quels en seront les signes cliniques ?

5. Quel est le mécanisme d'action toxique du composé suspecté, et quels en seront les signes cliniques ?



Métabolisme oxydatif hépatique

Toxicité directe

Liaison aux protéines

-- *Formaldéhyde*

Toxicité indirecte

Inhibition des cytochromes

-- *Acide Formique*

➔ Délai de latence relativement long

Acidose métabolique due à acide formique (↑ TA : ac. Formique, ↑ TO : liquide sirupeux)
+ inhibition de la cytochrome C oxydase (découplage phosphorylation oxydative)

5. Quel est le mécanisme d'action toxique du composé suspecté, et quels en seront les signes cliniques ?

Signes cliniques

Signes neuro-digestifs non spécifiques:

- irritations digestives : nausées, vomissements et douleurs abdominales
- dépression du SNC progressive : syndrome ébrieux puis troubles de la conscience jusqu'au coma, convulsions, dépression respiratoire, détresse cardiovasculaire
- polyurie et soif ($\uparrow$ osmolalité)

Signes propres à l'intoxication :

- Dyspnée de Küssmaul en réponse à l'acidose métabolique (hyperventilation)
- Névrite optique avec perte d'acuité visuelle

6. Quel dosage sanguin doit-on pratiquer pour confirmer ce diagnostic ? Par quelle méthode ?

6. Quel dosage sanguin doit-on pratiquer pour confirmer ce diagnostic ? Par quelle méthode ?

Dosage de la méthanolémie

CPG-FID (Chromatographie gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme)

Méthodes colorimétriques

Méthodes enzymatiques

Permet le diagnostic, le suivi de l'élimination du méthanol et le suivi de l'antidote

+ **Dosage des formiates** par CPG-FID possible

Le dosage des formiates permet d'évaluer la gravité de l'intoxication

Méthanolémie physiologique < 50mg/L (alimentation)

Hémodialyse si > 500mg/L

Formiates physiologiques < 10mg/L

Hémodialyse si > 300mg/L

7. Quel traitement est recommandé dans ce type d'intoxication ?

7. Quel traitement est recommandé dans ce type d'intoxication ?

- **Traitement évacuateur** : charbon activé inefficace / lavage gastrique peu pratiqué
- **Traitement symptomatique** :
 - *intubation et ventilation
 - *diazépam si convulsions
 - *HCO₃ IV pour corriger l'acidose et correction pertes hydriques
 - *lidocaïne si tachycardie ventriculaire
 - *acide folique : favoriser transformation de l'ac. formique en CO₂
- **Traitement spécifique** : **fomépizole® (4-méthyl-pyrazole)** -> inhibition alcool deshydrogénase
ou éthanol 1g/L -> compétition mais /!\ hypoglycémie, ivresse
- **Traitement épurateur** : EER (hémodialyse) si MeOH > 0,5g/L, coma, troubles visuels, acidose++

Focus antidote

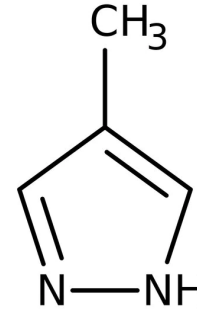
4-méthylpyrazole

Inhibiteur compétitif puissant de l'ADH

⇒ augmente la demi-vie du méthanol

Par voie orale ou IV

El : hypersensibilité



Éthanol

Compétition avec le méthanol au niveau de l'ADH (saturation)

9 x plus d'affinité pour l'ADH que le méthanol

Le plus précocement possible, par voie orale ou IV

Maintenir une éthanolémie 1 g/L pour saturer l'ADH

El: hypoglycémie, ivresse, sédation



Cas 5

Monsieur B., travaille dans l'industrie de récupération des métaux depuis de nombreuses années. Il consulte son médecin traitant car depuis quelques semaines il présente un syndrome abdominal douloureux sans fièvre ainsi qu'une faiblesse musculaire. Le médecin lui prescrit un bilan biologique.

Les résultats du bilan biologique sanguin sont les suivants :

Erythrocytes.....	5,4 T/L
Hémoglobine.....	122 g/L
Hématocrite.....	0,42
Réticulocytes.....	500 G/L
Leucocytes.....	7,2 G/L
CRP.....	3 mg/L

Le bilan martial est normal.

Des hématies à granulations basophiles sont retrouvées sur le frottis sanguin.

1. Quelle intoxication suspecte le médecin ? Argumentez et interpréter le bilan biologique.

Monsieur B., travaille dans l'industrie de récupération des métaux depuis de nombreuses années. Il consulte son médecin traitant car depuis quelques semaines il présente un syndrome abdominal douloureux sans fièvre ainsi qu'une faiblesse musculaire. Le médecin lui prescrit un bilan biologique.

Les résultats du bilan biologique sanguin sont les suivants :

Erythrocytes.....	5,4 T/L	
Hémoglobine.....	122 g/L	anémie modérée
Hématocrite.....	0,42	
Réticulocytes.....	500 G/L	↑ (régénératifs > 100 G/L)
Leucocytes.....	7,2 G/L	
CRP.....	3 mg/L	

VGM?

TCMH?

CCMH?

Le bilan martial est normal.

Des hématies à granulations basophiles sont retrouvées sur le frottis sanguin. **Hématies ponctuées (dus à la persistance d'ARN intra-érythrocytaire)**

1. Quelle intoxication suspecte le médecin ? Argumentez et interpréter le bilan biologique.

INTOXICATION CHRONIQUE AU PLOMB - SATURNISME

Monsieur B., travaille dans l'industrie de récupération des métaux depuis de nombreuses années. Il consulte son médecin traitant car depuis quelques semaines il présente un syndrome abdominal douloureux sans fièvre ainsi qu'une faiblesse musculaire. Le médecin lui prescrit un bilan biologique.

Les résultats du bilan biologique sanguin sont les suivants :

Erythrocytes..... 5,4 T/L
Hémoglobine..... 122 g/L **anémie modérée**
Hématocrite..... 0,42
Réticulocytes..... 500 G/L ↑ (régénératifs > 100 G/L)
Leucocytes..... 7,2 G/L
CRP..... 3 mg/L

$VGM = Ht/GR = 77 \text{ fl}$
 $TCMH = Hb/GR = 22 \text{ pg}$
 $CCMH = Hb/Ht = 29 \%$
➔ microcytose, hypochrome

Le bilan martial est normal.

Des hématies à granulations basophiles sont retrouvées sur le frottis sanguin.

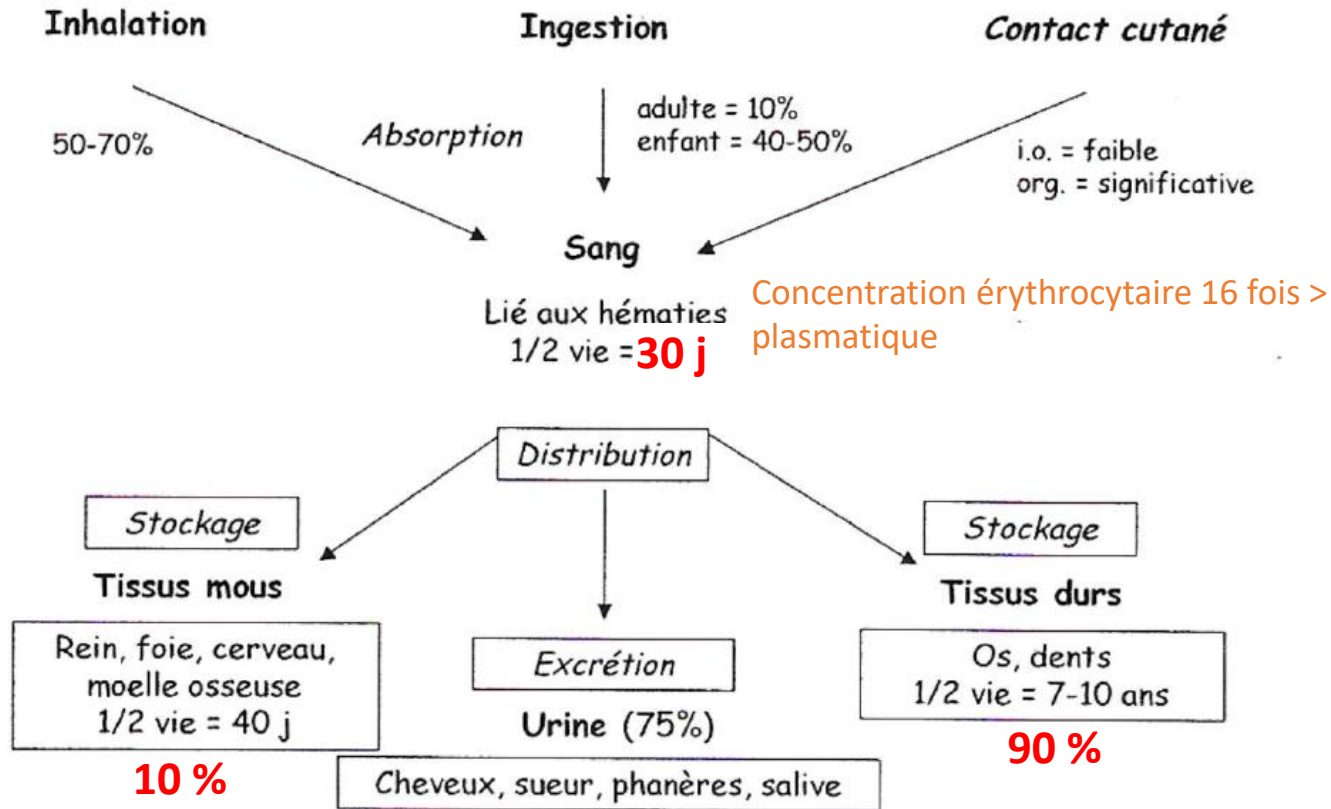
1. Quelle intoxication suspecte le médecin ? Argumentez et interpréter le bilan biologique.

INTOXICATION CHRONIQUE AU PLOMB - SATURNISME

Anémie microcytaire hypochrome régénérative

2. Comment se distribue le toxique dans l'organisme ?

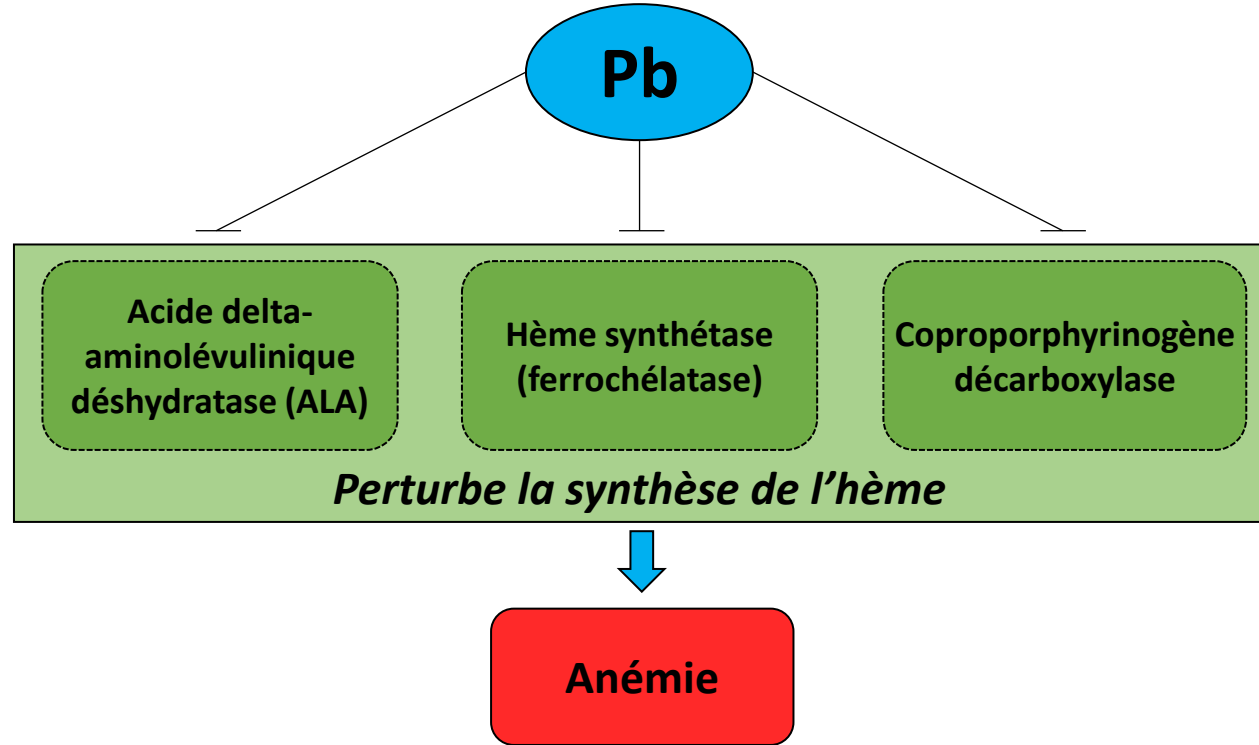
2. Comment se distribue le toxique dans l'organisme ?



3. Quel est le mécanisme d'action toxique ?

3. Quel est le mécanisme d'action toxique ?

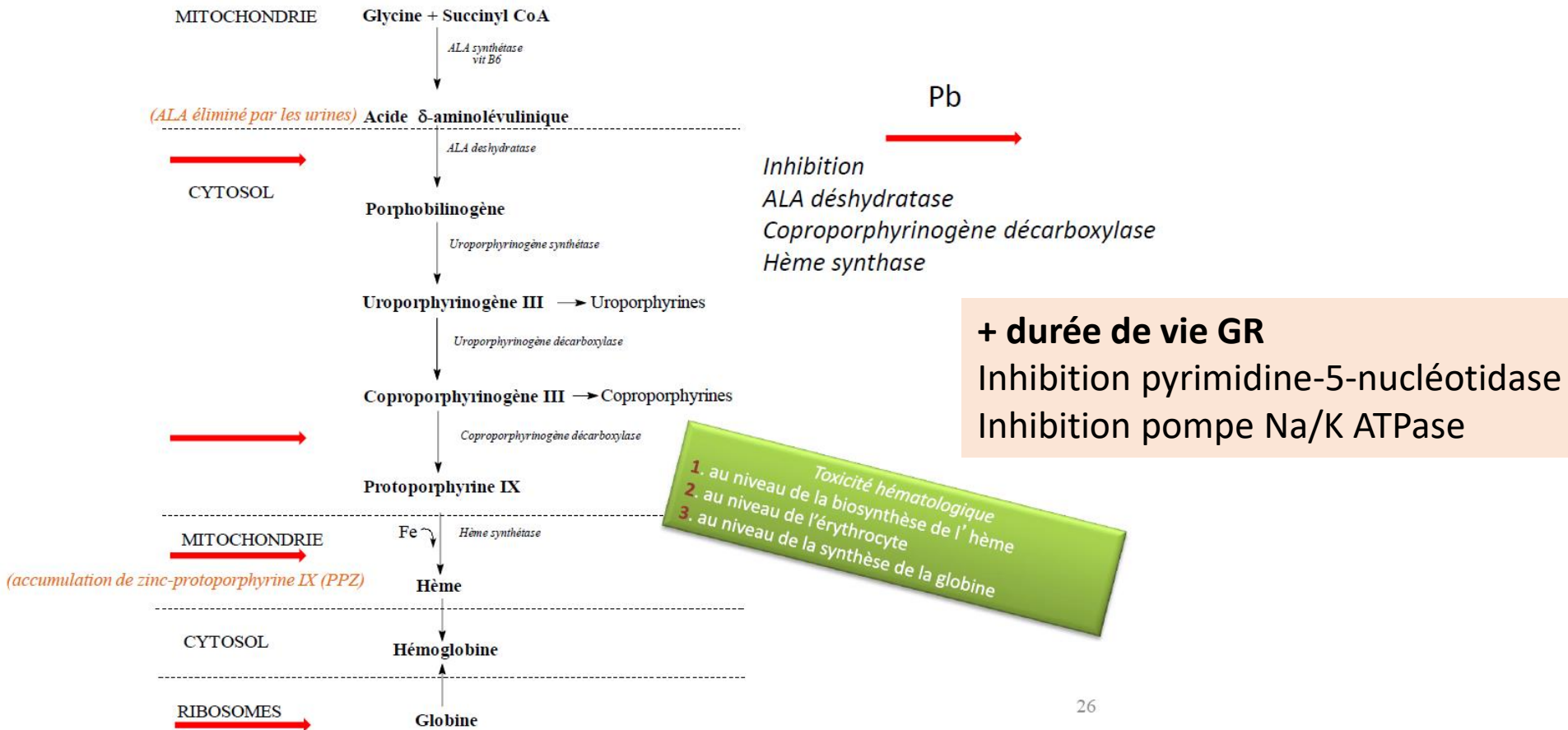
Le plomb est un poison de l'hémoglobine, à l'origine d'une anémie



Le plomb **inhibe** également la synthèse de la **globine** et le **transport du fer**

3. Quel est le mécanisme d'action toxique ?

Synthèse de l'hème



4. Quelle est la prise en charge de ce type d'intoxication ?

4. Quelle est la prise en charge de ce type d'intoxication ?

Maladie à déclaration obligatoire (**PLOMBEMIE > 50 ug/L**)

- **Traitement évacuateur** : retrait de la source d'exposition et mesures hygiénodietétiques
- **Traitement symptomatique** : hyperhydratation et correction des carences
- **Traitement spécifique** : **Traitement chélateur** (complexation et élimination urinaire) si Pb > 700 ug/L ou 450 ug/L chez enfant
 - Acide dimercapto-succinique (DMSA, succimer) per os
 - EDTA-calcique IV
 - Dimercaprol (BAL) IM (passe BHE)
- **Traitement épurateur** : aucun

5. Quels dosages peuvent confirmer son diagnostic ?

5. Quels dosages peuvent confirmer son diagnostic ?

ENZYMES	MÉTABOLITES	DOSAGES dans le saturnisme
<i>ALA synthétase</i> ----->	<i>Succinyl Coenz A + glycine</i> ↓	
	<u>Ac Δ Amino lévulinique</u>	↑↑↑ urines (NI < 4,5 mg/l)
<i>ALA déhydratase</i> ----->	↓	↓↓↓ activité de ALA desh., sang
	<i>Porphobilinogène</i> ↓	
<i>Porphobilinogène déaminase</i> ----->	↓	
	<i>Uro porphyrinogène III</i> ↓	
<i>Uroporphyrinogène décarboxylase</i> >	↓	
	<u>Copro porphyrinogène III</u>	↑↑↑ urines
<i>Copro porphyrinogène oxydase</i> ----->	↓	
	<i>Proto porphyrinogène IX</i> ↓	
<i>Proto porphyrinogène oxydase</i> ----->	↓	
	<u>Proto porphyrine IX</u>	↑↑↑ sang, (PPZ : NI < 5 µg/g Hb)
<i>Hème synthétase (ferrochélatase)</i> >	↓	
	<i>Hème</i>	↓↓↓ (anémie)

+ PLOMBEMIE

+ PLOMBURIE
provoquée

En italiques : étapes mitochondriales,

En caractères normaux : étapes cytoplasmiques,

En gras : paramètres perturbés par l'action du plomb.

6. Comment prévenir ce type d'intoxication ?

6. Comment prévenir ce type d'intoxication ?

Equipement de protection individuelle (EPI) : vêtement de travail, gants, lunettes, masques

Equipement de protection collective (EPC)

Surveillance médicale

Contrôle teneur en plomb de l'atmosphère de travail

Rénovation des habitations construites avant 1948

Règles hygiéno-diététiques (lavage fruits, légumes et mains)

7. Quelles seraient les particularités de cette intoxication chez un enfant ?

7. Quelles seraient les particularités de cette intoxication chez un enfant ?

Saturnisme infantile

Intoxication accidentelle par voie digestive (écailles, poussières de peinture)

Troubles neurologiques persistants : atteinte SNC (↓ QI, encéphalopathie saturnine)

Troubles rénaux (néphropathie tubulaire)

Séquelles: épilepsie persistante, retard psychomoteur, cécité, hémiparésie...



FIN

marie.bellouard@universite-paris-saclay.fr