

Les toxiques les plus courants et les plus dangereux

L. CORDIER, V. LAPLAZA

1. Introduction

Les intoxications sont devenues la première cause d'admission à l'hôpital des sujets jeunes dans les pays développés. Il est à noter qu'en France la moyenne d'âge du suicidant s'allonge progressivement avec une augmentation constante des intoxications volontaires ou accidentelles chez la personne âgée. La mortalité reste également importante, voire incompressible pour certains toxiques, malgré une prise en charge symptomatique qui paraît optimale.

Selon les résultats (1) de 2005 de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) sur la liste des médicaments les plus prescrits en France en quantité, figurent les antalgiques à base de paracétamol, viennent ensuite le traitement des dysthyroïdies, les antispasmodiques, les veinotoniques et les hypolipémiants.

Les résultats (2) de l'Observatoire Régional des Urgences de Midi-Pyrénées (ORUMIP) publiée pour l'année 2007 une prédominance des intoxications avec des spécialités psychiatriques : Benzodiazépine, médicaments psychotropes, antiépileptiques, neuroleptiques et autres antidépresseurs, les analgésiques non opioïdes arrivent en 10^e position après les anticoagulants. Arrivent ensuite les antidépresseurs tricycliques, les Anti-inflammatoires non stéroïdiens et les salicylés. Il existe donc une nette discordance entre les spécialités les plus prescrites et celles les plus rencontrés dans les intoxications.

Correspondance : Pôle de Médecines d'Urgence, Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Purpan, Place du D^r Baylac, 31059 Toulouse cedex 09. E-mail : virginie.laplaza@free.fr

2. Les intoxications les plus fréquentes (3-9)

2.1. Les benzodiazépines

Les plus fréquemment retrouvés sont : le Lexomil®, le Rivotril® et le Xanax®.

Les benzodiazépines (BZD) appartiennent une classe de médicaments aux propriétés hypnotiques, anxiolytiques, antiépileptiques, amnésiantes et myorelaxantes. Les BZD sont souvent utilisées pour soulager à court terme l'anxiété, l'insomnie sévère ou incapacitante.

La dépendance et/ou de la tolérance est très variable d'un patient à l'autre. De ce fait la dose toxique l'est tout autant d'un individu à un autre.

Les intoxications aiguës par BZD sont à l'origine d'un coma calme hypotonique, rarement très profond mais qui peut s'accompagner de complications. On note dans certains cas des effets paradoxaux avec agitations psychomotrices, agressivité, bouffées délirantes aiguës et psychoses dissociatives. Les BZD se dosent de manière qualitative et non quantitative ; de ce fait, il n'a que peu d'intérêt chez le patient ayant un traitement de fond par BZD.

La prise en charge du patient se résume en une surveillance cardio-tensionnelle et la mise en place d'une voie veineuse périphérique. Le coma profond avec un Glasgow inférieur à 8 et la dépression respiratoire plus ou moins prononcée, peuvent être antagonisable par le flumazénil (Anexate®) à administrer en injections successives en intraveineuse lente suivi d'une dose d'entretien (dose ayant permis le réveil/heure). L'absence de réponse avec des doses de charge supérieures ou égales à 1 mg doit faire rechercher une autre cause au coma.

2.2. Les psychotropes

On retrouve dans cette famille, les carbamates avec comme chefs de file l'Equanil® et la Mépronizine®.

Les carbamates sont utilisés comme tranquillisant, anxiolytique, myorelaxant dans certaines pathologies, ainsi qu'en traitement anticonvulsivant. Le taux plasmatique thérapeutique des carbamates se situe à 15 mg/L de sang à 3 heures de la prise du traitement.

La dose toxique est estimée à 4 g pour l'adulte. Ce surdosage induit un risque important de coma et de convulsions. Sur le plan cardiovasculaire des troubles à type d'hypotension sévère avec risque de collapsus et de détresse respiratoire ont été décrits.

Cette intoxication se fait en un cycle de trois phases (coma-réveil-coma) : en effet cette molécule forme des conglomerats gastriques. Dès la reprise du transit un relargage de celle-ci entraîne une nouvelle réabsorption.

Sur le plan thérapeutique :

- Si l'absorption est inférieure à une heure, en l'absence de trouble de la conscience ou après l'intubation, un lavage gastrique et l'administration de charbon activé sont préconisés.
- Si l'absorption est supérieure à une heure, un traitement symptomatique (remplissage + catécholamine si nécessaire) et une surveillance cardio-tensionnelle sont débutés.

Un dosage de la carbamatémie est utile du fait de la relation entre la concentration plasmatique et la profondeur du coma.

Dans les intoxications sévères, la dialyse peut s'avérer nécessaire.

Il n'existe pas d'antidote aux carbamates.

2.3. Les antiépileptiques

On y retrouve la Dépakine[®], le Keppra[®] de plus en plus utilisé et le Tégréto[®].

Les antiépileptiques, anticonvulsivants ou anti comitiaux, appartiennent à un groupe varié de médicaments utilisés dans la prévention ou l'occurrence de l'épilepsie.

Ils peuvent parfois être indiqués dans d'autres pathologies, comme antalgiques, anxiolytiques ou thymorégulateurs, selon les cas.

En cas de surdosage, les signes cliniques sont essentiellement neurologiques avec somnolence, syndrome confusionnel et plus rarement un coma profond hypotonique. Lors d'intoxications massives des convulsions, altération hémodynamique, détresse respiratoire et acidose métabolique ont été décrites. Un surdosage d'acide valproïque peut entraîner une atteinte hépatique en plus des autres signes.

Si la prise en charge à lieu dans les premières heures après l'ingestion, un lavage gastrique avec administration de charbon activé est envisageable en l'absence de contre-indications.

Il est à noter que le traitement est avant tout symptomatique avec la possibilité d'avoir recours dans les cas d'intoxication grave à la dialyse voire transplantation hépatique.

2.4. Les neuroleptiques

Le Solian[®], l'Abilify[®], le Risperdal[®], le Tercian[®].

Les neuroleptiques ou antipsychotiques sont des médicaments à effet neurobiologique, utilisés dans le traitement de certaines affections du système nerveux central : les psychoses, tout particulièrement au niveau de la transmission synaptique.

Les neuroleptiques sont des médicaments dont le but est de réduire les symptômes psychotiques, que l'on classe aujourd'hui en deux grandes catégories :

- *Symptômes positifs ou productifs* : agitation, hallucinations, délire, angoisse.
- *Symptômes négatifs ou déficitaires* : autisme.

Il n'existe pas de dosage sanguin des neuroleptiques. Les risques de surdosage sont le *coma*, les *syndromes extrapyramidaux* avec dyskinésies et les *syndromes malins des neuroleptiques*. Le tableau clinique se traduisant par : une hyperthermie, une rigidité musculaire et augmentation du taux sanguin des CPK, un trouble de la conscience avec mutisme ou stupeur, un trouble du système nerveux autonome avec parfois : troubles du rythme cardiaque, pâleur, hypersudation, sialorrhée, hypertension modérée, tachypnée, incontinence, hallucinations.

Concernant la prise en charge thérapeutique de l'intoxication aux neuroleptiques, il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage. La prise en charge est symptomatique. Il existe des correcteurs des syndromes extra pyramidaux, les plus utilisés étant le Lepticur® et l'Artane®.

2.5. Le paracétamol

Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan® sont les spécialités les plus répandues.

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique non salicylé. À forte dose il possède une toxicité hépatique, qui s'accompagne cliniquement de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, d'anorexie et de pâleur. Ces signes sont d'apparition tardive et un examen clinique trop précoce peut s'avérer faussement rassurant. Le risque d'atteinte hépatique est important en cas de dose supposée ingérée (DSI) entre 10 et 15 g chez l'adulte. Le dosage sanguin du paracétamol doit être fait en urgence du fait de sa valeur diagnostique et pronostique.

La surveillance biologique (Paracétamolémie, bilan hépatique et bilan d'hémostase) doit être répétée régulièrement (H0, H4 puis H12). Sur le plan thérapeutique, Il existe un antidote au paracétamol, le N-acétyl-cystéine : Fluimucil® à débiter dès la suspicion d'intoxication au paracétamol avant même l'apparition des signes cliniques). Le Fluimucil® sera stoppé à la négativation de la Paracétamolémie.

L'hospitalisation en gastroentérologie peut s'avérer nécessaire en cas d'atteinte hépatique. Une intoxication grave au paracétamol pouvant aboutir à une hépatite fulminante et à la greffe.

2.6. Les antidépresseurs inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS)

Déroxat®, le Citalopram®, le Prozac®, l'Effexor®.

Ce sont des médicaments utilisés pour traiter la dépression et les troubles obsessionnels compulsifs, ainsi que les troubles anxieux et les phobies.

En cas de surdosage, l'intoxiqué peut présenter un syndrome sérotoninergique (agitation, tremblements, sueur, diarrhée, trouble de la conscience, hyperthermie).

mie, tachycardie, polypnée). Il a également été décrit des troubles cardio-ten-sionnels, insuffisance rénale et rhabdomyolyse.

Il n'existe pas d'antidote face à un surdosage aux antidépresseurs IRS.

La surveillance est clinique et la prise en charge symptomatique. Un lavage gas-trique et l'administration de charbon actif est préconisé en l'absence de contre-indications dans l'heure qui suit l'ingestion.

Les antidépresseurs tricycliques (ADT)

Le Laroxyl®, le Prothiadem®, le Ludiomil®.

Ce sont des molécules utilisées dans le traitement au long cours des épisodes dépressifs majeur et dans les douleurs neuropathiques périphériques.

Lors de l'intoxication, la toxicité est étroitement liée à la DSI qui représente un facteur pronostic. Un risque léthal existe dans l'intoxication massive aux ADT. L'intoxication aiguë associe 3 tableaux :

- Un effet stabilisant de membrane avec risque de trouble du rythme cardiaque (modification de l'ECG et perturbations hémodynamiques).
- Un syndrome neurologique sérotoninergique.
- Un syndrome anticholinergique.

L'intoxication par les ATD se singularise par l'existence d'un temps de latence de 1 à 4 heures entre la prise du toxique et l'apparition des premiers symptômes. Cette phase trompeuse doit être connue et ne doit pas faire sous-estimer la gra-vité de l'intoxication.

Le seuil toxique est à 500 mg, DSI à laquelle le syndrome anti-cholinergique apparaît parfois accompagné de convulsions. La prise en charge correspond à une décontamination gastro- intestinale précoce, un traitement symptomatique (ventilation artificielle si nécessaire, remplissage vasculaire et administration de bicarbonates de sodium molaire en cas d'élargissement du QRS) et une sur-veillance longue du fait d'une demi-vie allongée.

2.7. Les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Bi Profenid®, Ibuprofène® ...

Les AINS sont des médicaments très largement utilisés dans le traitement symp-tomatique des affections douloureuses et inflammatoires.

La plupart des intoxications aiguës par les AINS sont asymptomatiques lorsque les signes d'intoxications sont observés, ils sont généralement bénins (douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, sensations vertigineuses et bourdonnements d'oreilles. Dans quelques cas des complications plus graves ont été observées : coma, hypothermie convulsions, troubles métaboliques.

Il n'existe pas de dosage ni d'antidote aux AINS.

Le traitement est symptomatique.

2.7.1. Cas particulier de l'acide acétylsalicylique (Aspegic®)

Le symptôme essentiel de l'intoxication salicylée est l'hyperventilation non contrôlée par le patient. Les troubles respiratoires évolue en 3 phases :

- Alcalose respiratoire pure.
- Alcalose respiratoire avec acidose métabolique.
- Acidose mixte.

Les autres symptômes associent nausées, vomissements, épigastralgies, hématemèse, hyperthermie avec déshydratation extra et intracellulaire, insuffisance rénale.

Les examens biologiques reposent sur la gazométrie et le dosage de la salicylémie avec la survenue de troubles sévères en cas de résultats supérieur à 500 mg/l.

Le traitement est symptomatique avec une décontamination digestive précoce, une réanimation hydroélectrolytique (alcalinisation des urines plus ou moins hémodialyse).

2.8. L'intoxication à l'alcool éthylique

Bien souvent banalisée, l'intoxication alcoolique reste aiguë reste l'intoxication la plus fréquente dont les conséquences peuvent s'avérer dramatiques notamment en cas d'association à d'autres toxiques.

Après une absorption rapide par le tube digestif et une diffusion à l'ensemble du volume hydrique corporel, son métabolisme est essentiellement hépatique. Le pic de concentration à jeun de l'alcool éthylique est atteint entre 30 et 45 minutes, la décroissance est de 0,10 à 0,15 g/l/h.

La sévérité de l'intoxication alcoolique aiguë dépend de la dose ingérée mais aussi de la vitesse avec lequel le pic d'alcoolémie est atteint.

Le dosage de l'alcool dans le sang affirme le diagnostic mais il n'existe pas de parallélisme entre l'alcoolémie et le tableau clinique.

Dans toute intoxication aiguë par l'alcool éthylique, il faut savoir rechercher des complications (hypoglycémie, hypothermie, collapsus tensionnel, pneumopathie d'inhalation), des lésions traumatiques et une prise médicamenteuse associée.

Sur le plan toxicologique, lavage gastrique et administration de charbon activé sont inutiles.

Le traitement est essentiellement symptomatique avec prévention des complications, le dépistage des conséquences d'une alcoolisation chronique, la recherche de sevrage dans les suites de l'intoxication et la mise en œuvre d'une prise en charge de la conduite alcoolique addictive.

2.9. L'intoxication au javel

L'eau de javel est une solution d'hypochlorite de sodium de calcium ou de potassium utilisé comme agent de blanchiment est largement diffusé d'où sa fréquence importante dans les intoxications accidentelles (accident de déconditionnement).

La solution concentrée est un caustique majeure à l'inverse de la solution diluée qui est seulement irritante. La solution concentrée est responsable en cas d'ingestion d'ulcérations, de perforation et d'hémorragie digestive pouvant évoluer en cas de séquelles vers la sténose du tractus digestif. Le diagnostic sera clinique avec visualisation des lésions par examen fibroscopique à réaliser à partir de la 6^e heure. Le traitement par la suite sera symptomatique et/ou chirurgical. L'ingestion de solution diluée se traduit par une irritation avec brûlures rétro-sternales et épigastriques, nausées et vomissements. Le traitement consistera à l'administration de pansements digestifs durant plusieurs jours.

3. Les intoxications les plus graves

3.1. Intoxication aux digitaliques

L'intoxication par les digitaliques résulte d'une ingestion suicidaire ou d'un surdosage facilité chez le sujet âgé par une altération de la fonction rénale.

Les manifestations initiales sont l'apparition de troubles digestifs et neurosensoriels avec à partir de la 6^e heure des anomalies cardiovasculaires qui font la gravité du tableau clinique (troubles de la conduction et de l'automatisme).

La durée du tableau clinique dépend des propriétés cinétiques du digitalique :

	Digitoxine	Digoxine
Absorption à 2 heures (%)	100	60-70
Délai d'action (heures)	3-5	3
Demi-vie plasmatique (jours)	5-7	1-2
Durée d'action (jours)	14-21	4-7
Dose toxique (dosage sanguin)	> 25 ng/ml	> 3 ng/ml
Dose toxique (ingestion)		2 à 5 g (adulte)

Facteurs pronostics péjoratifs : âge > 60 ans, sexe masculin, kaliémie > 5 mmol/l, existence d'un Bloc Atrio-ventriculaire (BAV).

La prise en charge nécessite :

- Une hospitalisation avec transport médicalisé vers un service de réanimation.
- *Un traitement évacuateur* : lavage gastrique précoce (< 4 h) en l'absence de toute arythmie et après administration d'atropine, charbon activé à renouveler toutes les 6 h.
- *La correction des troubles hydro-électrolytiques.*
- *Un Traitement symptomatique des complications cardiaques* : entraînement électro-systolique, anti-arythmiques (lidocaïne).
- *Un traitement spécifique* : antidote : Digidot® qui représente le traitement de 1^{re} intention après l'échec de l'atropine en dose équimolaire en cas de menace vitale et semi molaire en cas de facteurs de mauvais pronostics.

3.2. Intoxication à l'insuline

L'intoxication sévère par l'insuline est l'une des rares intoxications qui peut être observée à tous les âges de la vie, du nourrisson à la personne âgée, qu'il s'agisse d'intoxications accidentelles, volontaires ou criminelles.

Sur le plan épidémiologique, les études européennes (10) évoquent entre 4 et 8 % de mortalité imputable essentiellement à une hypoglycémie sévère.

Les manifestations typiques de l'intoxication par l'insuline sont surtout neurologiques et en représentent les causes principales d'admission (89 % des cas). Elles sont secondaires à l'hypoglycémie et à l'encéphalopathie hypoglycémique (11, 12).

Les symptômes apparaissent habituellement pour des valeurs de glycémie inférieure à 1,65 mmol/l (0,3 g/l) et se résument souvent à un état confusionnel, éventuellement associé à des épisodes d'agitation. Nervosité, vertiges, sensation de faim, sueurs, tremblements, anxiété, tachycardie et palpitations les précèdent parfois.

Les hypoglycémies profondes inférieures à 0,55 mmol/l (0,1 g/l) se traduisent par un coma profond hypotonique, avec dilatation et faible réactivité pupillaire, pâleur et respiration ample, apparaissent ensuite état de mal épileptique et œdème cérébral.

Le diagnostic sera facilité par le contexte souvent évocateur, la symptomatologie et la constatation d'une hypoglycémie. En période symptomatique, le diagnostic pourra être étayé par les dosages sériques simultanés de l'insuline, alors augmentée, et du peptide C, d'élévation moindre, témoignant de l'origine exogène de l'insuline.

L'absence de facteur de gravité ou pronostique doit être soulignée.

Le traitement repose principalement sur l'administration prolongée de solutés sucrés hypertoniques (30 à 50 %) associée au traitement symptomatique. L'intoxication par l'insuline est l'une des rares intoxications pour lesquels le trai-

tement spécifique prime sur le traitement symptomatique. Dans l'intoxication par l'insuline, la place de la décontamination digestive est limitée.

La surveillance rapprochée de la glycémie capillaire doit guider l'apport glucosé dans son intensité et sa durée. L'intoxication sévère par l'insuline est une cause de coma prolongé, de séquelles cérébrales invalidantes et de décès.

3.3. Intoxication à la chloroquine

Le nombre d'intoxications aiguës reste rare cependant la facilité d'obtention, du stockage dans pharmacie familiale et le conditionnement (1 boîte = 100 comprimés, soit 10 g de chloroquine équivalent à deux fois la dose mortelle) favorise le risque d'intoxication.

L'intoxication est redoutable par la précocité (1 à 4 heures après ingestion) et la gravité des troubles cardiovasculaires avec mise en jeu du pronostic vital sans coma annonciateur.

Le mécanisme est le puissant effet stabilisant de membrane : anti-arythmique de classe I (proche des quinidiniques) qui comporte :

- action inotrope négative,
- vasodilatation,
- trouble de la conduction intra-cardiaque.

Dose toxique : 2 g avec risque mortel à des doses > 5 g en l'absence de traitement. Le tableau initial est souvent faussement rassurant, mais un arrêt cardiaque brutal et inopiné peut survenir dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion. Les signes cardiaques peuvent s'associer dans un 2^e temps à l'apparition de troubles métaboliques, respiratoires et digestifs.

Concernant la prise en charge thérapeutique : dès le préhospitalier puis dans une unité de réanimation, outre la décontamination digestive avec administration précoce de charbon en l'absence de contre-indication, il a été décrit une action bénéfique du DIAZEPAM dans ce type d'intoxication.

Le traitement spécifique tiendra compte des critères de gravité de l'intoxication (DSI, tension artérielle et allongement du QT) et du délai écoulé depuis l'ingestion avec la mise en place de mesures de réanimation.

3.4. Intoxication aux AVK

3.4.1. Préviscan®

Ce sont des médicaments utilisés dans les pathologies thrombo-emboligènes (fibrillation auriculaire, valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires) ainsi que dans l'infarctus du myocarde (IDM), en prévention des complications thromboemboliques et de la récurrence. Ils sont prescrits en traitement relais de l'héparine sur les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires.

Le surdosage en AVK est souvent involontaire du fait de la difficulté de stabiliser son taux plasmatique. Le diagnostic est souvent biologique avec un INR supérieur à la norme thérapeutique. Mais il peut s'accompagner d'hémorragies visibles (épistaxis, gingivorragies, hématomes) ou non visible (hématome cérébral ou péritonéal). Le pronostic vital peut être mis en jeu.

L'antidote est la vitamine K1, elle peut être administrée par voie orale ou par voie veineuse en cas d'administration de charbon activé.

La surveillance est basée sur le contrôle rapproché (toutes les 8 heures) de l'INR et de prendre le relais par l'héparine pour poursuivre une couverture efficace par anticoagulant.

Devant un syndrome hémorragique grave, la correction immédiate du trouble de la coagulation peut-être obtenu par l'administration de plasma frais congelé ou de facteurs vitamine K dépendant.

3.5. Intoxication à la colchicine

L'intoxication à la colchicine (colchimax®) est rare mais potentiellement grave (13) car responsable d'une atteinte multi-viscérale avec défaillance cardiaque, respiratoire, hépatique, neurologique et hématologique (hyperleucocytose, hypoplasie médullaire).

Les signes cliniques apparaissent après un intervalle libre de 6 à 12 heures.

La sévérité de l'intoxication et le taux de mortalité sont liés directement à la DSI.

Le diagnostique positif se réalise par un dosage de la colchicine urinaire.

Le traitement est basé sur une décontamination digestive précoce par lavage gastrique et administration de charbon activé suivi d'un traitement symptomatique par réanimation médicale (maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, correction des troubles hématologiques et de la coagulation, antibiothérapie en cas de fièvre).

4. Conclusion

Les intoxications aiguës volontaires ou accidentelles sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité significative, l'accessibilités aux médicaments varie au cours du temps, l'analyse des différentes études retrouve que les grandes classes pharmacologiques connues pour leur toxicité ne reflète cependant pas le quotidien des équipes des services d'urgence qui montre que des produits à prescription plus limitée peuvent être une cause importante de prise en charge du fait de leur toxicité.

Références bibliographiques

1. CNAM ; www.Ameli.fr
2. ORUMIP. Toulouse, www.orumip.fr
3. Villa A, Baud F, Megarbane B, Lapostolle F, Garnier R, Bismuth C. Intoxication les plus fréquentes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Médecine d'urgence, 25-030-A-10, 2007.
4. Bismuth C. Toxicologie Clinique, 5^e édition, 2000.
5. Descottes J, Testud F, Frantz P. Les urgences en Toxicologie, 1992.
6. Megabarne B, Baud F. Principales Intoxications Aiguës, La revue du praticien 2006 ; 14 : 1603-13.
7. Megarbane B, Donneti L, Blanc T, Cheron G, Jacobs F. Conférences d'experts de la société française de réanimation en langue Française. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation (Elsevier, Paris). Réanimation 2006 ; 15 : 332-42.
8. Mathieu D, Mathieu-Nolf M. Principales Intoxications Aiguës. La revue du praticien 2002 ; 19 : 2157-65.
9. Baud F-J, Deye N, Sonnevill R, Mégarbane B. Intoxication grave par l'insuline, Réanimation ; 15 : 481-9.
10. Hart SP, Frier BM. Causes, management and morbidity of acute hypoglycaemia in adults requiring hospital admission, QJM 91 1998 ; 505-10.
11. Spiller HA. Management of antidiabetic medications in overdose, Drug Saf 19 1998 ; 411-24.
12. Megarbane B. Intoxication aiguë par la Colchicine. ORPHANET 2003.

