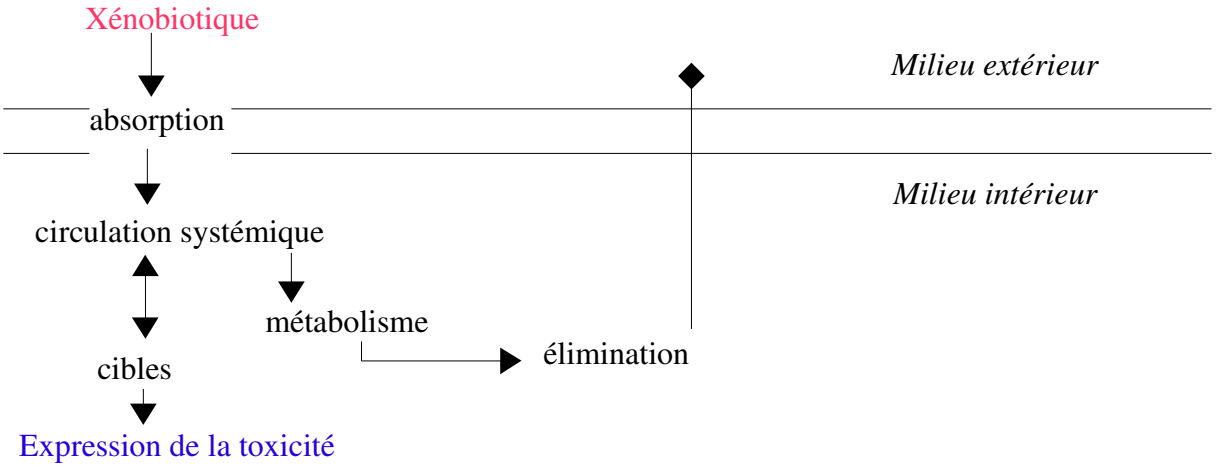
TOXICOLOGIE MEDICALE : GENERALITES

I/ Définitions

- Intoxication = individu x exposition
  - symptomatologie
    complicat°
    (immédiate ou
    retardée)
    thérapeutique
  - ttt
    terrain
    circonstances
  - toxique
    voie
    dose
    temps
- **Xénobiotique** : substance possédant des propriété toxiques, même à très faible concentration (exemple des pesticides) / toxique au sens large
- Biodisponibilité :
  - toxique soluble / non soluble
  - absorption importante au niveau : cutané, muqueuses, pulmonaire
  - au niveau digestif : absorption diminuée
- Intoxication volontaire / involontaire
- Types de produits, causes d'intoxication :
  - médicaments (environ 54 %)
  - produits ménagers
  - produits industriels
  - alcool
  - ...
- T.I.A.C = **T**oxi-**I**nfection **A**limentaire **C**ollective
  - ✔ **déclaration obligatoire**

II/ Devenir du xénobiotique dans l'organisme



- Pour un toxique donné = des organes cibles (*ex :* foie, coeur, rein)
- *Naloxone* = antidote des intoxications par les opiacés
- Organes qui permettent l'élimination des toxiques :
  - **poumons** = éliminent les volatiles (attention : peut provoquer une pneumopathie d'élimination)
  - **reins** = éliminent les produits hydrosolubles
  - par **voie biliaire** = élimination des produits liposolubles (donc : élimination par les selles). Mais le toxique peut repartir vers le foie = cycle entéro-hépatique

III/ Intoxication

- ttt symptomatique
- prise en charge « standard » en réanimation

A) Ttt

1. *Ttt évacuateur*

   ➔ En existe t-il un utile pour le patient ?

2. *Ttt antidote*

   Attention : il n'existe pas d'antidote pour tous les toxiques.

3. *Phase métabolique du ttt*

4. *Ttt épurateur*

   Avec des moyens naturels (poumons, ...) ou artificiels (dialyse, ...).

B) Généralités

- Très forte diversité des individus :

  Personne ne réagit pareil. Pour une même dose : un patient peut réagir peur fortement / moyennement fortement / très fortement

- Peser les bénéfices / risques d'une quelconque prise en charge

- Courbe dose / effet : même substance sans seuil. Plus on augmente la dose, plus les symptômes seront élevés

- Toxicocinétique ou pharmacocinétique :
  - à un moment : on atteint le maximum d'efficacité
  - on sait que, pour un toxique = les effets seront les plus importants à x heures après l'absorption
  - quand ce temps est passé : la situation ne peut plus se dégrader

- Seuils de toxicité :
  - dose létale minimale chez l'homme (dose la plus petite qui à donnée un décès chez l'homme)
  - dose toxique (attention = elle n'est pas la même pour chaque personne)

✔ *NOEL :* la plus grande dose qui ne donne aucun effet
✔ *NOAEL :* la plus grande dose (ou concentration) qui ne donne aucun effet nocif
✔ *LOAEL :* dose (ou concentration) la plus faible pour laquelle un effet à été observé

- Exposition au toxique :
  - *VME =* **V**aleur **M**oyenne d'**E**xposition (valeur donnée pour un travail de 40 h / semaine, 5 j / 7)
  - *VLE =* **V**aleur **L**imite d'**E**xposition (seuil à ne pas dépasser en 30 mn)

➢ Ces 2 seuils sont déterminés par le code du travail
➢ VME : valeur différente selon les pays (valeur réglementaire)

- On peut faire le parallèle entre la toxicité chez les rongeurs et chez l'homme

IV/ Quelques mécanismes d'action toxique

1. Formation de radicaux libres

Monooxygénases = sont capables d'oxyder une première fois les toxique / de les rendre chimiquement très actif.

➔ Altération de la membrane cellulaire, ...

Le glutathion :

- fabriqué par les cellules
- sert à protéger des réactions chimiques
- protège les cellules des radicaux libres
- si absence de gluthation : peut conduire à la nécrose de la cellule
- si la cellule est trop fragile : elle va se « suicider » (= apoptose)
- si des métabolites réactifs réagissent avec le noyau cellulaire : cancérogénèse

2. Activation d'un récepteur

S'il y a un récepteur : il y a peut-être un antidote.
Ex : *Naloxone* ou *Narcan* = antidote des opiacés.

3. Interférences métabolique

V/ Evolution de l'intoxication

a) Intoxication aiguë

- **Toxique dit « fonctionnel »**
  - ✔ insuffisance fonctionnelle (accessible aux ttt symptomatique)
  - ✔ guérison sans séquelle possible ? (hypoxie ?)

→ Prise en charge en réanimation

- **Toxique dit « lésionnel »**
  - ✗ altération cellulaire (mécanisme de réparation cellulaire, nécrose, apoptose)
  - ✗ répartition insuffisante ou inadéquate (mutagénèse : altération du code génétique, cancérogénèse)
  - ✗ séquelles (tissus et cellules atteints)

b) Exposition chronique

- Situation lésionnelle systématique
  - ➢ il y a toujours une modification de l'organisme
  - ➢ risque plus important de cancer
  - ➢ *ex :* pollution atmosphérique
  - ➢ il peut y avoir une altération de la descendance

VI/ Thérapeutique toxicologique

1. Ttt évacuateur

- *Lavage :* cutané, oculaire, gastrique (environ 10 mn à grande eau)

Pour faire un lavage gastrique :

- faire attention à la forme du médicament (*ex :* si c'est un sirop : il ne sera déjà plus dans l'estomac)
- si une très grande quantité de médicaments à été ingérée (I.M.V par ex) : faire de toute manière un lavage gastrique

Pour vider l'estomac, on peut aussi provoquer des vomissements =

- ✗ Le *sirop d'ipéca* :
  - – ne se pratique plus
  - – = vomitif sous forme de sirop
  - – **inconvénients** : compter 20 mn avant d'avoir l'action du médicament, ne marche que dans 50 % des cas
- ✗ Vomissements provoquer par un réflexe mécanique
- ✗ Médicament : injection d'***Apomorphine*** (provoque des vomissements dans les minutes qui suivent l'administration ; attention : provoque aussi un malaise)

Contre-indications aux vomissements :

- troubles de la conscience
- ingestion de produit corrosif
- ingestion de produit convulsivant
- ingestion de produit très fluide (solvant, ..)

- *Charbon activé :*
  - d'abord, on met de l'eau salée dans l'estomac
  - mécanismes d'adsorption (phénomène de surface par lequel des molécules de gaz ou de liquides se fixent sur les surfaces solides des adsorbants selon divers processus plus ou moins intenses) et d'élution (séparation de 2 substances adsorbées, entraînées par un solvant)
  - efficacité : critère chimique, délai d'ingestion, administration
  - attention aux risques de médiastinite, de péritonite
  - risque de vomissements et donc, d'inhalation (pneumopathie d'inhalation)
  - peser les bénéfices (diminue la quantité de toxique ingérée) et les risques
  - à faire dans l'heure qui suit l'intoxication
  - charbon activé : on le chauffe
  - surface de fixation aux toxiques (plus le poids moléculaire augmente, plus la fixation au toxique augmente / poids moléculaire exprimé en *Dalton*)
  - propriété d'adsorption = propriété de se fixer au charbon
  - phase d'élution = le toxique se détache de la surface à laquelle il été attaché
  - charbon activé$^{++}$: quand l'intoxication est due à des médicaments à LP

2. Ttt antidote (ou à effet antidotique)

- ✔ chélateurs : pour les **métaux**
- ✔ antidotes immunologiques : **sérum antivenimeux, Ac antidigoxine**
- ✔ analogues structuraux (*ex :* la *Naloxone* ; pas d'élimination de l'opiacé, il est toujours présent dans l'organisme)
- ✔ modification du métabolisme : blocage métabolique (quand les métabolites sont plus toxique que le toxique lui même / *ex :* pour certains alcool)

3. Ttt épurateur

- voie pulmonaire (possibilité risqué) :
  - on augmente la respiration pour engendrer une élimination^{++} du toxique
  - **attention** : l'organisme tolère mal^{++} l'alcalose (il tolère mieux l'acidose)
- voie biliaire :
  - pas encore
  - les produits qui augmentent l'élimination sont cancérigènes
  - **attention** : intoxication aux AVK = intoxication pendant 15 j à 1 mois : faire bilans^{++}

(solution = *phénobarbital*)

- diurèse osmotique alcaline (acides faibles) :
  - de temps en temps
  - alcaliniser les urines (les rendre moins acides)
  - on apporte du bicarbonate de sodium
  - avoir un pH urinaire à 6,5 ou 7
  - doser le pH urinaire pour connaître l'efficacité du ttt (*Mannitol*)
- épuration extra-rénale (selon certains critères) :
  - = hémodialyse, hémofiltration, hémoperfusion (faire passer le sang dans une colonne de charbon)
  - **inconvénients** : septique, coagulation (faire un tt anticoagulant par *Héparine*), péricardite compressive, hémopéritoine, ...
  - ne pas utiliser à n'importe quel escient
  - à utiliser : quand le rein ne fonctionne pas ou pas suffisamment / la concentration plasmatique doit-être suffisante

4. Ttt symptomatique^{+++}

- Respirateur
- Remplissage vasculaire, vaso-constricteur
- Tonicardiaques
- Facteurs de la coagulation
- ...

VII/ Missions des centres anti-poisons

- Code de la santé publique
- Sont dans les CHU
- *Missions :*

- répondre à toute demande d'évaluation des risques et a toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic, le ttt des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aigue ou non, provoqué par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement
- participent à la toxicovigilance
  - Numéro bientôt unique, national
  - Au CHU : 03.83.32.36.36
  - Toxicovigilance :
    - objectif global = « connaissances et prévention du risque lié aux xénobiotiques »
    - connaissances des xénobiotiques
    - épidémiologie
    - veille et alerte
    - champ : tout produit et substance

- comment ? : notification, par tout professionnels de santé de ce qui est : nouveau ou inattendu, grave (hospitalisation prolongée, séjour en réanimation, ...), « évitable » (par tout moyens : conditionnement différente, composition différente, ...)